

*KLINIK UND POLIKLINIK
FÜR
UNFALLCHIRURGIE
PROF. DR. MED. MICHAEL NERLICH
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG*

*PILOTSTUDIE ZUR ANWENDUNG VON PROCALCITONIN IN DER
AKUTEN UNFALLCHIRURGISCHEN INFEKTDIAGNOSTIK*

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Aylin Bora

2015

Inaugural – Dissertation zur Erlangung des Doktorgrades

**PILOTSTUDIE ZUR ANWENDUNG VON PROCALCITONIN IN DER
AKUTEN UNFALLCHIRURGISCHEN INFEKTDIAGNOSTIK**

Stuttgart, den 15. September 2015

BEARBEITERIN

Aylin Bora
König-Karl-Straße 50
D-70372 Stuttgart
Mail: bora.aylin@gmail.com

FAKULTÄT FÜR MEDZIN DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: PD Dr. med. Carsten Englert

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Koller

Tag der mündlichen Prüfung: 3. September 2015

EIDESSTATTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich an Eides statt, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel verfasst habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Konzepte sind als solche kenntlich gemacht und im Literaturverzeichnis aufgeführt.

Diese Arbeit wurde bisher, weder im In- oder Ausland, in gleicher oder ähnlicher Form keiner anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Stuttgart, den 15. September 2015

Aylin Bora

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. med. Michael Nerlich möchte ich herzlichst für die wohlwollende Bereitschaft und Unterstützung der Klinik danken. Darüber hinaus möchte ich mich für die konstruktive Kritik auf den unfallchirurgisch wissenschaftlichen Seminaren bedanken, auf denen ich meine Promotion und wissenschaftliche Arbeit verteidigen durfte. Herrn PD Dr. med. Carsten Englert möchte ich für die Bereitstellung des Themas und seiner Unterstützung in jeder Phase dieser Arbeit danken. Viele Treffen, auch zu später Stunde haben mich bei dieser Aufgabe stets vorangebracht.

Des Weiteren geht mein ganz besonderer Dank an meinen Betreuer Herrn Dr. med. Werner Krusch. Seine Unterstützung, Ermutigungen und viele anregende Diskussionen haben maßgeblich zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen. Jederzeit ermöglichte er ein Treffen um mir mit sachkundigen und kreativen Ideen zur Seite zu stehen.

Großer Dank geht auch an Prof. Dr. med. Koller, welcher mit Rat und Tat bei der statistischen Auswertung zur Seite stand.

Meinen Eltern und Brüdern Ilyas, Can und Ilkay danke ich für die Unterstützung und die Tatsache mich immer wieder daran zu erinnern, stets an mich zu glauben. Und auch meinen Freunden danke ich dafür mich immer wieder motiviert zu haben, nicht locker zu lassen!

Ganz besonderer Dank geht an Raphael, der mich in den letzten Zügen dieser Arbeit begleitet hat.

Zusammenfassung

Hintergrund:

Entzündungen am muskuloskelettalen Apparat sind in der Notaufnahme ein häufiges Krankheitsbild. Eine Differenzierung zwischen bakterieller und nicht-bakterieller Entzündung ist oft schwierig und erfordert viel Erfahrung bzw. aufwendige diagnostische Methoden. Laborchemisch können die bisher verwendeten Parameter C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten keine eindeutige Unterscheidung in diesem Fall zulassen. In dieser Pilotstudie wurde Procalcitonin (PCT), ein in der Sepsisdiagnostik bekannter Entzündungsparameter, im Vergleich zu CRP und Leukozyten untersucht.

Methoden:

PCT, CRP und Leukozyten wurden in einem Zeitraum von 18 Monaten bei 102 Patienten mit einer Entzündung am muskuloskelettalen Apparat bestimmt. Von diesen konnten 77 Patienten einer bakteriellen Entzündung zugeordnet werden, 25 Patienten einer nicht-bakteriellen. Gleichzeitig erfolgte die Messung von PCT, CRP und Leukozyten in einer Kontrollgruppe, welche den normalen postoperativen Heilungsprozess nach einer Operation am muskuloskelettalen Apparat zeigen sollte.

Ergebnisse:

Die Bestimmung von Leukozyten und CRP konnte eine Unterscheidung zwischen bakterieller oder nicht-bakterieller Entzündung nicht gewährleisten. Bei der Bestimmung von PCT und Anpassung des Cut-off Level auf $>0,12$ ng/ml konnte zwar nur eine niedrige Sensitivität (43 %) erreicht werden, jedoch eine hohe Spezifität (100 %). Dies ist für eine Unterscheidung von bakterieller und nicht-bakterieller Entzündungsreaktion hilfreich.

Schlussfolgerung:

Eine nicht-bakterielle Entzündung kann bei einem PCT Wert über dem Cut-off Level von 0,12 ng/ml ausgeschlossen werden. Eine bakterielle Entzündung kann durch PCT-Bestimmung nicht bewiesen werden.

Abstract

Objective:

Infection or inflammation of the musculoskeletal system is a common disease pattern in an emergency unit. To differentiate between bacterial and non-bacterial infection is difficult and needs a lot of experience or rather complex diagnostic methods. The previously used laboratory parameters C-reactive protein (CRP) and white blood cell count are not able to make a clear discrimination in this case.

Procalcitonin (PCT), a well established infection parameter in the diagnosis of sepsis, has been tested in comparison to CRP and white blood cell count.

Methods:

PCT, CRP and white blood cell count have been measured at 102 patients with an inflammation of the musculoskeletal system in a period of 18 months. 77 of these patients could be allocated to a bacterial infection, 25 to a non-bacterial inflammation. In the same time PCT, CRP and white blood cell count has also been measured in a control group, which should show the normal postoperative healing process after surgery of the musculoskeletal system.

Results:

The determination of white blood cell count and CRP could not ensure a differentiation between bacterial and non bacterial inflammation. Indeed by adapting the cut off- level of PCT $> 0,12$ ng/ml one could achieve only a low sensitivity (43 %) but a high specificity (100 %). This fact is helpful for the discrimination of bacterial infection and non-bacterial inflammation.

Conclusion:

A non-bacterial inflammation can be excluded if the PCT is over the cut-off level of 0,12 ng/ml. On the other hand a bacterial infection cannot be verified by PCT determination alone.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	I
Abstract.....	II
Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungen und Bedeutung.....	V
1 Einleitung	6
1.1 Entzündungsreaktionen in der muskuloskelettalen Chirurgie	6
1.1.1 Hyperurikämie und Gichtarthritis	7
1.1.2 Rheumatoide Arthritis	10
1.1.3 Bakterielle Gelenkinfektionen (Septische Arthritis)	12
1.2 Allgemeine Diagnostik von bakteriellen Gelenkinfektionen und nicht- bakteriellen Gelenkentzündungen	15
1.3 Serologische Entzündungsparameter.....	16
1.3.1 Leukozyten	18
1.3.2 Procalcitonin (PCT)	18
1.3.3 Gegenüberstellung: Procalcitonin und C-reaktives Protein.....	21
1.4 Fragestellung und Zielsetzung.....	22
2 Material und Methoden	23
2.1 Studiendesign	23
2.2 Patientenkollektiv	23
2.2.1 Bildung von Subgruppen in der Untersuchungsgruppe.....	23
2.2.2 Kontrollgruppe.....	24
2.2.3 Zeitpunkt der Vorstellung nach postoperativer Infektsymptomatik	25
2.3 Kriterien zur Diagnosestellung einer Entzündungsreaktion am muskuloskelettalen Apparat	25
2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	25
2.3.2 Mikrobiologische und mikroskopische Untersuchung	26
2.4 Laboranalyse.....	26
2.4.1 Procalcitonin	27
2.4.2 C-reaktives Protein	27

2.4.3	Leukozyten	27
2.5	Basislaborparameter	27
2.6	Definition des Cut-off Level.....	27
2.7	Statistische Analyse	28
2.8	Votum der Ethikkommission.....	28
3	Ergebnisse	29
3.1	Studienpopulation.....	29
3.1.1	Aufteilung der Studiengruppen.....	30
3.1.2	Anthropometrische Daten.....	32
3.2	Mikrobiologische Ergebnisse	32
3.3	Serologische Diagnostik.....	34
3.3.1	Perioperativer Verlauf der serologischen Entzündungsparameter in der Kontrollgruppe.....	34
3.3.2	Serologische Entzündungsparameter in den Untersuchungsgruppen der Akutdiagnostik von Gelenkinfektionen.....	36
3.3.3	Sensitivität und Spezifität bei der Verwendung von PCT verschiedener Cut off- Level	40
4	Diskussion.....	42
4.1	Verwendung des PCT in der muskuloskelettalen Chirurgie	42
4.2	Das richtige Cut- off Level bei der Verwendung von PCT.....	43
4.3	Diagnostik von postoperativen und primären Gelenkinfektionen in der orthopädischen und traumatologischen Chirurgie.....	44
4.4	Limitierungen dieser Studie.....	46
4.5	Schlussfolgerung und Praxisrelevanz.....	46
5	Abbildungs- und Tabellenverzeichnis	48
6	Literaturverzeichnis	49
7	Index	61

Abkürzungen und Bedeutung

ANA	antinukleäre Antikörper
ANCA	Anti-Neutrophilen-cytoplasmatische Antikörper
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
CALC-1-Gen	Calcitonin- 1- Gen
CCP-AK	Cyclische Citrullin Peptid-Antikörper
CGRP	Calcitonin gene related peptide
CRP	C-reactives Protein
DGU	Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie
ERA	early onset rheumatoid arthritis
HLA-B27	Human Leukocyte Antigen-B27
IL	Interleukin
IDSA	Infectious Diseases Society of America
kD	Kilodalton
mRNA	messenger- ribonucleic acid
PCR	Polymerasekettenreaktion
PCT	Procalcitonin
TNF-alpha	Tumornekrosefaktor- alpha
RA	Rheumatoide Arthritis
SIRS	systemic inflammatory response syndrome

1 Einleitung

In der unfallchirurgischen und orthopädischen Notaufnahme ist die Behandlung von Entzündungsreaktionen und auch Infektionen am muskuloskelettalen Apparat alltägliche Arbeit. Endogene und exogene Faktoren können zu einer Entzündungsreaktion führen. Zu diesen Faktoren gehören physikalische und chemische Reize, sowie auch Mikroorganismen (Lothar 2004).

1.1 Entzündungsreaktionen in der muskuloskelettalen Chirurgie

Die drei Hauptabwehrmechanismen Haut, angeborenes Immunsystem und erworbenes Immunsystem stellen in der Regel einen Schutz vor Entzündungsreaktionen und Infektionen dar. Besteht jedoch ein mangelnder Schutz durch diese Mechanismen kann durch die bereits erwähnten Faktoren eine Entzündungsreaktion des Körpers hervorgerufen werden. Gerade vorgeschädigte Gelenke, wie durch die rheumatoide Arthritis, Gicht oder auch nach Operationen mit und ohne Einsatz von Fremdmaterial bedingt, begünstigen nicht-bakterielle und bakterielle Entzündungsreaktionen (Favero et al 2008, van de Kaandorp et al 1997).

Wenn der menschliche Körper in Form einer Entzündungsreaktion reagiert, sind klinische Zeichen wie calor, rubor, dolor, tumor und functio laesa in unterschiedlicher Ausprägung und Zusammensetzung erkennbar (Lothar 2004). Diese Symptome entstehen durch Erweiterung von Gefäßen, Exsudation von Flüssigkeit und Plasmaproteinen, und Leukozyteneinwanderung in den Migrationsherd. Die Einwanderung verschiedenster Entzündungszellen, wie neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten, Makrophagen und Lymphozyten bewirken eine Ausschüttung von verschiedensten Entzündungsmediatoren. Dabei kommt es auch zur Bildung von Akut-Phase-Proteinen wie C-reaktives Protein (CRP) und Procalcitonin (PCT). Diese Proteine können klinisch nicht erkannt, aber in einer laborchemischen Analyse nachgewiesen werden (Lothar 2005).

Anhand der klinischen Symptomatik, welche sich oft sehr unspezifisch darstellt, ist es nicht möglich eine nicht-bakterielle Entzündungsreaktion am muskuloskelettalen Apparat von einer bakteriellen Entzündungsreaktion zu unterscheiden. Es gilt daher weitere diagnostische Mittel einzusetzen, um eine Vielzahl von Krankheitsbildern korrekt diagnostizieren zu können. Eines dieser Mittel stellt die Bestimmung von laborchemischen Parametern dar, die bei einer Entzündungsreaktion ansteigen und somit diese nachweisen können. Zu diesen laborchemischen Parametern gehören CRP und PCT, ebenso wie die Anzahl und Beschaffenheit von Leukozyten.

Bisher ist es weder klinisch noch laborchemisch möglich Entzündungsreaktionen am muskuloskelettalen Apparat unterschiedlicher Genese eindeutig durch klinische und

laborchemische Diagnostik zu unterscheiden. Dies stellt insbesondere in der Akutsituation eines Infektes an einem Gelenk ein Problem für den behandelnden Arzt dar. Typische Pathologien, die häufig in einer interdisziplinären Notaufnahme vorkommen und eine klinisch ähnliche Entzündungssymptomatik an einem Gelenk hervorrufen, sind abakterielle Entzündungen wie die rheumatoide und Gichtarthritis oder bakterielle Infektionen. Die Behandlung dieser unterschiedlichen Entzündungsreaktionen muss ursächlich sein, da sonst ein Schaden für den Patienten resultiert.

1.1.1 Hyperurikämie und Gichtarthritis

Die Hyperurikämie und damit auch die Gichtarthritis als ihre Folgeerkrankung ist eine häufige Erkrankung in der Allgemeinbevölkerung. Sie ist definiert ab einem Harnsäuregehalt im Serum zwischen 6,4 mg/dl- 6,8 mg/dl (Mandell 2008; Tausche et al 2009).

Epidemiologie und Ätiologie

In der westlichen Welt gehört die Hyperurikämie mit 20-25 % zu einer der häufigsten Stoffwechselerkrankungen (Renz-Polster und Aries 2004). Wohingegen die Folgeerkrankung Gichtarthritis bei ca. 1-2 % der erwachsenen Bevölkerung auftritt (Annemans et al 2008). Aufgrund der urikosurischen Wirkung von Östrogenen tritt sie bei Frauen vermehrt in der Menopause auf. Männer sind insgesamt häufiger betroffen als Frauen (10:1).

Ursächlich für eine primäre Hyperurikämie und damit Grund für einen daraus folgenden Gichtanfall an einem Gelenk ist in über 90 % der Fälle eine Störung der renalen Harnsäuresekretion (Aringer et al 2008). Selten kommt es durch eine Steigerung der Harnsäuresynthese bei einem Enzymdefekt (Hypoxanthin- Guanin- Phosphoribosyl- Transferase- Mangel) zur Hyperurikämie. Eine sekundäre Hyperurikämie entsteht aufgrund unterschiedlichster Grunderkrankungen, bei welchen der Harnsäurespiegel ansteigt. Zu diesen Grunderkrankungen ist besonders die Niereninsuffizienz zu zählen. Auch metabolische Störungen, wie die Ketoazidose nach Fasten oder beim Diabetes mellitus, sowie die Einnahme von Medikamenten, wie Thiazide oder Schleifendiuretika können die renale Harnsäureausscheidung stark einschränken (Arasteh et al 2009). Andere Grunderkrankungen bedingen durch einen erhöhten Zellumsatz einen Anstieg der Serum-Harnsäure. Darunter fallen myeloproliferativen Erkrankungen oder auch das Tumorlysesyndrom bei Zytostatikagabe und Bestrahlung (Rajendran et al 2013).

So ergibt es sich, dass vor allem Männer und Patienten mit Komorbiditäten, wie dem metabolischen Syndrom und der Niereninsuffizienz, ein erhöhtes Risiko zeigen an einer Hyperurikämie und letztendlich an einem Gichtanfall zu erkranken (Mount 2013).

Pathophysiologie

Allgemein gilt, dass es mit zunehmendem Harnsäurespiegel im Serum zu einem erhöhten Risiko kommen kann, einen akuten Gichtanfall zu erleiden. Zu diesen akuten Anfällen kommt es meist erst ab höheren Werten zwischen 8 mg/dl und >9 mg/dl. Dennoch ist es möglich, dass sich ein Gichtanfall auch ohne nennenswerte Erhöhung der Harnsäure [$< 6,0$ mg/dl] manifestieren kann (Edward et al 1987, Longmore 2010).

Mit Überschreitung des Löslichkeitsprodukts für Harnsäure, bei niedriger Temperatur und erniedrigtem pH- Wert bilden sich Kristalle, sogenannte Urate. Diese lagern sich bevorzugt in den Gelenke ab (Aringer et al 2008). Es kommt durch eine Fremdkörperreaktion zur Entzündung mit Hyperämie und Überwärmung der betroffenen Region. Infolgedessen und durch eine Einwanderung von Leukozyten verbessert sich die Löslichkeit der Urate und limitiert somit die Erstmanifestation eines Gichtanfalls auch ohne pharmakologische Therapie auf wenige Stunden bis Tage (Aringer et al 2008).

Klinische Symptomatik

Die Klinik der Hyperurikämie gliedert sich in 4 Stadien:

- I. Asymptomatisches Stadium: Hier besteht lediglich ein erhöhter Harnsäurewert. Dieses Stadium kann über mehrere Jahrzehnte andauern (Aringer et al 2008).
- II. Erstmanifestation in Form eines akuten Gichtanfalls
- III. Interkritische Phase: Sie dauert Monate bis Jahre und im Verlauf werden die Abstände der einzelnen Phasen immer kürzer
- IV. Chronische Gicht: typischerweise mit irreversiblen Gelenkveränderungen und Tophusbildungen (Burns und Wortmann 2012)

Bei Erstmanifestation eines Gichtanfalls stellen sich die Patienten mit stärksten Schmerzen und den typischen Entzündungszeichen calor, rubor, tumor und functio laesa im betroffenen Gelenk vor. Hinzukommen können Allgemeinsymptome wie Fieber, Kopfschmerzen und Tachykardie. Zumeist ist dabei nur ein Gelenk befallen. Am häufigsten ist dies das Großzehengrundgelenk (Podagra) mit 60-90 % (Longmore 2010, Burns und Wortmann 2012). Es können aber auch andere Gelenke, wie das Knie (10 %) und die Hände betroffen sein (Wirth 2005). Im chronischen Stadium der Gicht entwickelt sich in manchen Fällen eine Polyarthritits (Aringer et al 2008).

Diagnostik

Beim Auftreten der Gichtarthritits zeigen sich laborchemisch typische Zeichen einer Entzündungsreaktion mit erhöhter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG), Leukozyten und C- reaktives Protein (CRP). Klinisch lassen sich die unspezifischen Zeichen einer Entzündung erheben und die Lokalisation bestimmen, welche

typischerweise am häufigsten dem Großzehengrundgelenk oder dem Kniegelenk zuzuordnen ist. Differentialdiagnostisch muss daher eine Monarthrititis rheumatischer, infektiöser oder arthritisch bedingter Genese ausgeschlossen werden. Dies gelingt häufig durch die typische Anamnese und Lokalisation. Dennoch kann es bei normaler Harnsäure im Serum und ungewöhnlicher Lokalisation schwierig sein diese Differentialdiagnosen auszuschließen.

Um einen Gichtanfall an einem Gelenk zu diagnostizieren ist eine gute Anamnese von äußerster Wichtigkeit. Üppige Mahlzeiten, Alkoholkonsum, Kälteeinwirkungen, Traumen und Operationen, sowie psychischer Stress können einen Gichtanfall auslösen und sind damit anamnestisch zu erheben. Im Labor kann ein erhöhter Harnsäurespiegel festgestellt werden. Jedoch ist zu beachten, dass auch normal oder sogar erniedrigte Harnsäurewerte während eines akuten Gichtanfalls gemessen werden können und somit der Harnsäurespiegel kein eindeutiges Ausschlusskriterium darstellt (Tausche et al, 2006, Grusch et al 2007, Richette und Bardin 2010). Lediglich die Mikroskopie mit Nachweis von Uratkristallen ist hier beweisend für eine Gichtarthritis (Tausche et al 2006, Grusch et al 2007, Richette und Bardin 2010)

In der unfallchirurgischen Notaufnahme hat der behandelnde Arzt es insbesondere mit akuten Gichtanfällen im Rahmen der Erstmanifestation zu tun. Diese gilt es von bakteriellen Gelenkinfekten oder auch rheumatoiden Arthritiden differentialdiagnostisch zu unterscheiden. Die frühzeitige Einleitung einer adäquaten Therapie ist bei einer Entzündungsreaktion des Gelenkes von besonderer Wichtigkeit und deshalb muss zur Vermeidung von Langzeitschäden eine schnelle Entscheidung getroffen werden, wozu eine zügige Diagnostik notwendig ist.

1.1.2 Rheumatoide Arthritis

Die Rheumatoide Arthritis ist eine systemische entzündliche Autoimmunerkrankung mit Befall der Gelenke (Schneider et al 2011). Durch entzündliche Veränderungen der Synovia kommt es zu einer progressiven Zerstörung des Knorpels und der umgebenden Strukturen (Müller-Ladner et al 2005). Damit einhergehend ist der Verlust der Funktionalität der betroffenen Gelenke, chronische Schmerzen und eine eingeschränkte Lebensqualität (Scott et al 1987). Hierzu kommt es insbesondere bei unzureichender therapeutischer Intervention und vor allem bei zu spät einsetzendem Therapiebeginn (Schneider et al 2011). Ein frühzeitiger Therapiebeginn ist entscheidend für die Prognose der rheumatoiden Arthritis (Machold et al 1998, Emery 1995).

Epidemiologie

Die Rheumatoide Arthritis tritt mit einer Prävalenz von 0,5-1 % in der Bevölkerung auf und ist damit die häufigste entzündliche rheumatische Erkrankung (Moez et al 2013). Frauen sind dabei bis zu drei Mal häufiger betroffen als Männer (Moez et al 2013). Der Höhepunkt der Neuerkrankungen ist für Frauen bei 55 bis 64 Jahren und für Männer bei 65 bis 75 Jahren (Symmons 2002).

Klinische Symptomatik

Die typischen Symptome einer rheumatoiden Arthritis sind Schmerzen, Schwellung, Morgensteifigkeit, ein schleichender Beginn und ein symmetrischer Befall der Hand-, Fingergrund- und Fingermittelgelenke. Auch andere Gelenke können mitbetroffen sein. Allgemeinsymptome wie Fieber, Abgeschlagenheit und Müdigkeit sind dabei nicht selten vertreten. Auch Zeichen einer akuten Entzündung wie calor, rubor, dolor, tumor und functio laesa können beobachtet werden (Schneider et al 2011). Weitere Symptome können sich in Form von extraartikulärem Organbefall, wie z.B. Rheuma- Knoten oder Serositiden (Perikarditis, Pleuritis) und Vaskulitiden manifestieren (Baerwald 2012).

Im Frühstadium der rheumatoiden Arthritis kann es allerdings auch zu einem atypischen Verlauf kommen. Gerade zu Beginn der Erkrankung können die Symptome noch relativ unspezifisch und diskret sein (Combe et al 2007). So ist es möglich einen akuten und fieberhaften Beginn, einen Befall von nur großen Gelenken, einen asymmetrischen oder auch nur einen monoartikulären Befall zu haben (Manger 2005). Die Differentialdiagnose Gichtarthritis, infektiöse Arthritis und aktivierte Arthrose sind hierbei im Notfall abzugrenzen. Dies ist vor allem im Notaufnahmebetrieb schwierig.

Diagnostik

Laut Informationen des Robert Koch Instituts gehören Erkrankungen des Muskel- und Skelettsystems zu den häufigsten Leiden in der deutschen Allgemeinbevölkerung. Um die genaue Ursache herauszufinden bedarf es einer schnellen und effektiven Diagnostik in der Notfallsituation. Bei der Diagnostik der rheumatoiden Arthritis und gerade bei der frühen rheumatoiden Arthritis (early onset rheumatoid arthritis= ERA) sind Anamnese und Klinik, sowie serologische Parameter von besonderer Bedeutung (Emery et al 2002, Combe et al 2007). Die neueren Klassifikationskriterien des American College of Rheumatology und European League Against Rheumatism sollen, anders als die Klassifikationskriterien von 1987, eine Diagnosefindung einer ERA bzw. einer unspezifischen Arthritis und damit die Einleitung einer frühzeitigen Therapie ermöglichen (Aletaha et al 2010).

Die Kriterien beinhalten:

- Gelenkbeteiligung
- Serologische Parameter, wie den Rheumafaktor und das Anti- Cyclic Citrullinated Peptide (CCP)
- Akutphaseparameter, wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und das CRP
- Dauer der Gelenksbeschwerden (< 6 Wochen/ ≥ 6 Wochen)

Die klinische Untersuchung zeigt eine prallelastische Schwellung [Synovitis] des betroffenen Gelenkes, welche typisch für eine Synovitis ist. Ein Schmerz kann bei Druck auf die Fingergrundgelenke ausgelöst werden, sogenanntes Gänsslen- Zeichen. Des Weiteren sind Zeichen einer Entzündung aufzuweisen, wie Überwärmung und Rötung (Schneider et al 2011). Es kann auch zur Ergussbildung kommen, die anders als bei der aktivierten Arthrose belastungsunabhängig ist.

Im Labor finden sich häufig unspezifische Entzündungszeichen, wie Anstieg der CRP-Werte oder der BSG. Beide spiegeln die Krankheitsaktivität gut wieder (Sokka und Pincus 2009) und eignen sich als Verlaufsparemeter. Insbesondere das CRP korreliert dabei mit einem progressiv destruierenden Verlauf. Dennoch sind beide laborchemischen Parameter nicht spezifisch und eine rheumatoide Arthritis ist bei einem fehlenden Anstieg von BSG und CRP unwahrscheinlich, aber kann nicht ausgeschlossen werden (Young et al 2000).

Spezifischer hingegen sind Antikörper gegen cyclisch citrullinierte Peptide (CCP- Ak) und Immunglobulin M- Rheumafaktoren (IgM). Der Rheumafaktor ist mit einer Spezifität von 80 % und einer Sensitivität von 70 % (Le Sarau et al 2002) für die Diagnose der rheumatoiden Arthritis schon sehr gut geeignet, kann aber auch bei anderen rheumatischen Erkrankungen und bei Gesunden erhöht sein. CCP- Ak können mit einer Spezifität von 95 % und einer Sensitivität von 64 % bis zu 76 % noch mehr überzeugen

(Bas S 2002, van Boekel et al 2002, Nishimura K 2007, Whiting et al 2010). Des Weiteren können CCP- Ak einer rheumatoiden Arthritis schon vorausgehen und sind damit insbesondere bei einer nicht differenzierbaren Arthritis hochauffällig (van Rantapää-Dahlqvist S 2003; van Nielen et al 2004), da sie auf einen schweren erosiven Verlauf hindeuten (Emery 1995, Machold et al 1998, Nishimura K 2007).

Bildgebende Verfahren, wie die konventionelle Radiologie von Händen und Füßen zeigen bei der etablierten rheumatoiden Arthritis erosive Gelenkveränderung und sind damit beweisend für eine rheumatoide Arthritis (Aletaha et al 2010). Doch bei der Diagnostik der ERA sind sie in den Hintergrund getreten, da ein Fehlen von solchen Veränderungen die Krankheit nicht ausschließt. Es zeigt nur, dass sie noch nicht so weit fortgeschritten ist.

Um andere wichtige rheumatische Erkrankungen, Spondylarthropathien, Gicht und infektiöse Arthritiden auszuschließen ist es von Bedeutung den Urin auf Hämaturie und Proteinurie zu untersuchen, Blutproben auf antinukleäre Antikörper (ANA), Anti-Neutrophile- cytoplasmatische Antikörper (ANCA) und Human Leukocyte Antigen-B27 (HLA-B27) sowie Harnsäure hin zu untersuchen und eventuell das betroffene Gelenk zu punktieren (Schneider et al 2011).

1.1.3 Bakterielle Gelenkinfektionen (Septische Arthritis)

Unter einer bakteriellen Gelenkinfektion versteht man eine Besiedlung des Gelenkes mit Bakterien, welche eine Arthritis verursachen. Dabei wird entweder das native Gelenk befallen oder es kommt zur Infektion nach operativer Einlage von Fremdmaterialien (z.B. Prothesen). Es handelt sich dabei um einen medizinischen Notfall, der eine Zerstörung des Gelenkes nach sich zieht und damit einen Funktionsverlust des Gelenkes bewirkt. Es ist daher umso wichtiger eine schnelle Diagnose zu stellen und eine geeignete Therapie einzuleiten (Brennan und Hsu 2012). Eine septische Arthritis geht mit einer hohen Morbidität und Mortalität einher (Mathews et al 2010).

Epidemiologie

Mit einer Inzidenz von 2-10/100.000/ Jahr in der Normalbevölkerung ist die bakterielle Gelenkinfektion eher selten (van de Kaandorp et al. 1997, Pioro und Mandell 1997, Ryan et al. 1997, Shirliff und Mader 2002). Eine durchaus bemerkenswerte Inzidenz einer bakteriellen Gelenkinfektion lässt sich allerdings bei vorherigem Einsatz von Prothesen mit 40-68/100.000/Jahr und bei Vorliegen einer rheumatoiden Arthritis als Grunderkrankung mit 70/100.000/Jahr feststellen (Favero et al 2008).

In einer prospektiven Studie aus Amsterdam wurden unter anderem ein Alter über 80 Jahren, Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis, kürzliche Gelenkoperationen und Hautinfektionen als Risikofaktoren einer septischen Arthritis genannt (van de Kaandorp et al 1997). Außerdem gelten Kristallarthropathien (Favero et al 2008) und Infektionen an anderer Stelle, z.B. im HNO- oder urogenital Bereich, als Risiko für einen bakteriellen Gelenkinfekt (Pioro und Mandell 1997, Shirliff und Mader 2002, Mathews et al 2010). Besonders erwähnenswert sind auch die Zahlen nach iatrogenen Eingriffen. So kommt es bei 4 von 10.000 intraartikulären Injektionen zu einer septischen Arthritis und bei arthroskopischen Eingriffen steigt diese Zahl auf 14 pro 10.000 Untersuchungen an (Geirsson et al 2008).

Pathophysiologie

Da das Synovialgewebe keine Barriere für Keime darstellt, können Bakterien leicht in das Gelenk eindringen und dort eine akute Inflammationsreaktion auslösen. Es kommt durch Freisetzung von Zytokinen und Proteasen zu einem Knorpelschaden. Dabei sind insbesondere die großen Gelenke betroffen. In bis zu 50 % ist dabei das Kniegelenk befallen (Goldenberg 1998).

Erregerspektrum

Staphylokokken sind die häufigsten Erreger einer bakteriellen Arthritis im Erwachsenenalter (Goldenberg und Reed 1985, van Kaandorp et al 1997). Darunter ist Staphylokokkus aureus am häufigsten vertreten, vor allem bei Begleiterkrankungen des Gelenks (Goldenberg 1998).

Neisseria gonorrhoeae ist der häufigste Erreger bei jungen, sexuell aktiven Erwachsenen. Dabei sind eine Polyarthralgie und papulös-pustulöse Effloreszenzen zu beobachten.

Klinische Symptomatik

Wie bei jeder Form der Entzündung kommt es zu den typischen Zeichen tumor, dolor, calor, rubor et functio laesa. Temperaturerhöhung und Fieber können dabei ebenfalls auftreten, aber auch komplett fehlen. Dominierend sind der Schmerz und der dadurch bedingte Funktionsverlust im betroffenen Gelenk. Meistens treten die Beschwerden in einem Zeitraum von 1-2 Wochen auf (Gupta et al 2001). Bei postoperativen Infekten nach Gelenkprothesen unterscheidet man zwischen Früh- (< 6 Wochen) und Spätinfekt (> 6 Wochen). Dies ist von Bedeutung, da gerade ein Spätinfekt durchaus auch völlig atypisch verlaufen kann und sich mit keiner eindeutigen Klinik präsentiert. Hier gilt es die Symptome der bakteriellen Arthritis unter dem Deckmantel der Grunderkrankung zu erkennen und rasch weitere diagnostische Schritte einzuleiten.

Diagnostik

Da es von besonderer Wichtigkeit ist die Diagnose bakterieller Gelenkinfekt zügig zu stellen, muss eine sorgfältige Anamneseerhebung erfolgen. Insbesondere müssen die erwähnten Risikofaktoren (Alter >80 Jahren, Diabetes mellitus, Rheumatoide Arthritis, kürzliche Gelenkoperationen und Hautinfektionen, Kristallarthropathien, Infektionen an anderer Stelle, z.B. im HNO- oder urogenital Bereich) erfragt werden. Eine klinische Untersuchung um die Zeichen einer Entzündung zu verifizieren gehört zur Routine, genau so wie eine laborchemische Analyse mit den gängigen Entzündungsparametern (CRP, Leukozyten und BSG), sowie einem kleinen Blutbild, einem Differentialblutbild und Kreatinin. Bei Verdacht auf eine Bakteriämie sind Blutkulturen abzunehmen, insbesondere bei Fieber, akutem Beginn und Infektionen an anderer Stelle (Osmon et al 2013). Eine Bildgebung in Form einer Standardröntgenaufnahme des betroffenen Gelenkes sollte in 2 Ebenen erfolgen um knöcherne Veränderungen auszuschließen. Um die wichtigen Differentialdiagnosen einer nicht- bakteriellen Arthritis abzugrenzen sollte eine Rheuma- Serologie, Harnsäure im Serum und Suchtests auf Borrelien, Chlamydien und Viren erfolgen (Bonnaire und Weber 2010). Die Indikation zur präoperativen Gelenkpunktion ist nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU) und auch nach den Leitlinien der Infectious Diseases Society of America (IDSA) gegeben, kann allerdings bei eindeutiger Klinik und geplanter Operation entfallen (Osmon et al 2013; Bonnaire und Weber 2010). Wird eine Gelenkpunktion durchgeführt, so sollte in der aspirierten Synovialflüssigkeit die Gesamtzellzahl bestimmt, ein Differentialblutbild angefertigt, eine Gram- Färbung gemacht, sowie anaerobe und aerobe Kulturen angelegt werden. Falls der Verdacht auf eine Kristallarthropathie besteht, kann auch eine Polarisationsmikroskopie mit dem gewonnenen Punktat durchgeführt werden (Freed et al 1980, Swan et al 2002). Eine mikrobiologische Untersuchung sollte auf jeden Fall angestrebt werden. Gewebeproben oder Flüssigkeit aus dem Gelenkpunktat sind einer reinen Abstrichuntersuchung vorzuziehen. Bei begründetem klinischem Verdacht auf eine bakterielle Arthritis erfolgt die diagnostische und gleichzeitig therapeutische Arthroskopie oder in Ausnahmefällen eine Arthrotomie. Es ist vorher kein positiver bakterieller Befund erforderlich, da die Langzeitfolgen von bakteriellen Gelenkinfekten so schwerwiegend sind, dass eine Verdachtsdiagnose mit Hilfe von klinischer Symptomatik und Laboranalyse reicht (Bonnaire und Weber 2010). Die definitive Diagnose eines bakteriellen Gelenkinfektes wird durch den Nachweis von Bakterien in der Synovialflüssigkeit durch eine Gramfärbung oder eine Kultur gestellt (Goldenberg 1998).

1.2 Allgemeine Diagnostik von bakteriellen Gelenkinfektionen und nicht- bakteriellen Gelenkentzündungen

Eine bakterielle Gelenkinfektion bedarf einem schnellen therapeutischen Eingreifen um Langzeitfolgen, wie den Funktionsverlust des betroffenen Gelenkes zu vermeiden und es ist damit von besonderer Wichtigkeit zügig eine Diagnose zu stellen. Des Weiteren geht diese Erkrankung unbehandelt mit einer Mortalität von ca. 11 % einher, was einen weiteren Grund für eine rasche Diagnostik darstellt (Coakley et al. 2006).

In der unfallchirurgischen Notaufnahme stehen dem Kliniker die Anamnese, der klinische Befund, die Laboranalyse, die Bildgebung, die Gramfärbung, die Polarisationsmikroskopie und die Möglichkeit zur Gelenkpunktion nur teilweise zur Verfügung. Außerdem ist gerade die Gelenkpunktion zu zeitaufwendig oder die Polarisationsmikroskopie durch einen unerfahrenen Untersucher zu ungenau um eine schnelle Diagnostik voranzutreiben. Auch die klinische Symptomatik mit calor, rubor, dolor, tumor et functio laesa, sowie die Allgemeinsymptome Fieber und Abgeschlagenheit bereiten gerade einem unerfahrenen Arzt Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung (Margaretten et al. 2007).

Auch die Labordiagnostik lässt ebenso wie die klinische Diagnostik keine endgültige differentialdiagnostische Unterscheidung oder genaue Diagnosestellung zu. Zu den von den Leitlinien anerkannten Entzündungsparametern gehören Leukozyten und CRP. Sie stehen im Generellen für eine Entzündung und dessen Ausmaß. Beide können sowohl bei einer septischen Arthritis, als auch einer nicht- bakteriellen Entzündung erhöht sein. Des Weiteren korreliert CRP mit der chirurgischen Wundgröße in den ersten 48 Stunden postoperativ und kann nach einer Operation, auch ohne Infektion bedingt durch das Weichteiltrauma bis zu einer Woche erhöht sein (Neumaier et al. 2006). Es wird sogar berichtet, dass die Akute- Phase- Reaktion vollständig fehlen kann und keiner der Parameter bei einer septischen Arthritis erhöht ist und somit eine septische Arthritis allein anhand dieser Parameter nicht ausgeschlossen werden kann (Le Dantec L 1996, Gupta et al 2001, Li et al 2004). Es wird berichtet, dass Leukozyten, BSG, als auch die Messung von Leukozyten in der Synovialflüssigkeit keine ausreichende Aussagekraft bezüglich einer septischen Arthritis machen und sehr variabel sind (Li et al 2004, Li et al 2007).

In den letzten Jahren gab es Hinweise, dass ein dritter laborchemischer Entzündungsparameter eine weitere Hilfe bei der Diagnostik von bakteriellen Gelenkinfekten darstellen kann. Studien zur Differenzierung von bakteriellen und nicht- bakteriellen Gelenkentzündungen mit Hilfe von Procalcitonin zeigen, dass eine Kombination mit CRP und spezifischen PCT Cut-off Leveln für lokalisierte Infektionen hilfreich sein könnten (Martinot et al 2005, Hügler et al 2008, Fottner et al 2008).

Auch die Rheumaserologie, die nach den aktuellen Leitlinien des American College of Rheumatology (ACR) empfohlen wird, ist oft und gerade bei der ERA nicht bzw. noch

nicht positiv und kann damit eine rheumatoide Arthritis nicht zuverlässig diagnostizieren. Ähnlich verhält es sich mit der Bestimmung des Harnsäuregehaltes im Blut bei einem akuten Gichtanfall. Dieser kann im akuten Gichtanfall erhöht, aber auch normal oder sogar leicht erniedrigt sein (Grusch et al 2007, Richette und Bardin 2010). Hier ist nur die Polarisationsmikroskopie auf Uratkristalle beweisend (Tausche et al 2006, Richette und Bardin 2010, Grusch et al 2007). Doch auch diese ist in der Notaufnahme nicht immer verfügbar.

Nativ- radiologische Aufnahmen zeigen zu Beginn einer Arthritis noch keine Veränderungen am Knochen. Mit Hilfe der Magnet-Resonanz-Tomographie (MRT) kann eventuell eine Beteiligung des umliegenden Gewebes und das Ausmaß der Inflammationsreaktion gesehen werden, aber eine Differenzierung zwischen den verschiedenen Ursachen einer Arthritis ist auch damit nicht möglich (Mathews et al 2010).

Sicher beweisen lässt sich eine septische Arthritis demnach nur durch eine Grämfärbung, eine PCR oder einer mikrobiologischen Kultivierung des Gelenkpunktes (Jerosch 2006). Wichtig ist es die Proben vor einer Antibiotikagabe abzunehmen, da die Ergebnisse sonst verfälscht sein können. Außerdem sollte die Probe von einem erfahrenen Arzt gewonnen werden und bei Protheseninfektionen auf eine sterile Umgebung, wie im Operationssaal geachtet werden (Mathews et al 2010). Die Wartezeit auf ein mikrobiologisches Ergebnis ist im Notfall mit 48 Stunden eindeutig zu lang, um damit schnell eine Diagnose stellen zu können. Außerdem sind laut den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) bis zu 30 Prozent der Kulturergebnisse falsch negativ und damit nicht beweisend für eine Keimfreiheit (Bonnaire und Weber 2010). Die Polymerasekettenreaktion (PCR) stellt hierbei eine Alternative und additives Verfahren dar. Allerdings ist es nach wie vor ein sehr teures Verfahren und auch hier kommt es häufig durch Verunreinigungen mit der Hautflora zu falsch positiven Ergebnissen.

1.3 Serologische Entzündungsparameter

Es folgt nun eine detaillierte Beschreibung der in dieser Studie untersuchten Untersuchungsparameter C-reaktives Protein, Procalcitonin und Leukozyten.

C-reaktives Protein (CRP)

Das CRP gehört zur Familie der Pentraxine und ist eines der Akut- Phase- Proteine, welches bei Gewebeschädigung und Entzündungsreaktionen in großen Mengen gebildet wird. Klinisch wird es daher vor allem zur Diagnostik bei Infektionen und Entzündungsreaktionen eingesetzt (Pepys und Berger 2001). Seinen Namen erhielt es durch einen seiner Liganden, dem C- Polysaccharid der Zellwand von Streptokokkus pneumonia (Höffler und Shah 1997).

Biochemie und Genetik

Die Lokalisation des für das CRP kodierenden Genes ist auf Chromosom 1q21-q23 zu finden. Das Protein besteht aus 5 Monomeren, welche symmetrisch kreisförmig angeordnet sind. Jedes Monomer besteht aus 206 Aminosäuren. Insgesamt hat das CRP ein Molekulargewicht von 118 kD (Shrive et al 1996). Die Bindungsstelle ist mit zwei Calcium- Ionen besetzt, welche unter anderem das C- Polysaccharid von Pneumokokken binden (Szalai et al 1999).

Induktion, Syntheseort und Ursachen für einen Anstieg des CRP

Durch proinflammatorische Zytokine, wie das IL-6 erfolgt ein Anstieg des CRP im Plasma. Als Bestandteil des angeborenen Immunsystems gelangt es bei einer Inflammation über das Plasma an den Ort des Geschehens. Bildungsort ist die Leber (Thomas 2005).

Zu einem Anstieg des CRP kommt es durch Infektionen, Gewebeschädigungen, wie z.B. bei Operationen, größeren Traumata, auch durch maligne Tumoren, maligne Systemerkrankungen und einigen Autoimmunerkrankungen (Thomas 2005).

Gerade bei bakteriellen Infektionen sind sehr hohe Plasmakonzentrationen vom CRP zu messen. Dies geschieht durch Endotoxine, welche proinflammatorische Zytokine freisetzen und damit die Synthese von Akut-Phase-Proteinen, wie dem CRP begünstigen. Zu diesen bakteriellen Infektionen mit einem Anstieg des CRP >100 mg/l gehören unter anderem die Pneumonie, Pyelonephritis, Meningitis, eitrige Hautinfektionen, Sepsis und auch die septische Arthritis. Auch bei Virusinfektionen kann ein leichter Anstieg des CRP verzeichnet werden. Jedoch sind die CRP Konzentrationen dabei so gut wie nie >100 mg/l (Thomas 2005).

Bei der rheumatoiden Arthritis sind bei >90 % die CRP- Werte erhöht. Dabei sind Werte bis 50 mg/l mit einer milden Form der Erkrankung assoziiert und Werte > 100 mg/l sprechen für eine schwere Form (Thomas 2005). Ebenso können bei der Gichtarthritis CRP- Erhöhungen beobachtet werden (Roseff et al 1987). Damit stellt CRP einen Parameter dar, der bei vielen Formen von Entzündungsreaktionen an Gelenken ansteigen kann, jedoch kann durch CRP allein nicht zwischen den vielen Formen einer Entzündungsreaktion des muskuloskelettalen Apparates unterschieden werden.

Referenzbereiche und Kinetik

Der empfohlene obere Grenzwert liegt bei Erwachsenen bei >5 mg/l (Dati et al 1996). Das CRP kann aber bei 25 % der Gesunden bei Werten < 1 mg/l liegen und bei 14 % der Gesunden werden Werte von >10 mg/l gesehen. Dies könnte den Verdacht auf eine Entzündungsreaktion wecken (Ford ES 2004). So ist es schwierig die Ursache der Entzündungsreaktion allein mit Hilfe des CRP eindeutig festzustellen.

CRP kann bei einem akuten Trauma oder zu Beginn einer Infektion erst nach 6 Stunden im Plasma gemessen werden und erreicht seinen Maximalwert nach 2-3 Tagen. Eine Normalisierung erfolgt nach weiteren 2 Tagen und kann bis zu einer Woche andauern (Colley et al 1983, Meisner 2010). Somit ist es als Verlaufsparemeter nach größeren chirurgischen Eingriffen, nach Traumata oder bei einem gleichzeitig bestehenden malignen Tumor nicht besonders gut geeignet eine bakterielle Entzündung oder gar eine Sepsis zu diagnostizieren.

1.3.1 Leukozyten

Leukozyten stellen einen Hauptteil der körpereigenen Abwehr dar und sind sowohl Teil der spezifischen, als auch der unspezifischen Immunabwehr. Im Knochenmark differenzieren pluripotente Stammzellen zu unterschiedlichen Zelltypen. Je nach Einwirkung unterschiedlicher Zytokine werden entweder Leukozyten, Erythrozyten oder Megakaryozyten gebildet.

Aufgabe der jeweiligen Formen von Leukozyten ist es den Körper vor körperfremden Stoffen bzw. Krankheitserregern zu schützen. Dabei kommen ihnen jeweils unterschiedliche Aufgaben zu.

Granulozyten, welche sich in neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten einteilen lassen, sind für die unspezifische Immunabwehr zuständig. Hierzu gehören auch die Monozyten. Die unspezifische Abwehr kann durch Phagozytose körperfremdes Material oder auch Erreger aufnehmen und damit unschädlich machen.

Zur spezifischen Immunabwehr gehören die Lymphozyten, welche sich in T- und B-Lymphozyten einteilen lassen. Anders als die unspezifische Immunabwehr werden B-Lymphozyten, durch unterschiedliche Mechanismen angeregt Antikörper zu bilden und wehren somit gezielt Erreger ab. Die T-Lymphozyten dienen dazu die unspezifische und spezifische Abwehr miteinander zu verknüpfen und damit effektiver zu machen.

Im Falle einer Entzündungsreaktion kommt es nach Erkennung des körperfremden Materials zu einer Kaskade von Reaktionen, welche das Immunsystem nach und nach in Gang setzt. Es kommt dabei auch zur Einwanderung von Lymphozyten, welche die Bildung von proinflammatorischer und antiinflammatorischer Mediatoren bewirken und damit die Entzündungsreaktion regeln. Dies bewirkt bei einer Entzündungsreaktion einen Anstieg der Leukozyten im Blut (Klinke 2010).

1.3.2 Procalcitonin (PCT)

1975 wurde erstmals vom Prohormon des Calcitonins berichtet. Es handelte sich dabei um Procalcitonin (Moya et al 1975). Unter normalen Bedingungen wird PCT in den C-Zellen der Schilddrüse als Vorstufe von Calcitonin produziert.

PCT wird seit längerem als diagnostischer Marker von bakteriellen Infektionen und der Sepsis genutzt. So wurde bereits 1993 von PCT im Zusammenhang mit einer Sepsis berichtet (Assicot et al 1993). Es kann unter anderem der Schweregrad einer Sepsis anhand der Serumkonzentration von PCT beurteilt werden. Verlaufskontrollen ermöglichen einen sinnvollen Einsatz von Antibiotika und zeigen einen etwaigen Therapieerfolg an (Meisner 2010). Bei lokalen Infektionen wird nur sehr wenig PCT induziert und bei einem fehlenden Anstieg von PCT kann bis dato eine bakterielle Infektion nicht ausgeschlossen werden. Eine kontinuierliche Verwendung von PCT in der muskuloskelettalen Chirurgie ist bisher ausgeblieben.

Biochemie und Genetik

PCT ist ein 116 Aminosäure langes lösliches Protein und stellt das Prohormon von Calcitonin dar (Floriańczyk 2003). Es ist 14,5 kDA schwer und wird zusammen mit einigen anderen Proteinen im CALC- I Gen auf Chromosom 11 kodiert (Le Moullec et al 1984, Broad et al 1989). Nach dem Ablesen der mRNA entsteht als erstes das aus 141 Aminosäuren bestehende Preprocalcitonin. Dieses besteht aus einer Signalsequenz, der N-terminalen Region, Calcitonin und Katalcalcin. Nach Aufnahme in das endoplasmatische Retikulum durch die stark hydrophobe Signalsequenz, wird diese durch eine Endopeptidase abgespalten und es entsteht Procalcitonin (Meisner 2010). Das Calcitonin-I-Gen (CALC-I-Gen) kodiert unter anderem für Calcitonin gene related peptide (CGRP), Calcitonin und Procalcitonin. All diese Spaltprodukte werden aus einer mRNA durch differentielles Splicing gewonnen. Sie sind in ihrer Funktion unterschiedlich, so hat das Procalcitonin die Funktion eines Immunmodulators, Calcitonin hat einen wesentlichen Einfluss auf den Calciumhaushalt und CGRP hat eine stark vasodilatative Wirkung (Meisner 2010).

Kinetik

Die Halbwertszeit von PCT beträgt 24- 35 Stunden und damit stellt es ein sehr stabiles Protein dar (Meisner et al 1999, Meisner et al 2001). Nach etwa 6 Stunden ist PCT im Plasma nachweisbar und erreicht seinen Peak nach circa 12- 48 Stunden (Dandona P 1994). Es kann im Routinelabor abgenommen werden und bedarf keinem speziellen Transport ins Labor (Meisner et al 1997). Dies macht PCT zu einem guten Verlaufsparemeter, welcher alle 24 Stunden gemessen werden kann. Bei einem Rückgang von 30 % gegenüber dem Vortag über mehrere Tage anhaltend kann man von einem Ansprechen der eingeleiteten Therapie ausgehen (Meisner 2010).

Induktion von PCT

PCT wird durch verschiedene Stimuli im Körper produziert. Dazu zählen lokale oder systemisch wirksame bakterielle Infektionen, ein relevantes Gewebetrauma, z.B. nach größeren abdominellen Eingriffen oder einem Unfall oder eine Sepsis (Meisner 2010). Insbesondere Endotoxine stellen einen starken Stimulus für die PCT- Produktion in verschiedensten Geweben des menschlichen Körpers dar (Preas et al 2001).

Bei einer Bakteriämie kommt es durch Endotoxine, wie Lipopolysaccharide und Zytokinen, wie Interleukin-1 β (IL-1 β) oder Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α) zu einer nicht selektiven Expression des CALC-I-Gens und damit zu einer Produktion von PCT in verschiedensten Geweben des menschlichen Körpers. Dazu zählen parenchymatöse Gewebe, wie Adipozyten, Leber, Lunge, Gehirn und andere. Es gehören weniger Leukozyten dazu, die nur einen geringen Anteil der PCT- Produktion ausmachen. (Christ-Crain und Müller 2007). Nishikura et al konnten zeigen, dass die Schilddrüse nicht Ort der Produktion von PCT bei einer systemischen bakteriellen Infektion sein kann. Sie wiesen hohe PCT Konzentrationen bei einem an einer schweren Sepsis mit Multiorganversagen erkrankten Patienten nach, der vorher bereits thyreoidektomiert worden war (Nishikura 1999).

Bisherige Anwendung von PCT

Bisher wird PCT vor allem zur Diagnose, Verlaufsbeurteilung und Therapie von bakteriellen Infektionen und Sepsis herangezogen. So zeigt ein Anstieg von PCT auf $> 0,5$ ng/ml schon den Verdacht auf SIRS oder eine Sepsis an. Der PCT- Wert korreliert daher mit dem Schweregrad der Erkrankung (Meisner 2010).

Tabelle 1-1: Korrelation von PCT- Wert und klinischem Zustand; modifiziert nach (Meisner 2010)

Klinischer Zustand	PCT (ng/ml)
Normbereich	< 0,05
Bakterielle Infektion	0,05 - <0,5
SIRS/Sepsis	0,5
Schwere Sepsis	2,0
Septischer Schock	10 - 100

Des Weiteren dient PCT der Differentialdiagnose von bakteriellen Infektionen und viralen, allergischen oder Autoimmunerkrankungen. Hier steigt PCT nur sehr gering bis gar nicht an (Meisner 2010). Außerdem kann eine bakterielle von einer mukoiden Pneumonie unterschieden werden (Assicot et al 1993, Haeuptle et al 2008). Dies gilt auch für Meningitiden bei Kindern (Lorrot et al 2007). Als Verlaufsparemeter bei großen abdominalen Operationen kann PCT hilfreich sein eine bakterielle Infektion rasch zu erkennen (Meisner et al 2006). PCT kann zum Monitoring der Antibiotikatherapie von bakteriellen Infektionen dienen (Assicot et al 1993, Haeuptle et al 2008). Eine Verwendung von PCT in der Notfalldiagnostik von muskuloskelettalen Entzündungen und Infektionen ist bisher rar.

1.3.3 Gegenüberstellung: Procalcitonin und C-reaktives Protein

CRP unterliegt im Vergleich zu PCT einer viel längeren Induktions- und Eliminationszeit. Zwar beträgt die Plasmahalbwertszeit ebenfalls nur 24 Stunden, jedoch wird CRP weiter in der Leber gebildet, auch wenn die Infektion schon abgeklungen ist. Die Induktionszeit von CRP beträgt > 12 Stunden und hinkt damit dem PCT (Induktionszeit 2 Stunden) hinterher. Ein bakterieller Infekt kann dadurch durch einen Anstieg des PCT viel früher detektiert werden und es kann auch früher ein Abklingen des Infektes laborchemisch nachgewiesen werden. Bei einer bakteriellen Infektion steigt CRP deutlich an, allerdings wird dies auch durch andere Erkrankungen wie bei Traumata und im postoperativen Verlauf beobachtet. Auch ist es schwierig allein mit CRP den Verlauf und die Prognose einer Erkrankung einzuordnen. Somit kommt CRP eine hohe Sensitivität zuteil, doch die Spezifität zur Diagnose von entzündlichen Erkrankungen ist relativ gering. Postoperativ ist CRP daher für die Diagnose der Sepsis nur schlecht geeignet. Auch PCT kann nach einem großen chirurgischen Eingriff ansteigen, jedoch fällt es bei komplikationslosem Verlauf schon nach nur einem Tag auf Normwerte zurück. Somit ist PCT zur postoperativen Infektdiagnostik besser geeignet als das CRP (Meisner 2000, 2010).

Meisner et al konnten in ihrer Studie die Überlegenheit von PCT über CRP zeigen. Dabei steigt PCT nur für 1-2 Tage nach einem Trauma an, wohingegen das CRP bei den meisten Patienten dieser Studie erst nach 2-4 Tagen einen Anstieg verzeichnete. Auch konnte bei PCT ein wesentlich schnellerer Abfall auf Normalwerte beobachtet werden. Ebenso konnte gezeigt werden, dass der PCT- Anstieg mit dem Schweregrad und den folgenden Komplikationen nach einem Trauma korrelierte. Beim CRP konnte dies nicht beobachtet werden (Meisner et al 2006).

1.4 Fragestellung und Zielsetzung

In der unfallchirurgischen oder orthopädischen Notaufnahme hat man es als unerfahrener Arzt täglich mit Entzündungsformen am muskuloskelettalen Apparat unterschiedlicher Genese zu tun. Hier gilt es zwischen den vielen Differentialdiagnosen unterscheiden zu können und unter Umständen in kürzester Zeit eine Diagnose zu stellen, um eine adäquate Therapie einleiten zu können. Doch gerade dies ist schwierig, da die Symptomatik der verschiedenen Entzündungsarten sich meist sehr ähnlich ist. Die Hauptsäulen der Klinik der verschiedenen Arten von Entzündungen sind calor, tumor, dolor, rubor und functio laesa und unterscheiden sich bei jeglicher Genese der Entzündung nur sehr wenig voneinander.

Gerade im Notaufnahmebetrieb stehen manche diagnostische Mittel entweder nicht zur Verfügung, wie z. B. die Polarisationsmikroskopie, um die Differentialdiagnose Gicht zu diagnostizieren oder es ist zu zeitaufwendig, z.B. auf eine mikrobiologische Untersuchung zu warten, welche bis zu 48h Stunden dauern kann.

Ein bakterieller Infekt im Gelenk sollte aber so schnell wie möglich chirurgisch therapiert werden um Langzeitfolgen zu vermeiden. Dies fordert daher eine schnelle und gute Möglichkeit der Diagnosestellung (Bonnaire und Weber 2010).

PCT wurde bereits in einigen Studien auf seine Wertigkeit zur Differenzierung von septischen und aseptischen Krankheitsbildern am muskuloskelettalen Apparat hin untersucht (Kuuliala et al 2004, Butbul-Aviel et al 2005, Lorrot et al 2007, Uzun et al 2007, Fottner et al 2008, Hügle et al 2008). Untersuchungsgegenstand dieser Studie war es PCT im Rahmen von Entzündungsreaktionen am muskuloskelettalen Apparat in der unfallchirurgisch oder orthopädischen Notaufnahme zu messen. Ziel der Pilotstudie war es zu zeigen, ob PCT lokale bakterielle Infektionen mit einer höheren Sensitivität und Spezifität als die bisherigen Laborparameter CRP und Leukozyten nachweisen kann und damit im Alltag zur Unterscheidung von anderen Entzündungsformen, wie der rheumatoiden Arthritis oder Gichtarthritis geeignet ist.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Es handelt sich bei dieser Studie um eine Pilotstudie, bei der die Fähigkeit von Procalcitonin als diagnostischer Parameter bei muskuloskelettalen Infekten evaluiert wird. Bei klinischer Symptomatik mit Verdacht auf einen bakteriellen Infekt am muskuloskelettalen Apparat wurde PCT einmalig neben den sonst üblichen Infektionsparametern CRP und Leukozyten in der chirurgischen Notaufnahme laborchemisch bestimmt. Die Bestimmung der Laborparameter konnte im Routinelabor der Notaufnahme erfolgen. Die Patienten wurden solange überwacht, bis eine Entzündungsreaktion anderer Genese, wie z. B. rheumatoide Arthritis oder Gichtarthritis von einem bakteriellen Infekt unterschieden werden konnte.

Um diese Laborparameter im Notfall richtig einordnen zu können, erfolgte eine Kontrolle von PCT, CRP und Leukozyten bei Patienten mit einem regulären postoperativen Heilungsverlauf im Rahmen einer Arthroskopie von Knie- oder Schultergelenk oder einer Endoprothesenimplantation von Knie, Hüfte oder Schulter. Die Laborparameter PCT, CRP und Leukozyten wurden dabei im Routinelabor einen Tag präoperativ, am 4. Tag und 8. Tag postoperativ erhoben. In einem Zeitraum von 18 Monaten konnten diese Daten in der chirurgischen Notaufnahme bzw. Poliklinik und auf Normalstation des Universitätsklinikums Regensburg dokumentiert werden.

2.2 Patientenkollektiv

Bei der Bildung des Patientenkollektivs dieser Pilotstudie wurden zwei Untersuchungsgruppen und eine Kontrollgruppe gebildet. Die Untersuchungsgruppe teilt sich auf in eine Gruppe mit bakteriellen Infektionen des muskuloskelettalen Apparates und eine Gruppe mit nicht-bakteriellen Entzündungsreaktionen.

Die Kontrollgruppe wurde herangezogen, um den Verlauf der serologischen Entzündungsparameter PCT, CRP und Leukozyten im entzündungsfreien Stadium zu beobachten.

2.2.1 Bildung von Subgruppen in der Untersuchungsgruppe

Die Untersuchungsgruppe wies bei Aufnahme in die Notaufnahme die typischen Zeichen einer Entzündungsreaktion *calor, rubor, dolor, tumor et functio laesa* auf.

Es wurden die klassischen serologischen Entzündungsparameter CRP und Leukozyten bestimmt und zusätzlich auch das PCT. Somit konnte ein direkter Vergleich zwischen bakteriellem Gelenkinfekt und nicht- bakterieller Gelenkentzündung durchgeführt werden. Nach eindeutiger Diagnosestellung konnten Untersuchungsgruppen mit Subgruppen gebildet werden (Abbildung 3-2).

Bakterieller Gelenkinfekt

Die erste Gruppe beinhaltet Patienten mit einem bakteriellen Infekt am muskuloskelettalen Apparat. Sie stellten sich in der unfallchirurgischen Notaufnahme mit einer Entzündungsreaktion am Gelenk vor. Nach Diagnosestellung konnte hier eine weitere Einteilung in bakterielle Gelenkinfektion nach vorausgegangener Arthroskopie, nach Prothesenimplantation oder nach Osteosynthese erfolgen. Somit beinhaltet diese Untersuchungsgruppe jeweils drei Subgruppen (Abbildung 3-2).

Nicht-bakterielle Gelenkentzündung

Die zweite Gruppe beinhaltet Patienten mit einer nicht- bakteriellen Gelenkentzündung am muskuloskelettalen Apparat. Auch hier haben sich die Patienten in der unfallchirurgischen Notaufnahme mit einer Entzündungsreaktion am Gelenk vorgestellt. Nach Diagnosestellung konnte auch hier eine weitere Einteilung in nicht- bakterielle Gelenkentzündung bei rheumatoider Arthritis oder Gichtarthritis erfolgen. Andere Gelenkentzündungen mit nicht zu klärender Genese wurden aus den Studiengruppen ausgeschlossen (Abbildung 3-2).

2.2.2 Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe beinhaltet Patienten mit einem regulären Heilungsverlauf nach einer unfallchirurgischen oder orthopädischen Operation. Die Patienten konnten im normalen Stationsbetrieb mit in die Pilotstudie eingeschlossen werden. Es wurden auch hier zwei Subgruppen gebildet. Die eine Gruppe stellt sich aus Patienten zusammen, welche im Rahmen einer Arthroskopie stationär aufgenommen worden sind. Die andere Gruppe stellt sich aus Patienten zusammen, welche nach einer Endoprothesen-Implantation stationär aufgenommen wurden (Abbildung 3-3). Zeigte sich ein regulärer Heilungsverlauf, wurden auch hier die Entzündungsparameter PCT, CRP und Leukozyten einen Tag präoperativ, am 4. Tag postoperativ und am 8. Tag postoperativ bestimmt. Der Zielpunkt der Kontrollgruppe war es, die erhobenen laborchemischen Parameter PCT, CRP und Leukozyten im entzündungsfreien Stadium und im perioperativen Zeitraum einordnen zu können.

2.2.3 Zeitpunkt der Vorstellung nach postoperativer Infektsymptomatik

Ebenfalls wurde in der Untersuchungsgruppe mit einem bakteriellen Gelenkinfekt, der Zeitpunkt des Auftretens des Infektes nach der Operation definiert. Dies ließ sich gemäß Literatur in Frühinfekt (≤ 3 Monate postoperativ), verzögerter Infekt (> 3 bis < 24 Monate postoperativ) und Spätinfekt (≥ 24 Monate nach Operation) einteilen (Laffer und Ruef 2006; Trampuz et al. 2003). Frühinfekte äußern sich durch Schmerzen, Schwellung, Rötung, Überwärmung, Wundheilungsstörung und Fieber. Bei einem verzögerten Infekt kommt es zu persistierenden oder verstärkten Gelenkschmerzen sowie zu einer frühen Prothesenlockerung. Eine auffällige Entzündungssymptomatik kann hier durchaus fehlen. Beim Spätinfekt kann es sowohl zu einer Septikämie als auch zu einer lokal begrenzten Reaktion kommen (Laffer und Ruef 2006).

2.3 Kriterien zur Diagnosestellung einer Entzündungsreaktion am muskuloskelettalen Apparat

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien wurden zur Erhebung und Auswertung der Daten in der Untersuchungsgruppe festgelegt.

2.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

- Klinische Symptome wie dolor, calor, rubor, tumor und functio laesa
- Die klinische Symptomatik musste an oberer und unterer Extremität zu finden sein
- Die Patienten mussten ein Alter von über 18 Jahren vorweisen

Ausschlusskriterien

- Eine präklinisch begonnene Antibiose (Jerosch 2006)
- Ein zuvor ambulant vordiagnostizierter Infekt
- Ein bei Zuverlegung schon bekannter Infekt
- Die Vorstellung des Patienten innerhalb von 12 Tagen postoperativ nach Endoprothese oder Osteosynthese (Benoist et al 1998, Meisner et al 2006, Neumaier et al 2006, Lorrot et al 2007)
- Patienten, die sich mit der Symptomatik und Laborwerten nach der Definition einer Sepsis vorstellten

Für die Kontrollgruppe wurden folgende Definitionskriterien bestimmt

- Endoprothesenimplantation oder Arthroskopie der großen Gelenke
- Alter über 18 Jahren
- Keine chronischen Infektionen in der Vorgeschichte
- Kein Infekt in den vergangenen 14 Tagen vor der Operation
- Keine Antibiose in den vergangenen 28 Tagen

2.3.2 Mikrobiologische und mikroskopische Untersuchung

Um bei allen Patienten der Untersuchungsgruppe eine Diagnose stellen zu können, werden mikrobiologische und mikroskopische Untersuchungen durchgeführt.

Patienten, die sich durch eine Entzündung am muskuloskelettalen Apparat in Form von klinischen Zeichen einer Entzündung und einem sonographisch auffälligen liquiden Verhalt kennzeichnen, werden einer Gelenkpunktion unterzogen. Das dabei gewonnene Probenmaterial wird mikrobiologisch (Bonnaire und Weber 2010) und mikroskopisch aufgearbeitet. Die Ergebnisse für Aerobier wurden nach 48 Stunden kultureller Bebrütung und diejenigen für Anaerobier nach 14 Tagen vorgelegt. Die Diagnose eines bakteriellen Gelenkinfekts erhielten ebenfalls Patienten mit dem Nachweis eines putriden Gelenksekrets, das präoperativ durch eine Punktion oder bei einer operativen diagnostischen und therapeutischen Maßnahme gewonnen wurde. Des Weiteren galt eine Leukozytenzahl von $> 50.000 /\mu\text{l}$ im putriden Gelenksekret als Nachweis für eine bakterielle Infektion (Jerosch 2006, Trampuz et al 2007, Landewé et al 2010).

Um den Nachweis einer Gichtarthritis stellen zu können, wurde das Gelenkpunktat zusätzlich unter dem Polarisationsmikroskop auf Kristalle hin untersucht. Des Weiteren galten hier, ebenso wie bei der rheumatoiden Arthritis die Kriterien des „American College of Rheumatology“ und der „European League against Rheumatism“ als wegweisend um eine Diagnose zu stellen (Aletaha et al 2010, Grusch et al 2007, Richette und Bardin 2010).

2.4 Laboranalyse

In der Untersuchungsgruppe wurden die Laborparameter CRP und Leukozyten im Routinelabor der Notaufnahme erfasst. Hierzu wurde innerhalb von 30 Minuten im Notfallbetrieb Vollblut des Patienten in einem Ethylendiamintetraacetat (EDTA)- Röhren abgenommen und im Labor analysiert. Zusätzlich wurde bei Verdacht auf eine Infektion oder Entzündungsreaktion PCT im gleichen Labor mitbestimmt. In der Kontrollgruppe wurde ein Tag präoperativ, am 4. und 8. postoperativen Tag Leukozyten, CRP- und

PCT- Werte im Routinelabor bestimmt und klinisch die reizlose Vernarbung bis zum 12. Tag postoperativ beurteilt. Die Bestimmung der Laborparameter erfolgte aus Venenblut. Die Blutentnahme wird innerhalb von 30 Minuten im Notfallbetrieb und zur Vergleichbarkeit in der Vergleichsgruppe analysiert.

2.4.1 Procalcitonin

Laborchemisch wird PCT mit dem „VIDAS BRAHMS PCT –Test“ bestimmt. Dieser Test läuft automatisiert in einzelnen Kits ab, indem humanes Procalcitonin in Humanserum und -plasma nachgewiesen werden kann. Das Testprinzip ist eine Kombination aus einer einstufigen immunenzymatischen Methode mit einer abschließenden ELISA-Messung. Mit diesem Test ist ein schnelles Ergebnis von PCT im Serum innerhalb von 30 Minuten möglich.

2.4.2 C-reaktives Protein

Das C-reaktive Protein wird durch einen latexverstärkten immunturbidimetrischen Test „CRP-Dynamic AD“ der Firma „Invicon“ getestet.

2.4.3 Leukozyten

Die Leukozytenzählung erfolgte durch das „Sysmex XE-5000“.

2.5 Basislaborparameter

Im Labor des Uniklinikums Regensburg liegen die Referenzwerte für PCT bei $< 0,05$ ng/ml, für CRP bei $< 0,5$ mg/l und für Leukozyten bei 4,8- 10,8 /nl.

2.6 Definition des Cut-off Level

Der Cut-off Level ist ein analytischer Begriff und bezeichnet einen bestimmten Wert bei dem ein Testergebnis als positiv oder negativ bewertet werden kann. Dabei wird der Cut-off Level meist über der möglichen Nachweisgrenze festgelegt, um falsch positive Ergebnisse zu verhindern.

In dieser Pilotstudie haben die Entzündungsparameter CRP und PCT jeweils einen von der Literatur bzw. vom Labor des Uniklinikums Regensburg vorgegebenen Cut-off Level. So kann bei unterschreiten dieses Cut-off Level ein Ergebnis für negativ erklärt werden und bei überschreiten des Cut-off Level ein Ergebnis positiv gewertet werden.

In diesem Fall gilt positiv als Hinweis für eine bakterielle Gelenkinfektion bzw. für eine nicht-bakterielle Gelenkentzündung. Im Falle eines negativen Ergebnisses liegt mit einer gewissen Wahrscheinlichkeit keine Erkrankung vor. Durch Veränderung des Cut-off Level erhofft man sich eine genauere Differenzierung zwischen den Krankheitsbildern treffen zu können, welches in dieser Studie für den Nachweis bzw. den Ausschluss von bakteriellen Infekten am muskuloskelettalen Apparat durchgeführt wurde.

2.7 Statistische Analyse

Die erhobenen Daten wurden in der Datenbank des Programms Microsoft Excel 2003 zunächst tabellarisch erfasst und anschließend statistisch ausgewertet.

Zur statistischen Analyse kamen in erster Linie deskriptive Verfahren zur Anwendung: Absolutzahlen, Häufigkeiten, Prozentwerte. Zur Beurteilung des diagnostischen Verfahrens wurde dessen Sensitivität und Spezifität bei verschiedenen PCT-Cut-off Werten berechnet. Die graphische Darstellung der Ergebnisse erfolgte mit Microsoft Excel 2003.

2.8 Votum der Ethikkommission

Die Genehmigung dieser Studie, zur Datenerhebung und Auswertung wurde durch die Ethikkommission der Universität Regensburg bestätigt (10-101-0031).

3 Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

In einem Zeitraum von 18 Monaten sind 756 Patienten mit einer klinischen Entzündungsreaktion am muskuloskelettalen Apparat in der unfallchirurgischen Notaufnahme der Universität Regensburg behandelt worden. 456 der Patienten in der Notaufnahme waren vordiagnostiziert und mit einem bereits nachgewiesenen Infekt eingewiesen worden. Darüber hinaus wurden 198 Patienten ausgeschlossen, die bereits eine kalkulierte antibiotische Behandlung vor Vorstellung in unserer Notaufnahme erhalten haben, eine Zweitinfektion aufwiesen oder andere Ausschlusskriterien für diese Studie erfüllten.

Es konnten 102 Patienten bei denen ein bakterieller Infekt klar diagnostiziert wurde oder eine rheumatoide Arthritis bzw. eine Gichtarthritis nachgewiesen werden konnte, in die Studiengruppe eingeschlossen werden (Abbildung 3-1).

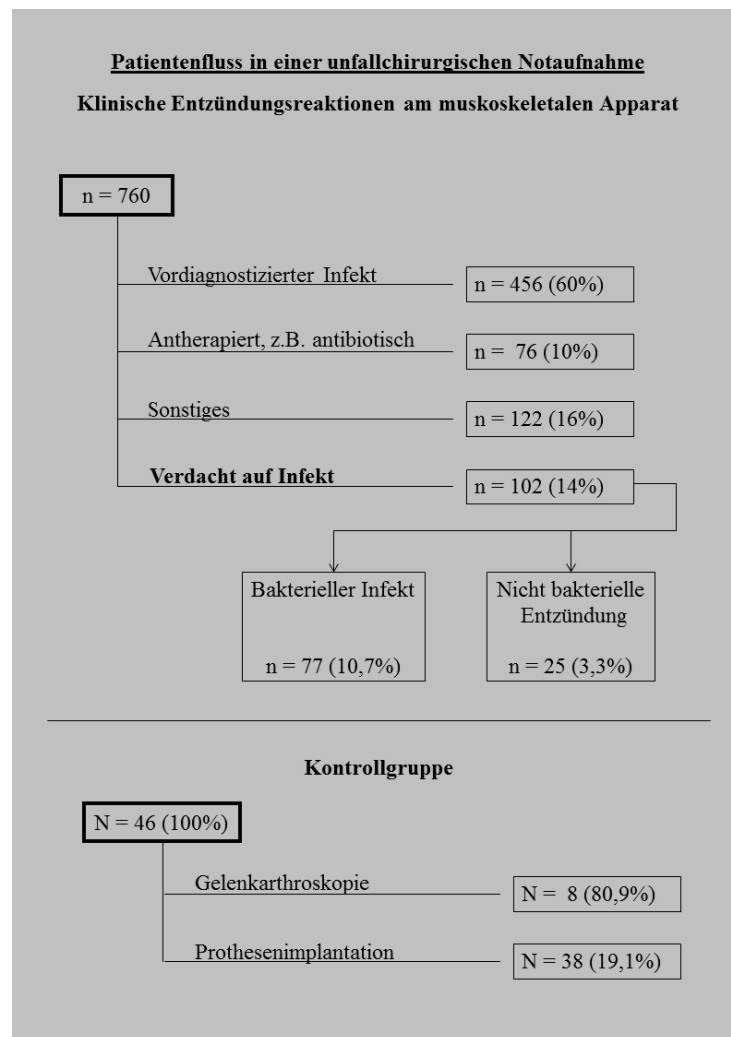


Abbildung 3-1: Patientenfluss der unfallchirurgischen Notaufnahme in einem Zeitraum von 18 Monaten

3.1.1 Aufteilung der Studiengruppen

Insgesamt erhärtete sich bei 102 (100 %) Patienten der Verdacht auf eine bakterielle Infektion. Von diesen 102 Patienten konnten 77 (75,5 %) Patienten einer bakteriellen Infektion nach Arthroskopie, Prothesen- oder Osteosynthesen-Implantation und 25 (24,5 %) einer nicht bakteriellen Entzündung wie zum Beispiel der rheumatoiden Arthritis oder der Gichtarthritis zugeordnet werden (Abbildung 3-2).

Bakterieller Gelenkinfekt

Die bakteriellen Infekte konnten durch einen positiven Keimnachweis oder durch putrides Sekret, welches intraoperativ ersichtlich war, diagnostiziert werden. Auch ein Gelenkpunktat mit erhöhter Leukozytenzahl von $> 50.000/\mu\text{l}$ wurde als beweisend für einen bakteriellen Infekt gewertet. Von 77 Patienten mit einem bakteriellen Gelenkinfekt hatten 27 Patienten diesen aufgrund einer vorangegangenen Arthroskopie und 50 Patienten nach Operation mit Einlage von Fremdmaterial in Form eines Implantates. Die 50 Patienten mit einem Infekt nach Implantat-Operationen lassen sich in 33 Patienten mit Infekt nach prothetischem Gelenkersatz einteilen, davon 12 Hüft-, 18 Knie- und 3 Schulterprotheseninfektionen. Weitere 17 Patienten konnten mit einem Infekt nach Implantation von Osteosynthesematerial eingeteilt werden (Abbildung 3-2).

Nicht- bakterielle Gelenkentzündungen

Die nicht- bakteriellen Entzündungen mit rheumatoider Arthritis und Gichtarthritis konnten laborchemisch, histologisch oder durch Polarisationsmikroskopie diagnostiziert werden. Es handelte sich dabei um 25 Patienten, wovon 9 Patienten einer rheumatoiden Arthritis und 16 Patienten einer akuten Gichtarthritis zugeordnet werden konnten (Abbildung 3-2).

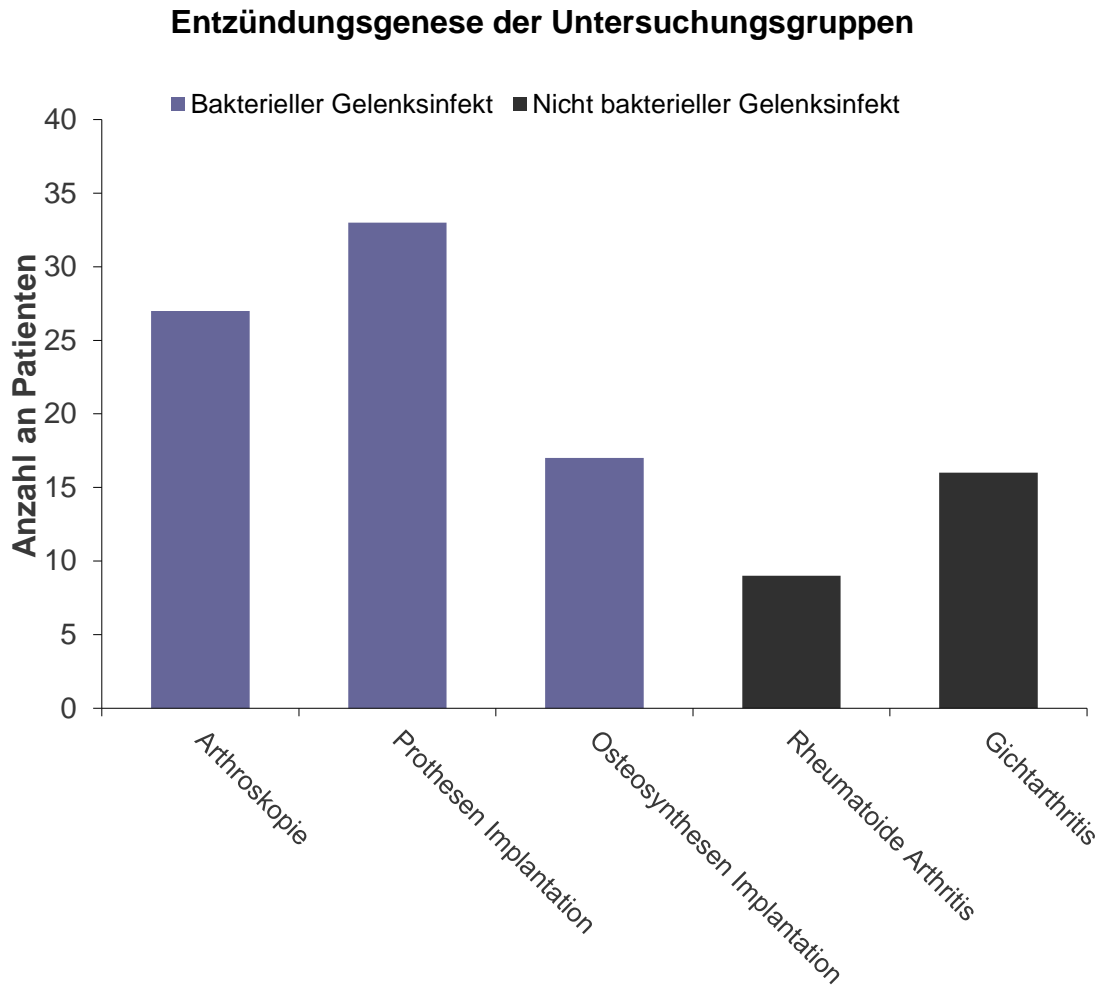


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Untersuchungsgruppen

Zeitpunkt der Vorstellung bei postoperativer Infektsymptomatik

In der Gruppe mit Implantatinfektionen (50 Patienten) wurden sowohl Früh-, Mittel- als auch Spätinfektionen gefunden. In der Gruppe mit einem Infekt nach einer Arthroskopie (27 Patienten) konnten ausschließlich Frühinfektionen gefunden werden (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Auftreten von Frühinfekt, verzögertem Infekt und Spätinfekt

Art der Operationen am Gelenk	Frühinfekt (≤ 3 Monate)	Verzögerter Infekt (> 3 Monate bis < 24 Monate)	Spätinfekt (≥ 24 Monate)
→ Implantat	28 von 50	9 von 50	13 von 50
→ Arthroskopie	27 von 27	-	-

Kontrollgruppe

Die Kontrollgruppe, bestehend aus 46 (100 %) Patienten, beinhaltet Patienten, die sich einer Arthroskopie oder einer Operation mit Implantation von Fremdmaterial wie Endoprothesen am Hüft- oder Kniegelenk unterzogen haben und einen unauffälligen Heilungsverlauf aufwiesen. Dieser perioperative Verlauf wurde bei 38 (82,6 %) Patienten mit Einlage von Fremdmaterial und 8 (17,4 %) Patienten mit arthroskopischen Eingriffen untersucht (Abbildung 3-3).

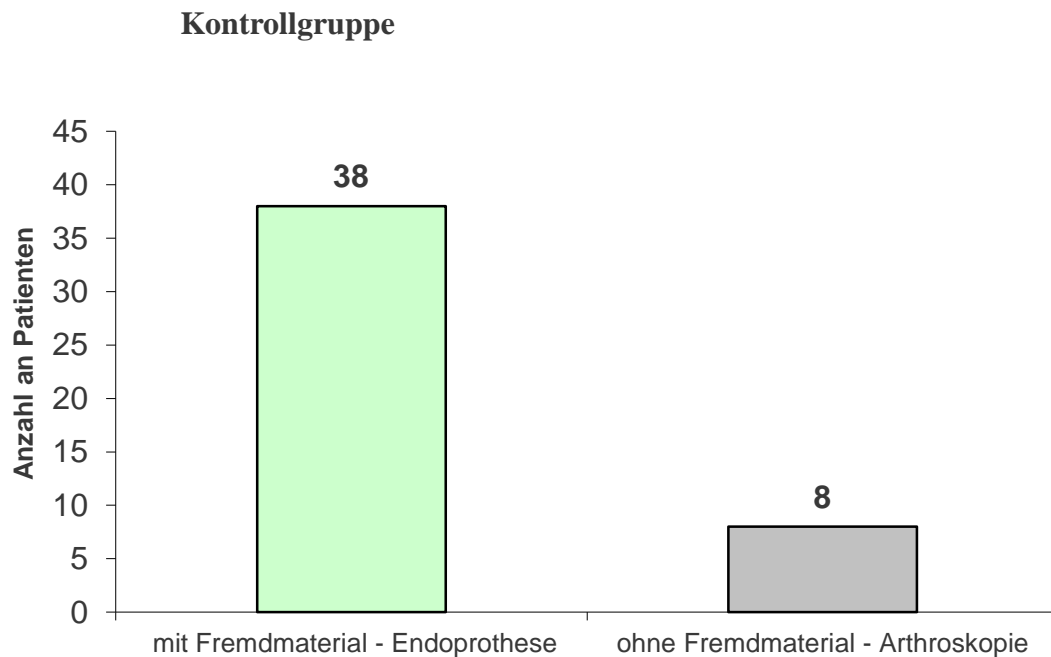


Abbildung 3-3: Einteilung der Kontrollgruppe

3.1.2 Anthropometrische Daten

In den Untersuchungsgruppen fanden sich 69 (67,7 %) männliche und 33 (31,1 %) weibliche Patienten. Das Durchschnittsalter in dieser Gruppe betrug in der männlichen Gruppe 56,7 Jahre und 64,8 Jahre in der weiblichen Gruppe.

In der Kontrollgruppe konnten 26 (56,5 %) männliche und 20 (43,5 %) weibliche Patienten untersucht werden. Das Durchschnittsalter betrug hier in der männlichen Gruppe im Mittel 55,5 Jahre und 68,4 Jahre in der weiblichen Gruppe.

3.2 Mikrobiologische Ergebnisse

Eine mikrobiologische Untersuchung wurde mit einer Probengewinnung in den 102 Fällen erreicht. Der am häufigsten gefundene Keim bei postoperativen bakteriellen Infektionen ist Staphylokokkus aureus mit 58,44 % (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Keimnachweise bei bakterieller Arthritis

Keim	Prothesen- Infekt	Osteo- synthese- Infekt	Infekt nach Arthros- kopie	Gesamt- anzahl
Staphylokokkus aureus	19	10	16	45 (58,44 %)
β-hämolysierende Streptokokken	3	2	1	6 (7,79 %)
Enterobacter cloacae	3	1	1	5 (6,49 %)
Staphylokokkus epidermidis	1	1	3	5 (6,49 %)
Staphylokokkus species	1	0	1	2 (2,6 %)
Enterokokken	1	0	1	2 (2,6 %)
Enterobacter aurogines	0	0	1	1 (1,3 %)
Propioni agnes	1	0	0	1 (1,3 %)
Negativer Keimnachweis (putrides Sekret)	6	1	2	10 (12,99 %)

3.3 Serologische Diagnostik

3.3.1 Perioperativer Verlauf der serologischen Entzündungsparameter in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe zeigten sich Leukozyten- und PCT-Werte sowohl präoperativ als auch postoperativ normwertig und verzeichneten keinen Anstieg (Abbildung 3-4 und 3-6). Einzig ein Anstieg und Abfall der CRP Werte konnte im perioperativen Verlauf bei Operationen an den großen Gelenken beobachtet werden. Die CRP-Werte stiegen um das zehnfache in der Kontrollgruppe mit Einlage von Fremdmaterial bei Prothesenimplantation. In der Kontrollgruppe ohne Einlage von Fremdmaterial nach arthroskopischem Eingriff stiegen die CRP- Werte um das sechsfache des Ausgangswertes bis zum 4. postoperativen Tag an. Der CRP Anstieg in der Kontrollgruppe mit Einlage von Fremdmaterial betrug am 4. postoperativen Tag im Median 53,78 mg/l und war damit höher als in der Kontrollgruppe ohne Einlage von Fremdmaterial mit 18,5 mg/l. Nach dem 4. postoperativen Tag fielen die Werte wieder in den Normalbereich ab (Abbildung 3-5).

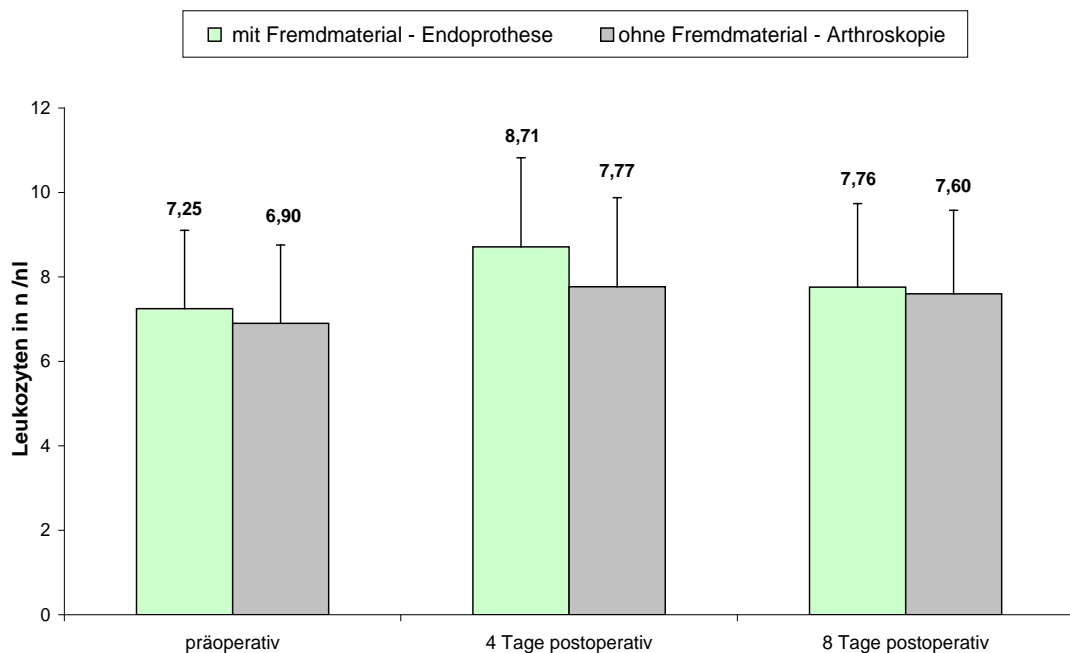


Abbildung 3-4: Perioperativer Verlauf der Leukozyten-Werte in der Kontrollgruppe

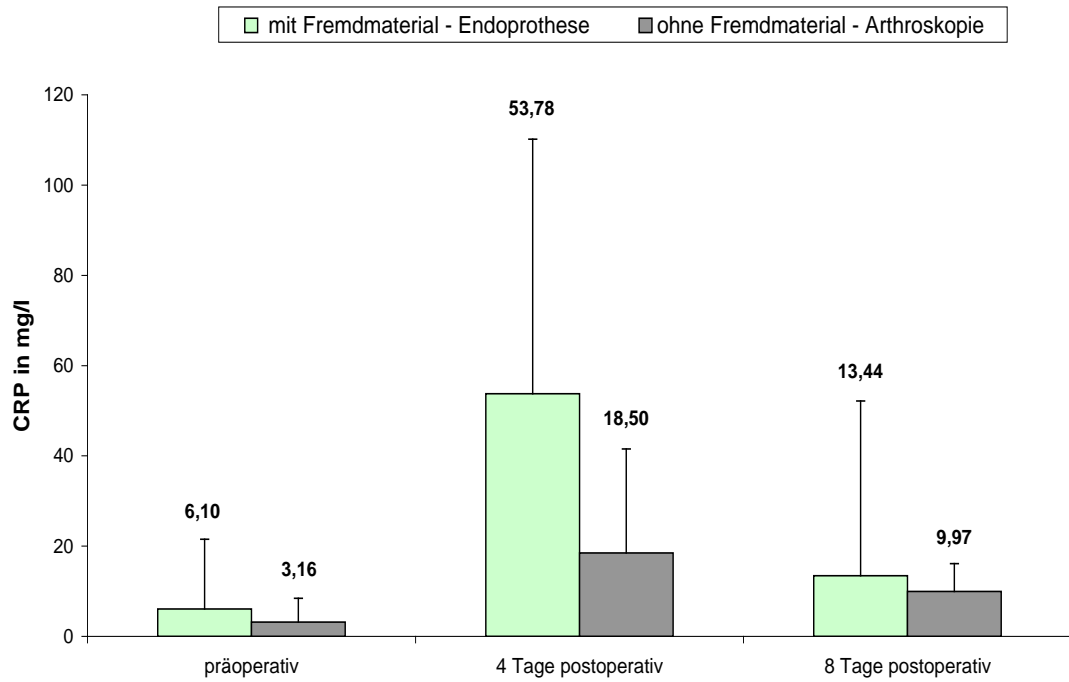


Abbildung 3-5: Perioperativer Verlauf der CRP-Werte in der Kontrollgruppe

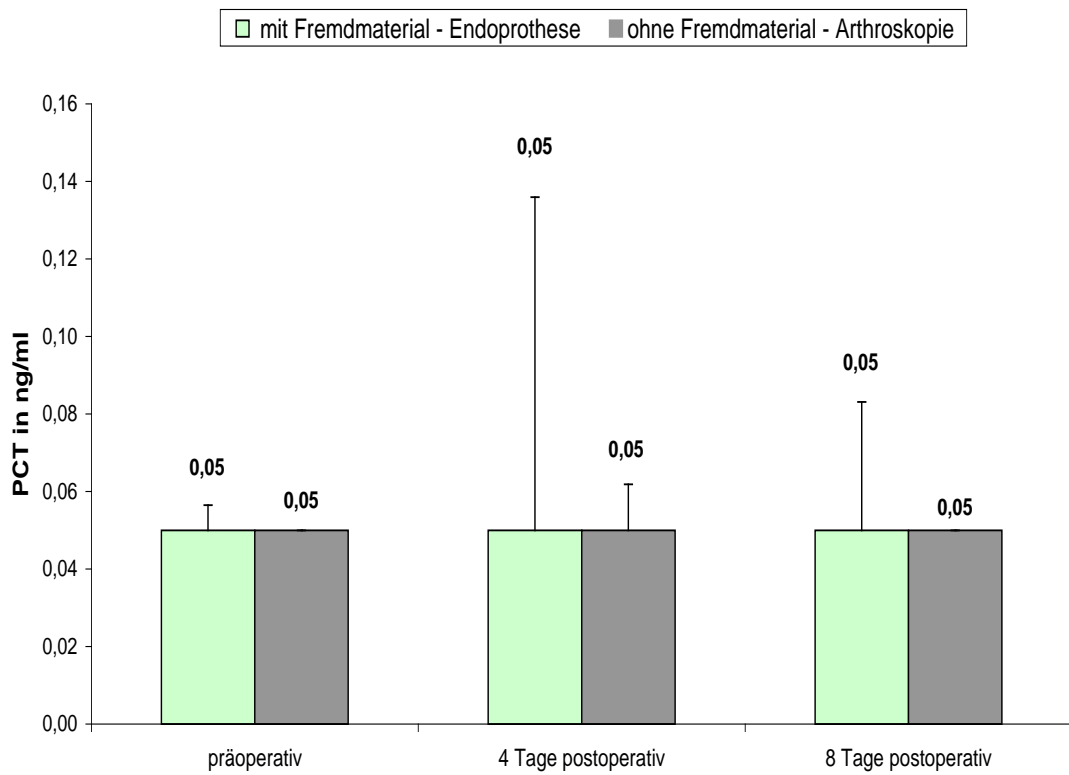


Abbildung 3-6: Perioperativer Verlauf der PCT-Werte in der Kontrollgruppe

3.3.2 Serologische Entzündungsparameter in den Untersuchungsgruppen der Akutdiagnostik von Gelenkinfektionen

Bakterielle Gelenkinfektionen

In der Untersuchungsgruppe mit bakteriellen Gelenkinfektionen ließen sich keine nennenswerten Anstiege der Leukozyten verzeichnen. Im Median lagen die Werte für Leukozyten der Untersuchungsgruppe mit bakteriellen Gelenkinfektionen nach Arthroskopie bei 11,1 /nl, der Untersuchungsgruppe mit bakteriellen Gelenkinfektionen nach Prothesenimplantation bei 11,89 /nl, der Untersuchungsgruppe mit bakterieller Gelenkinfektion nach Osteosynthese bei 7,87 /nl (Abbildung 3-7).

Beim CRP zeigte sich in allen drei Untersuchungsgruppen mit bakteriellem Gelenkinfekt ein deutlicher Anstieg über den Normwert hinaus. Bakterielle Gelenkinfektionen nach Arthroskopie zeigten einen Median des CRP von 99,86 mg/dl, bakterielle Gelenkinfektionen nach Prothesenimplantation einen Median des CRP von 96,06 mg/dl und bakterielle Gelenkinfektionen nach Osteosynthese einen Median des CRP von 56,09 mg/dl auf (Abbildung 3-8).

Das PCT stieg nicht bei allen Untersuchungsgruppen mit bakteriellen Gelenkinfektionen an. Nur bei bakteriellen Gelenkinfektionen nach Prothesenimplantationen zeigten sich PCT-Werte deutlich über dem Normwert. Der Median des PCT bei bakteriellen Gelenkinfektionen nach Arthroskopie liegt bei 0,05 ng/ml, bei bakteriellen Gelenkinfektionen nach Prothesenimplantation bei 0,18 ng/ml und bei bakteriellen Gelenkinfektionen nach Osteosynthese bei 0,07 ng/ml (Abbildung 3-9).

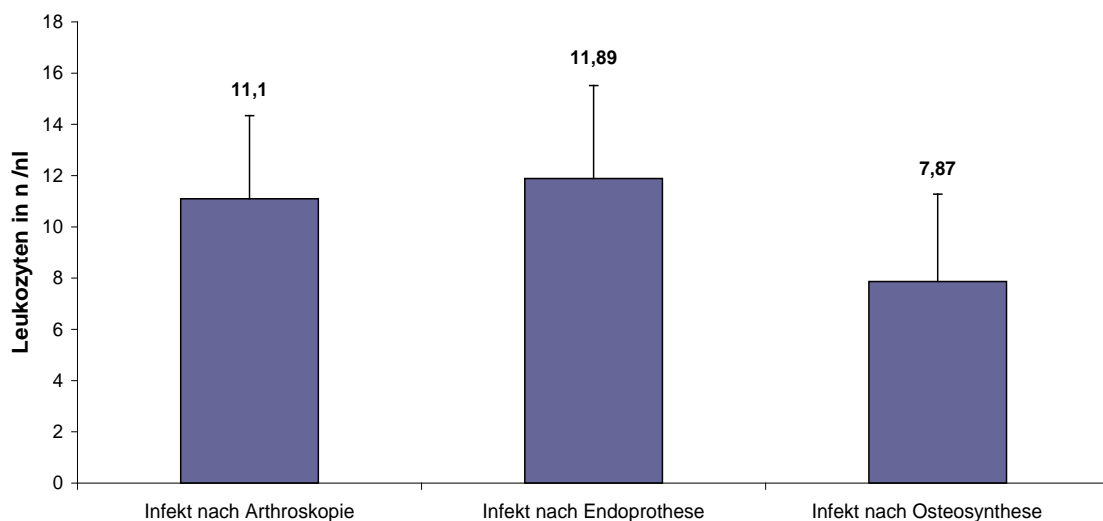


Abbildung 3-7: Leukozyten-Werte der Untersuchungsgruppe mit bakteriellem Gelenkinfekt

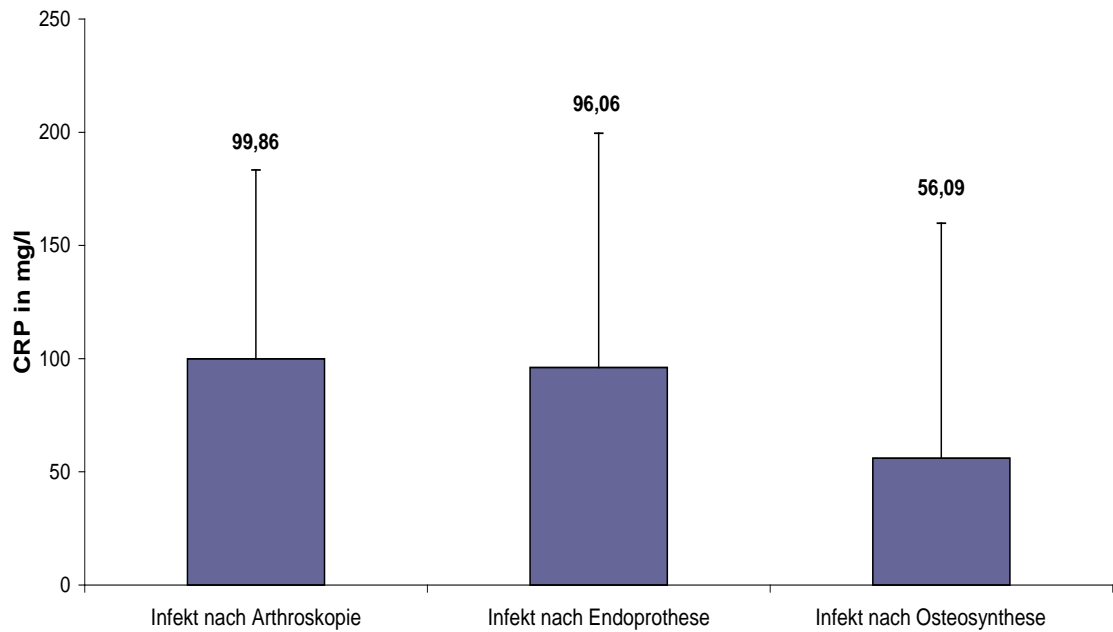


Abbildung 3-8: CRP-Werte der Untersuchungsgruppe mit bakteriellem Gelenkinfekt

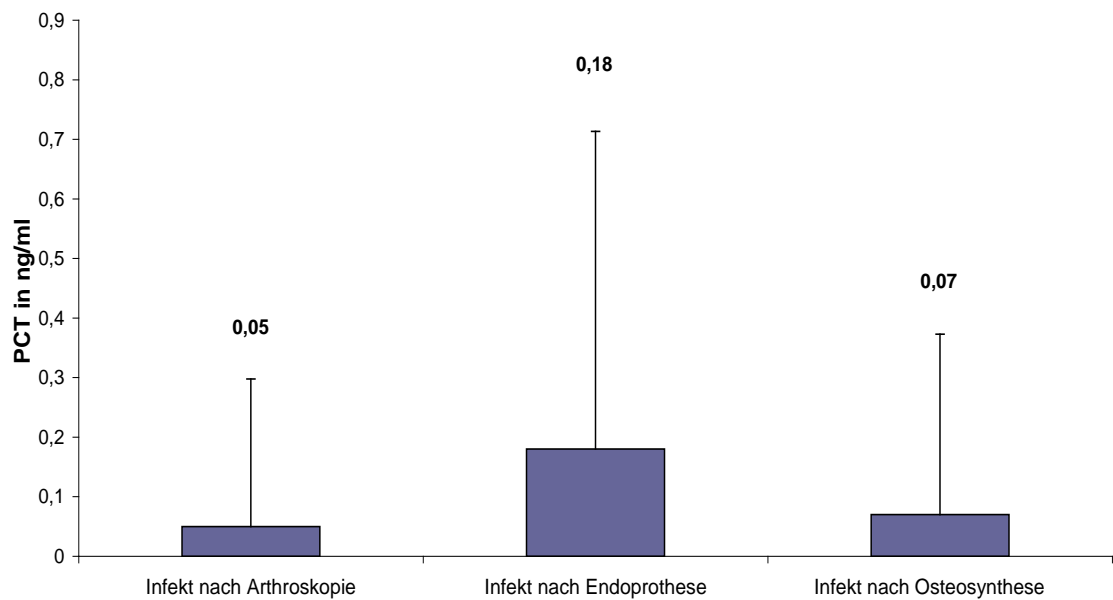


Abbildung 3-9: PCT-Werte der Untersuchungsgruppe mit bakteriellem Gelenkinfekt

Nicht-bakterielle Gelenkentzündungen

In der Untersuchungsgruppe mit nicht- bakteriellen Gelenkentzündungen zeigten sich die Leukozyten im Normalbereich bzw. nur gering erhöht. Die Untersuchungsgruppe mit rheumatoider Arthritis lag bei einem Median der Leukozyten von 10,34 /nl und die Untersuchungsgruppe mit Gichtarthritis bei einem Median der Leukozyten von 9,705 /nl (Abbildung 3-10).

Das CRP stieg auch bei nicht- bakteriellen Gelenkentzündungen stark über den Normwert von 5 mg/l an. Gelenkentzündung bei rheumatoider Arthritis lag bei einem Median des CRP von 20,80 mg/l und bei Gichtarthritis bei einem Median des CRP bei 33,1 mg/l (Abbildung 3-11).

Beim PCT konnte kein signifikanter Anstieg über den Normwert bei allen nicht- bakteriellen Gelenkentzündungen verzeichnet werden. Gelenkentzündungen bei rheumatoider Arthritis und Gichtarthritis lagen bei einem Median des PCT von 0,05 ng/ml (Abbildung 3-12).

Darüber hinaus war PCT für 19 von 25 Patienten bei nicht-bakteriellen Gelenkentzündungen komplett normwertig. Nur 6 Patienten zeigten einen minimalen PCT- Anstieg über das bisher verwendete Cut-off Level von 0,05 ng/ml an. Wird der Cut- off Level auf 0,12 ng/ml anstatt auf 0,05 ng/ml, wie üblich gesetzt, war das PCT bei allen nicht-bakteriellen Gelenkentzündungen unauffällig (Tabelle 3-3). Bei den Leukozyten und CRP- Bestimmungen konnte ein solch eindeutiges Ergebnis nicht beobachtet werden.

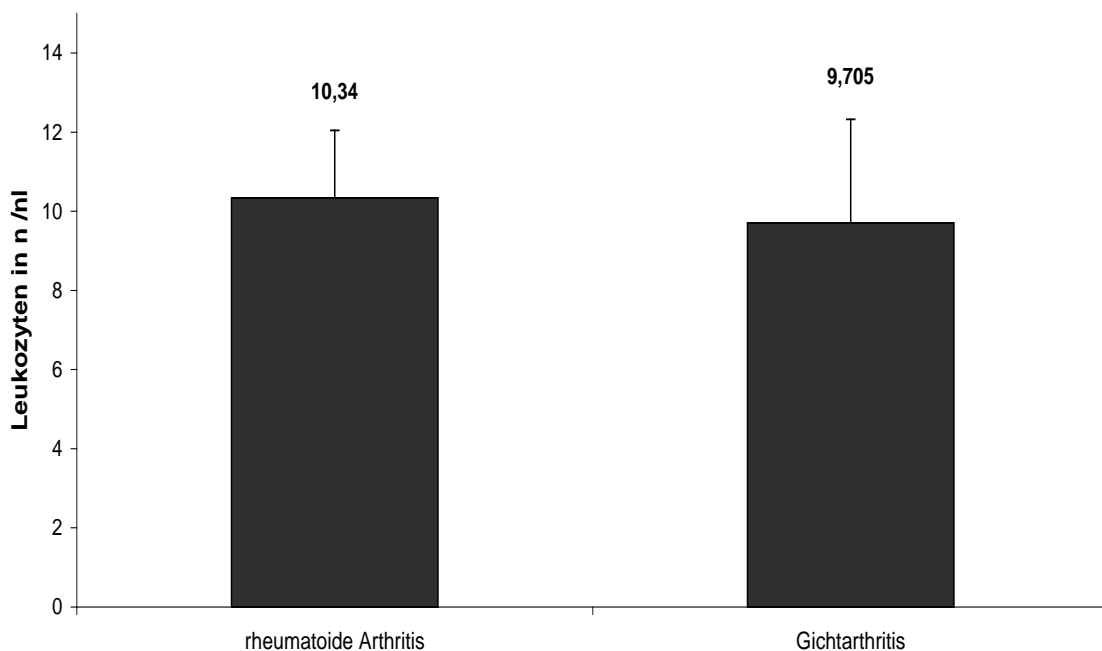


Abbildung 3-10: Leukozytenwerte der Untersuchungsgruppe mit nicht-bakteriellen Gelenkentzündungen

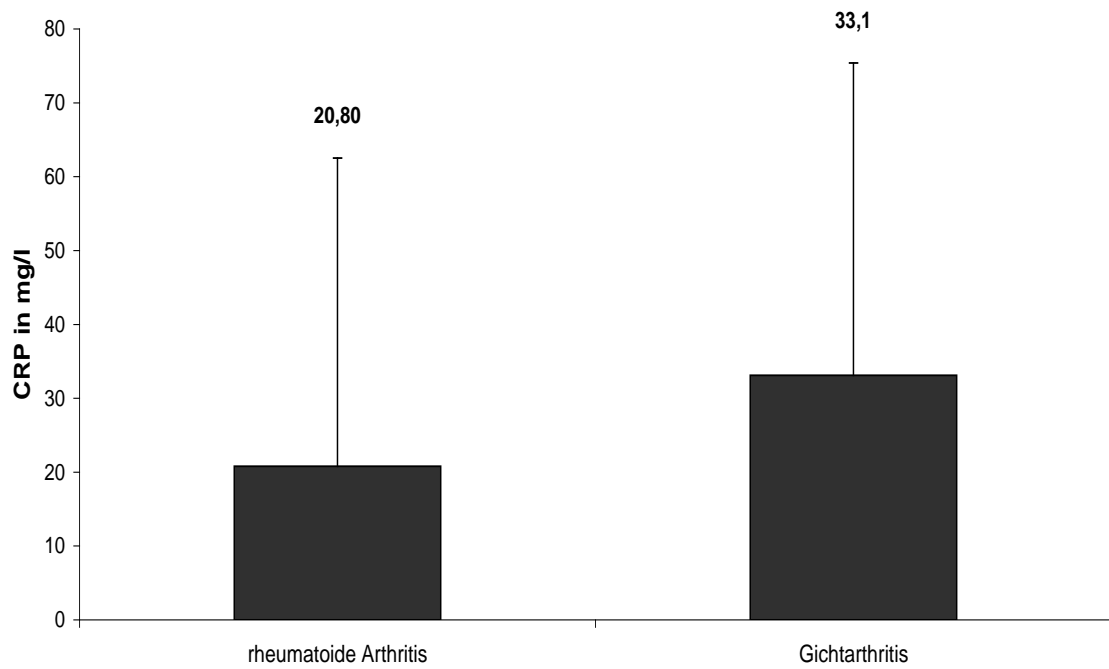


Abbildung 3-11: CRP-Werte der Untersuchungsgruppe mit nicht-bakteriellen Gelenkentzündungen

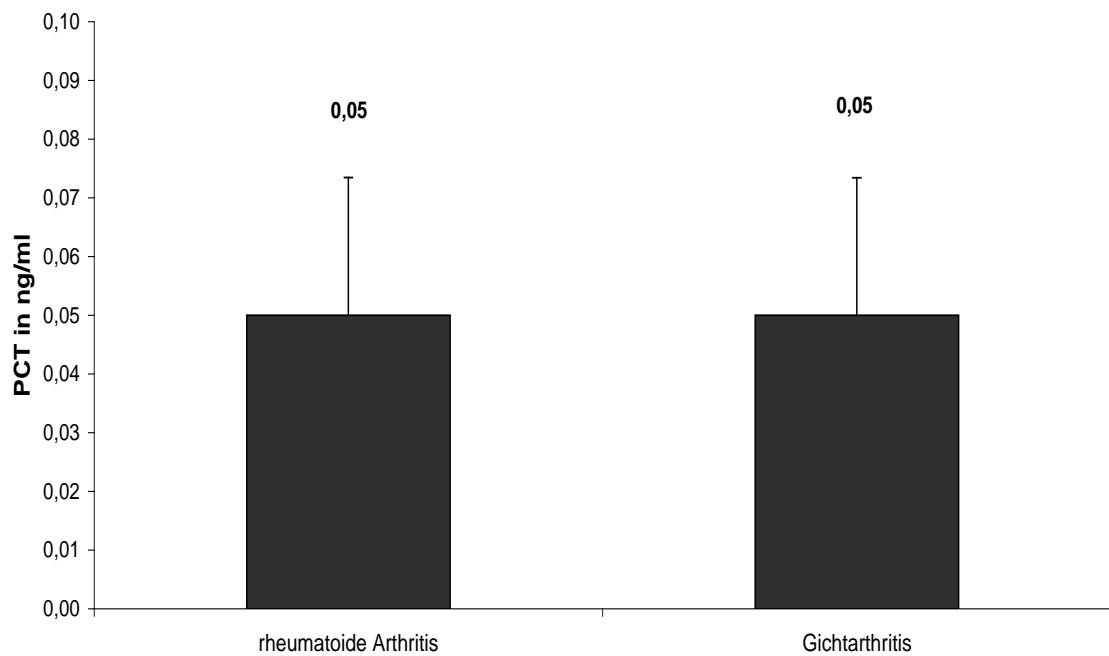


Abbildung 3-12: PCT- Werte der Untersuchungsgruppe mit nicht-bakteriellen Gelenkentzündungen

3.3.3 Sensitivität und Spezifität bei der Verwendung von PCT verschiedener Cut off-Level

Das in dieser Studie (Labor: Universitätsklinikum Regensburg) und in der Literatur verwendete Cut- off Level für PCT von 0,05 ng/ml, zeigte in den Untersuchungsgruppen eine Sensitivität von 58,4 % (Nachweis eines bakteriellen Infektes) und eine Spezifität von 76 % (Ausschluss eines bakteriellen Infektes). Durch die Veränderung des Cut-off Levels ist es möglich die praktische Anwendung von PCT im Rahmen der Infektdiagnostik am muskuloskelettalen Apparat zu optimieren. In dieser Studie wurden daher verschiedene Cut-off Level des PCT untersucht. Bei der Verwendung des früher in der Literatur angewandten Cut-off Levels von 0,5 ng/ml zeigte sich zwar eine Spezifität zum Ausschluss eines Infektes in dieser Studienpopulation von 100 %, jedoch ist die Sensitivität zum Nachweis eines Infektes mit 11,7 % sehr gering.

Das Cut- off Level von 0,12 ng/ml zeigt in dieser Studienpopulation die beste Validität für eine Verwendung im Alltag zur Unterscheidung von bakteriellen und nicht-bakteriellen Entzündungen. Die Spezifität zum Ausschluss eines bakteriellen Infektes liegt hier bei 100 %, die Sensitivität liegt immerhin bei 41,6 %, speziell für Prothesen bei 54,5 % (Tabelle 3-3). Ein weiteres Erhöhen des PCT Cut-off Level über 0,12 ng/ml würde zwar die Sensitivität steigern, jedoch die Spezifität von 100 % reduzieren.

Mit diesem Cut- off Level von 0,12 ng/ml kann eine nicht-bakterielle Entzündung in dieser Studienpopulation eindeutig ausgeschlossen werden. Bei keinem der Patienten mit einer nicht-bakteriellen Gelenkentzündung (rheumatoide Arthritis oder Gichtarthritis) konnte ein PCT- Wert über diesem Cut- off Level von 0,12 ng/ml verzeichnet werden. Beim bisherig verwendeten Cut- off Level von 0,05 ng/ml waren es 6 von 25 Patienten (24 %) welche diesen Wert überschreiten konnten und es konnte lediglich eine Spezifität von 77,80 % bzw. 75 % erreicht werden (Tabelle 3-3). Der diagnostische Mehrwert im praktischen Alltag ist durch die Verwendung des neuen Cut-off Level für PCT bestätigt. PCT-Werte über 0,12 ng/ml sind sehr unwahrscheinlich durch eine Gicht oder rheumatoide Arthritis bedingt.

Tabelle 3-3: Sensitivität und Spezifität bei Anwendung von PCT verschiedener Cut- off Level

Cut off-Level für PCT	>0,5 ng/ml	>0,2 ng/ml	>0,12 ng/ml	>0,1 ng/ml	>0,05 ng/ml
-----------------------	------------	------------	-------------	------------	-------------

Sensitivität					
Bakterieller Infekt	11,7 %	31,2 %	41,6 %	44,2 %	58,4 %
nach Arthroskopie	11,1 %	22,2 %	33,3 %	40,7 %	48,1 %
nach Endoprothetik	15,2 %	39,4 %	54,5 %	57,6 %	69,7 %
nach Osteosynthese	5,9 %	29,4 %	29,4 %	29,4%	52,9 %

Spezifität					
Nicht-bakterielle Entzündung	100 %	100 %	100 %	92,0 %	76,0 %
Rheumatoide Arthritis	100 %	100 %	100 %	88,9 %	77,8 %
Gichtarthritis	100 %	100 %	100 %	93,7 %	75,0 %

4 Diskussion

Die Diagnostik der bakteriellen Gelenkentzündung, welche Untersuchungsgegenstand in dieser Studie ist, stellt den Kliniker in der chirurgischen Notaufnahme nach wie vor, vor eine schwierige Aufgabe. Klinische Symptome und bisher verwendete laborchemischen Entzündungsparameter wie CRP und Leukozyten lassen eine eindeutige Diagnose nicht zu. Trotzdem gilt allein der Verdacht auf eine Gelenkinfektion als Notfall (Jerosch 2006). In dieser Notfallsituation eine eindeutige Diagnose zu stellen ist von äußerster Wichtigkeit, da eine Verzögerung der notwendigen Therapie, die Prognose eindeutig verschlechtert und die, laut AWMF- Leitlinien (Bonnaire und Weber 2010), wichtige radikal chirurgische Therapie beim bakteriellen Gelenkinfekt verzögert wird. Außerdem kann eine eventuell erforderliche kombiniert, kalkulierte Antibiose nicht rechtzeitig zum Einsatz kommen (Edwards und Harding 2004, Trampuz und Zimmerli 2005, 2008). Dies kann zu langwierigen Therapieverläufen mit schweren Einschränkungen des Patienten und seiner Gelenkfunktion führen (Kuuliala et al. 2004, Jerosch 2006, Kirchhoff et al 2009).

Trotz dieser Tatsache, gilt der mikrobiologische Nachweis zur Differenzierung einer bakteriellen Gelenkinfektion und einer nicht- bakteriellen Gelenkentzündung als Goldstandard in der Diagnostik (Landewé et al 2010). Da das Ergebnis dieses Nachweises aber erst mit einer Verzögerung von 48 Stunden bis 14 Tagen zu erwarten ist, ist der Arzt in der Notaufnahme, auch lediglich bei einem Verdacht auf einen bakteriellen Gelenkinfekt dazu verpflichtet die entsprechende chirurgische Therapie einzuleiten.

Diese Studie weist nach, dass die Bestimmung des laborchemischen Parameters PCT dem Arzt in der unfallchirurgischen Notaufnahme zur Diagnostik einer bakteriellen Gelenkinfektion eine Hilfe sein kann. Dem Ziel dadurch unnötige notfallchirurgische Eingriffe zu vermeiden, ist man damit einen Schritt näher gekommen.

4.1 Verwendung des PCT in der muskuloskelettalen Chirurgie

Nach Einführung des quantitativen PCT- Tests, ist es möglich einen deutlich niedrigeren Cut- off Level, als mit dem zuvor bekannten semiquantitativen PCT- Tests, zu verwenden. Nach Müller und Becker (2001) zeigt das quantitative Testverfahren einen gesunden, nicht-infektiösen Zustand mit einem PCT von $< 0,05$ ng/ml an (Müller und Becker 2001). Verschiedene Cut- off Level ermöglichen den Ausschluss einer nicht- bakteriellen Gelenkentzündung und damit eine höhere Spezifität. Den Nachweis einer bakteriellen Gelenkinfektion und einer damit höheren Sensitivität, konnte in dieser Studie, wie auch in der von Fottner et al nicht erbracht werden (Fottner et al 2008). Somit ist für eine eindeutige, zuverlässige Diagnose mit Hilfe von PCT, die Wahl eines optimalen

Cut- off Level für Infektionen am muskuloskelettalen Apparat Voraussetzung für den klinischen Einsatz.

PCT-Werte steigen im Plasma früher an als CRP-Werte und fallen auch deutlich schneller wieder ab. Die Literatur bestätigt, dass bei internistischen Krankheitsbildern im Allgemeinen die maximale Höhe des PCT im Serum bei nicht- bakteriellen Entzündungen deutlich niedriger ausfällt als bei Nachweis eines mikrobiellen Erregers (Meisner et al 2006, Spapen HD 2006). Zusätzlich ist bereits bekannt, dass PCT ähnlich wie CRP nicht nur bei Infektionen ansteigt. Zu solchen Situationen gehören unter anderem große Traumata, große chirurgische Eingriffe am Abdomen, Malaria, Verbrennungen, medulläres Schilddrüsen- und kleinzelliges Lungenkarzinom, kardiogener Schock und Autoimmunkrankheiten (Christ-Crain und Müller 2007, Schneider und Lam 2007, Christ-Crain et al 2008).

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass von 102 Patienten 25 einer nicht-chirurgischen Therapie und 77 einer chirurgisch-antibiotischen Therapie bedurft hätten. Die Unterscheidung zwischen bakteriellem Gelenkinfekt und nicht- bakterieller Gelenkentzündung ist mit den bisher routinemäßig verwendeten Laborparametern CRP und Leukozyten nicht möglich. Der CRP- Wert ist bei bakteriellen als auch bei nicht-bakteriellen Gelenkentzündungen in der Untersuchungsgruppe erhöht, welches in der Literatur als auch in unserer Kontrollgruppe bei Weichteiltrauma oder Prothesenimplantation bestätigt werden kann (Jerosch 2004). Die Erhöhung des CRP- Wertes für nicht-bakterielle und bakterielle Gelenkentzündungen ist dabei unspezifisch (Meisner 2000). Auch bei viralen Infekten und stoffwechselbedingten Entzündungen können die CRP und Leukozytenwerte erhöht sein (Meisner 2000, Butbul-Aviel et al 2005). Eine Unterscheidung zwischen den unterschiedlichen postoperativen Infektionen in Bezug auf die Laborparameter ist nur teilweise möglich. Leukozyten und CRP zeigen bei den unterschiedlichen bakteriellen Infektionen keine signifikanten Unterschiede. Ein erhöhtes PCT über dem Cut- off Level von 0,12 ng/ml weist bei liegenden Gelenkprothesen tendenziell einen Infekt mit einer Sensitivität 54,5 % nach und schließt eine nicht- bakterielle Entzündung mit einer Spezifität von 100% aus.

4.2 Das richtige Cut- off Level bei der Verwendung von PCT

Im Patientenkollektiv dieser Studie und in der Literatur zeigte sich, dass unter Verwendung eines höheren Cut- off Level des PCT, als des bisherigen von 0,05 ng/ml, eine deutliche Verbesserung der Spezifität erreicht werden kann. Fottner et al zeigen in ihrer Studie von 2008, dass PCT einen hochspezifischen Marker in der Diagnostik von bakteriellen Gelenkinfektionen darstellt, aber eine sehr schwache Sensitivität aufweist. Auch hier ist man zu dem Schluss gekommen bei lokalisierten Infektionen, wie dem bakteriellen Gelenkinfekt ein höheres Cut- off-Level anzuwenden.

In dieser Studie konnte gezeigt werden, dass bei Anwendung eines Cut-off Levels von 0,12 ng/ml die Spezifität von 76 % auf 100 % gesteigert werden konnte. Allerdings geht dies zu Lasten der Sensitivität, welche im Mittel von 58,4 % auf 41,6 % fällt. Damit ist ein bakterieller Gelenkinfekt bei fehlendem Anstieg von PCT nicht auszuschließen, aber eine nicht-bakterielle Entzündung kann bei einem Anstieg über diesen Cut-off Level von 0,12 ng/ml mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden.

Hügler et al gehen nach ihren Ergebnissen sogar so weit und sagen PCT sei ein hochsensitiver und auch spezifischer Marker in der Diagnostik von bakteriellen Gelenkinfekten. Laut ihren Angaben konnte eine Spezifität von 75 % und eine Sensitivität von 93 % bei einem Cut-off Level von 0,25 ng/ml erreicht werden. (Hügler et al 2008).

Aufgrund der niedrigen Sensitivität der PCT-Bestimmung bei einem Cut-off Level von 0,12 ng/ml in dieser Studie können bakterielle Infekte mit PCT allein nicht bewiesen werden. Bei Patienten mit erhöhtem CRP und gleichzeitig erhöhtem PCT in der Notaufnahme über dem Cut-off Level von 0,12 ng/ml können nicht-bakterielle Ursachen wie eine akute Gichtarthritis oder eine rheumatoide Arthritis in dieser Studienpopulation ausgeschlossen werden. So kann der behandelnde Arzt, die in der Bevölkerung häufig auftretenden nicht-bakteriellen Gelenkentzündungen mit Hilfe von Klinik und Laborparametern ausschließen. In dieser Studie handelte es sich dabei um 25 Patienten (24,5 %) von 102 Patienten, die in die Untersuchungsgruppe aufgenommen wurden.

4.3 Diagnostik von postoperativen und primären Gelenkinfektionen in der orthopädischen und traumatologischen Chirurgie

Die klinischen Zeichen bei lokalen Entzündungsreaktionen am muskuloskelettalen Apparat [calor, rubor, dolor, tumor et functio laesa] liefern erste Hinweise auf ein entzündliches Geschehen, jedoch kann damit alleine keine eindeutige Diagnose gestellt werden. Die Symptome zeigen hierbei eine zu starke Variabilität der Ursachen, als dass sie einer Ursache und einem bestimmten Krankheitsbild zugeordnet werden könnten (Margaretten et al 2007, Paul et al 2008, Kirchhoff et al 2009).

Die laborchemischen Parameter Leukozyten und CRP weisen auf ein entzündliches Geschehen hin, führen aber keinen Beweis für die Ursache der Entzündung und damit einer Diagnosestellung. Sowohl in dieser Studie, als auch in der Literatur konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung der Leukozytenzahl keine besondere Wertigkeit in Bezug auf die Diagnosestellung einer lokalisierten muskuloskelettalen Entzündung und damit auch keinen Einfluss auf die Art der einzuleitenden Therapie hat (Mehta et al 2006). Das CRP überrascht immer wieder mit einer sehr hohen Sensitivität, was den Verdacht auf einen bakteriellen Gelenkinfekt weckt. Jedoch ist die Spezifität dieses Entzündungsmarkers in Hinsicht auf die Diagnostik von lokalen Infektionen bereits in einigen Studien bemängelt worden (Martinot et al 2005, Fottner et al 2008, Hügler et al 2008). Auch in dieser Studie ließ das CRP keine Zuordnung und damit Beweisführung zu einem

spezifischen Krankheitsbild zu. Sowohl in der Gruppe der bakteriellen Gelenkinfekte (Abbildung 3-8), als auch in der Gruppe der nicht- bakteriellen Entzündungen (Abbildung 3-11) war ein CRP- Anstieg über das Cut- off Level von 5 mg/dl zu erkennen. PCT zeigte in der Gruppe der bakteriellen Gelenkinfekte (Abbildung 3-9) in der Gruppe mit Protheseninfektionen und der Gruppe mit Osteosyntheseninfektionen einen leichten Anstieg über den Cut- off Level von 0,05 ng/ml. In der Gruppe der nicht- bakteriellen Entzündungen (Abbildung 3-12) konnten beim bisherigen Cut- off Level von 0,05 ng/ml nur 6 von 25 Patienten diesen Wert überschreiten. Die Sensitivität liegt dabei bei 58,4 % und die Spezifität bei 76 %.

Die Kontrollgruppe zeigte in dieser Pilotstudie, dass das CRP bis zum 4. postoperativen Tag ansteigen kann und bis zum 8. postoperativen Tag wieder auf Normalwert absinkt (Abbildung 3-5). Auch Neumaier et al konnten bestätigen, dass das CRP postoperativ unspezifisch als Zeichen einer allgemeinen Entzündungsreaktion ansteigt. An einer großen Anzahl von Patienten konnten sie zeigen, dass der CRP- Anstieg in den ersten 48 Stunden von der Wundgröße abhängt und auch noch eine Woche postoperativ erhöht sein kann (Neumaier et al. 2006). So kann postoperativ bei einem CRP- Anstieg nicht zwingend von einer Infektion ausgegangen werden. PCT hingegen steigt postoperativ in dieser Studie nicht über den Cut- off Level von 0,05 ng/ml an. In der Literatur kann dieses Ergebnis nur teilweise bestätigt werden. So haben Yasmin et al nachweisen können, dass sowohl CRP als auch PCT bis zum 2. postoperativen Tag nach Osteosynthese- oder Prothesenoperationen am Hüftgelenk als unspezifische Entzündungsreaktion ansteigen und bis zum 5. postoperativen Tag wieder in den Normbereich abfallen (Yasmin et al 2006). Anhand der Ergebnisse dieser Studie und der von Yasmin et al kann es hilfreich sein PCT bei Verdacht auf einen postoperativen Infekt zu bestimmen. Allerdings kann allein mit Hilfe des PCT- Wertes auch hier keine eindeutige Diagnose gestellt werden, sondern lediglich einen Hinweis auf einen Infekt liefern. Ebenfalls mit zu beachten ist immer die Größe und die Art des Eingriffes. Kleine Eingriffe, mit einem geringen Volumen an verletztem Gewebe führen selten zu einer PCT Erhöhung, wohingegen große Eingriffe und vor allem Eingriffe im Abdominalraum mit Beteiligung des Darms zu deutlichen PCT-Erhöhungen in der postoperativen Phase führen (Meisner 2000).

Auch nach den Ergebnissen dieser Studie muss der endgültige Nachweis weiterhin durch eine mikrobiologische Kultur erfolgen. Nur durch einen Erregernachweis kann die Beweisführung für die Diagnose eines bakteriellen Gelenkinfektes zuverlässig gestellt werden.

4.4 Limitierungen dieser Studie

In dieser Pilotstudie mussten aufgrund einiger strenger Selektionskriterien viele Patienten ausgeschlossen werden (Abbildung 3-1). Zudem wurde eine große Zahl der Patienten sekundär an die Notaufnahme des Universitätsklinikums Regensburg mit bereits vordiagnostizierten Infekten zuverlegt und waren mit einem Antibiotikum vorbehandelt.

Es konnte dennoch eine für statistische Aussagen ausreichend große Patientenzahl in die Studie mit eingeschlossen werden, welche in anderen vergleichbaren Studien deutlich niedriger ausfiel. Um die Spezifität des PCT eindeutiger zu untersuchen, sollte aber bei weiteren Studien zu dieser Thematik auf größere Patientenzahlen, vor allem im Hinblick auf die nicht-bakteriellen Entzündungen geachtet werden. Nur so kann die Prävalenz der untersuchten Krankheiten, der Prävalenz in der Normalbevölkerung entsprechen. In dieser Studie war die Prävalenz gerade von rheumatologischen und kristallinen Erkrankungen deutlich niedriger als dies in der Normalbevölkerung zu erwarten gewesen wäre (Picavet 2003). Ein Grund für die niedrige Prävalenz dieser Erkrankungen in dieser Studie ist die besondere Triagierung, welche am Universitätsklinikum Regensburg stattfindet. Beim Verdacht auf eine internistische Erkrankung, wie der rheumatoiden Arthritis oder der Gicht, werden die betroffenen Patienten direkt in die internistisch geleitete Notaufnahme geleitet. Da das Patientengut dieser Studie jedoch nur aus der chirurgisch geleiteten Notaufnahme besteht, konnten viele Patienten nicht erfasst werden, welche eigentlich den Ein- und Ausschlusskriterien der Studie entsprochen hätten.

Eine weitere Limitierung stellte die Bestimmung des PCT im Routinelabor dar. Wurde die Bestimmung durch den aufnehmenden Arzt in der Notaufnahme aufgrund von Unwissen, über den Ablauf dieser Studie oder erhöhtem Arbeitsaufwand, welcher in einer Notaufnahme herrscht verpasst, konnte der Parameter lediglich innerhalb von 24 Stunden im Labor nachgemeldet werden. Diese Lücke könnte bei weiteren Studien durch bessere Information des Klinikpersonals geschlossen werden.

4.5 Schlussfolgerung und Praxisrelevanz

Die labortechnische Möglichkeit der PCT-Bestimmung ist heutzutage sehr weit verbreitet und kann kostengünstig durchgeführt werden (Spapen HD 2006). Gerade in schwierigen Fällen kann aus Sicht dieser Pilotstudie die Bestimmung von Procalcitonin in der Notfalldiagnostik bei unklarer Entzündungsreaktion des muskuloskelettalen Apparates hilfreich sein. Ein Patient mit einer klinisch auffälligen Entzündungsreaktion eines Gelenkes der Extremitäten, laborchemisch erhöhtem CRP- Wert und erhöhter Leukozytenzahl, aber einem PCT-Wert unter 0,12 ng/ml deutet auf eine nicht- bakterielle Entzündungsgenese hin. Dieser Patient sollte in der Notfalldiagnostik vor einer operativen Intervention internistisch abgeklärt werden. Lediglich bei einem PCT- Wert von über 0,12

ng /ml kann die nicht- bakterielle Gelenkentzündung mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Einen bakteriellen Infekt in der unfallchirurgischen Notaufnahme alleinig mittels Laborparametern zu diagnostizieren, bleibt unmöglich. Martinot et al (2005) bemängelten bereits unter Verwendung des semiquantitativen Tests, dass PCT ein schwach sensitiver, aber stark spezifischer Marker zum Nachweis einer bakteriellen Infektion ist (Martinot et al 2005). Diese Einschätzung konnte diese Studie mit der Verwendung des quantitativen Nachweises von PCT teilen. PCT stellt somit eine Erweiterung der bisherigen Laborparameter CRP und Leukozyten für eine Unterscheidung zwischen bakterieller Infektion und nicht- bakterieller Entzündung im muskuloskelettalen Bereich dar. Andere Studien, wie die von Hügele et al (2008) und Fottner et al (2008) zogen in ihren Studien mit deutlich kleinerem Patientengut, als in dieser Pilotstudie die Schlussfolgerung, dass mit Verwendung eines quantitativen PCT- Tests eine bakterielle Gelenkinfektion mit sehr hoher Sensitivität und Spezifität nachweisbar ist. So sprechen sie PCT für den Nachweis einer bakteriellen Gelenkinfektion eine noch höhere diagnostische Wertigkeit zu, als es in dieser Pilotstudie, aufgrund der ermittelten niedrigen Sensitivität bestätigt werden konnte (Fottner et al 2008, Hügle et al 2008).

Die serologische Untersuchung auf PCT ist heutzutage sehr weit verbreitet und in nahezu jedem Krankenhaus in Deutschland auf quantitativem Wege möglich. Ein Zeitverlust wie dies früher bei der serologischen PCT- Bestimmung bekannt war, besteht nicht mehr, da bereits spätestens 60 Minuten nach Untersuchungsbeginn ein Ergebnis erwartet werden kann. Die Kosten haben sich im Laufe der Zeit ebenfalls deutlich gesenkt, so dass abhängig vom PCT- Testverfahren nicht mehr Kosten, als für die Untersuchung von CRP anfallen (Spapen HD 2006). Dies darf als Grundlage dafür gelten, dass Procalcitonin in der Akutsituation einer unfallchirurgischen Notaufnahme dem diensthabenden Arzt als ein wichtiger diagnostischer Parameter zur Verfügung stehen könnte.

5 Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 3-1: Patientenfluss der unfallchirurgischen Notaufnahme in einem Zeitraum von 18 Monaten.....	29
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Untersuchungsgruppen	31
Abbildung 3-3: Einteilung der Kontrollgruppe	32
Abbildung 3-4: Perioperativer Verlauf der Leukozyten-Werte in der Kontrollgruppe ..	34
Abbildung 3-5: Perioperativer Verlauf der CRP-Werte in der Kontrollgruppe	35
Abbildung 3-6: Perioperativer Verlauf der PCT-Werte in der Kontrollgruppe.....	35
Abbildung 3-7: Leukozyten-Werte der Untersuchungsgruppe mit bakteriellem Gelenkinfekt.....	36
Abbildung 3-8: CRP-Werte der Untersuchungsgruppe mit bakteriellem Gelenkinfekt	37
Abbildung 3-9: PCT-Werte der Untersuchungsgruppe mit bakteriellem Gelenkinfekt	37
Abbildung 3-10: Leukozytenwerte der Untersuchungsgruppe mit nicht-bakteriellen Gelenkentzündungen	38
Abbildung 3-11: CRP-Werte der Untersuchungsgruppe mit nicht-bakteriellen Gelenkentzündungen	39
Abbildung 3-12: PCT- Werte der Untersuchungsgruppe mit nicht-bakteriellen Gelenkentzündungen	39
Tabelle 1-1: Korrelation von PCT- Wert und klinischem Zustand; modifiziert nach (Meisner 2010)	21
Tabelle 3-1: Auftreten von Frühinfekt, verzögertem Infekt und Spätinfekt.....	31
Tabelle 3-2: Keimnachweise bei bakterieller Arthritis.....	33
Tabelle 3-3: Sensitivität und Spezifität bei Anwendung von PCT verschiedener Cut- off Level	41

6 Literaturverzeichnis

1. Aletaha, D.; Neogi, T.; Silman, A.J; Funovits, J.; Felson, D.T; Bingham, C.O. 3rd et al. (2010): 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria: an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. In: *Arthritis Rheum.* (62(9)), S. 2569–2581.
2. Annemans, L.; Spaepen, E.; Gaskin, M.; Bonnemaire, M.; Malier, V.; Gilbert, T.; Nuki, G. (2008): Gout in the UK and Germany: prevalence, comorbidities and management in general practice 2000–2005. In: *Ann Rheum Dis* (67 (7)), S. 960–966.
3. Arasteh, K.; Baenkler, H.-W; Bieber, C. (2009): Duale Reihe. Innere Medizin. 2. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme.
4. Aringer, M.; Winzer, M.; Grässler, J. (2008): Zu viel Harnsäure ist noch keine Gicht. Richtiger Umgang mit Hyperurikämie und Gicht. In: *CME* (5), S. 56–64.
5. Assicot, M.; Gendrel, D.; Carsin, H.; Raymond, J.; Guilbaud, J.; Bohuon, C. (1993): High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. In: *Lancet* 341 (8844), S. 515–518.
6. Baerwald C.; Kneitz C.; Bach M.; Licht M. (2012): Extraartikuläre Manifestationen der rheumatoiden Arthritis In: *Z Rheumatol* (2012/10), S. 841-849
7. Bas S, Perneger TV Seitz M. Tiercy JM Roux-Lombard P. Guerne PA (2002): Diagnostic tests for rheumatoid arthritis: comparison of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies, anti-keratin antibodies and IgM rheumatoid factors. In: *Rheumatology (Oxford)*. (41(7)), S. 809–814.
8. Benoist, J.F; Mimos, O.; Assicot, M. (1998): Procalcitonin in severe trauma. In: *Ann Biol Clin* (56(5)), S. 571–574.

9. Bonnaire, F.; Weber, A. (2010): Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie. Bakterielle Gelenkinfektionen. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.

Online verfügbar unter http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-010_S1_Bakterielle_Gelenkinfektionen_05-2008_05-2013.pdf.
10. Brennan, M.B; Hsu, J. L. (2012): Septic arthritis in the native joint. In: *Curr Infect Dis Rep.* (14(5)), S. 558–565.
11. Broad, P. M.; Symes, A. J.; Thakker, R. V.; Craig, R. K. (1989): Structure and methylation of the human calcitonin/alpha-CGRP gene. In: *Nucleic Acids Res.* (17 (17)), S. 6999–7011.
12. Burns, C.M; Wortmann R.L (2012): Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. In: *Ther Adv Chronic Dis* (3(6)), S. 271–286.
13. Butbul-Aviel, Y.; Koren, A.; Halevy, R.; Sakran, W. (2005): Procalcitonin as a diagnostic aid in osteomyelitis and septic arthritis. In: *Pediatr Emerg Care.* (21(12)), S. 828–832.
14. Christ-Crain, M.; Müller, B. (2007): Biomarkers in respiratory tract infections: diagnostic guides to antibiotic prescription, prognostic markers and mediators. In: *Eur Respir J.* (30 (3)), S. 556–573.
15. Christ-Crain, M.; Schuetz, P.; Huber, A. R.; Müller, B. (2008): Procalcitonin - importance for the diagnosis of bacterial infections. In: *Ther Umsch.* (65(9)), S. 559–568.
16. Classen, Meinhard (2004): Innere Medizin. 5. Aufl. München: Urban & Fischer.
17. Coakley, G.; Mathews, C.; Field, M.; Jones, A.; Kingsley, G.; Walker, D. et al. (2006): BSR & BHPR, BOA, RCGP and BSAC guidelines for management of the hot swollen joint in adults. In: *Rheumatology (Oxford).* (45(8)), S. 1039–1041.
18. Colley, C. M.; Fleck, A.; Goode, A. W.; Muller, B. R.; Myers, M. A. (1983): Early time course of the acute phase response in man. In: *J Clin Pathol* (36), S. 2003–2007.

19. Combe, B.; Landewe, R.; Lukas, C.; Bolosiu, H.D; Breedveld, F.; Dougados, M. et al. (2007): EULAR recommendations for the management of early arthritis: report of a task force of the European Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCISIT). In: *Ann Rheum Dis.* (66(1)), S. 34–45.
20. Dandona P, Nix D. Wilson MF Aljada A. Love J. Assicot M. Bohuon C. (1994): Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. In: *J Clin Endocrinol Metab.* (79(6)), S. 1605–1608.
21. Dati, F.; Schumann, G.; Thomas, L.; Aguzzi, F.; Baudner, S.; Bienvenu, J. et al. (1996): Consensus of a group of professional societies and diagnostic companies on guidelines for interim reference ranges for 14 proteins in serum based on the standardization against the IFCC/BCR/CAP Reference Material (CRM 470). International Federation of Clinical Chemistry. Community Bureau of Reference of the Commission of the European Communities. College of American Pathologists. In: *Eur J Clin Chem Clin Biochem.* (34(6)), S. 517–520.
22. Edwards, R.; Harding, K. G. (2004): Bacteria and wound healing. In: *Curr Opin Infect Dis.* (17(2)), S. 91–96.
23. Edward, W.; Robert, J.G; Lorraine, O.D (1987): Asymptomatic hyperuricemia. Risks and consequences in the normative aging study. In: *The American Journal of Medicine* (82(3)), S. 421–426.
24. Emery, P. (1995): Therapeutic approaches for early rheumatoid arthritis. How early? How aggressive? In: *Br J Rheumatol.* (2), S. 87–90.
25. Emery, P.; Breedveld, F. C.; Dougados, M.; Kalden, J.R; Schiff, M.H; Smolen, J.S (2002): Early referral recommendation for newly diagnosed rheumatoid arthritis: evidence based development of a clinical guide. In: *Ann Rheum Dis.* (61), S. 290–297.
26. Favero, M.; Schiavon, F.; Riato, L.; Carraro, V.; Punzi, L. (2008): Septic arthritis: a 12 years retrospective study in a rheumatological university clinic. In: *Reumatismo.* (60(4)), S. 260–267.

27. Floriańczyk, B. (2003): Structure and diagnostic value of procalcitonin. In: *Ann Univ Mariae Curie Sklodowska Med.* (58 (1)), S. 338–342.
28. Ford ES, Giles WH Mokdad AH Myers GL (2004): Distribution and correlates of C-reactive protein concentrations among adult US women. In: *Clin Chem.* (50(3)), S. 574–581.
29. Fottner, A.; Birkenmaier, C.; Schulze Pellengahr, C. von; Wegener, B.; Jansson, V. (2008): Can serum procalcitonin help to differentiate between septic and nonseptic arthritis? In: *Arthroscopy.* 2008 (24(2)), S. 229–233.
30. Freed, J. F.; Nies, K. M.; Boyer, R. S.; Louie, J. S. (1980): Acute monoarticular arthritis: a diagnostic approach. In: *JAMA* (243), S. 2314–2316.
31. Geirsson, A.J; Statkevicius, S.; Víkingsson, A. (2008): Septic arthritis in Iceland 1990-2002: increasing incidence due to iatrogenic infections. In: *Ann Rheum Dis.* (67(5)), S. 638–643.
32. Goldenberg, D. L.; Reed, J. I. (1985): Bacterial arthritis. In: *N Engl J Med* (312), S. 764–771.
33. Goldenberg, D.L (1998): Septic arthritis. In: *Lancet* (351(9097)), S. 197–202.
34. Grusch, B.; Rintelen, B.; Leeb, B. F. (2007): European League against Rheumatism evidence-based recommendations for diagnosis and management of gout. In: *EULAR* (66 (7)), S. 568–572.
35. Gupta, M.N; Sturrock, R.D; Field, M. (2001): A Prospective 2- year study of 75 patients with adult- onset septic arthritis. In: *Rheumatology (Oxford).* (40), S. 24–30.
36. Haeuptle, J.; Zaborsky, R.; Fiumefreddo, R.; Trampuz, A.; Steffen, I.; Frei, R. et al. (2008): Prognostic value of procalcitonin in Legionella pneumonia. In: *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* (28(1)), S. 55–60.
37. Herold, Gerd (2012): Innere Medizin 2012. Eine vorlesungsorientierte Darstellung; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Köln: Herold.

38. Höffler, D.; Shah, P. M. (1997): C- reaktives Protein- die diagnostische Reichweite. Stuttgart; New York: Thieme.
39. Hügler, T.; Schuetz, P.; Mueller, B.; Laifer, G.; Tyndall, A.; Regenass, S.; Daikeler, T. (2008): Serum procalcitonin for discrimination between septic and non-septic arthritis. In: *Clin Exp Rheumatol.* (26(3)), S. 453–456.
40. Jerosch, J. (2004): Acute joint infection--diagnosis and treatment. In: *Orthopade.* (33(11)), S. 1309–1318.
41. Jerosch, J. (2006): Diagnosis and treatment of infection after arthroscopic procedure. In: *Arthroskopie* (19), S. 114–122.
42. Kaandorp, C.; Dinant, H.; van de Laar, M. A. F. J.; Moens, H.; Prins, A.; Dijkmans B. (1997): Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. In: *Ann Rheum Dis* (56(8)), S. 470–475.
43. Kirchhoff, C.; Braunstein, V.; Buhmann Kirchhoff, S.; Oedekoven, T.; Mutschler, W.; Biberthaler, P. (2009): Stage-dependant management of septic arthritis of the shoulder in adults. In: *Int Orthop.* (33(4)), S. 1015–1024.
44. Klinker R.; Pape H.-C.; Kurtz A.; Silbernagel S. (2010): Physiologie. Kapitel 7 Blut: Ein flüssiges Organ S. 235 ff . 6. Auflage Stuttgart Georg Thieme Verlag
45. Kuuliala, A.; Takala, A.; Siitonen, S.; Leirisalo-Repo, M.; Repo, H. (2004): Cellular and humoral markers of systemic inflammation in acute reactive arthritis and early rheumatoid arthritis. In: *Scand J Rheumatol.* (33(1)), S. 13–18.
46. Laffer, R.; Ruef, C. (2006): Diagnosis and treatment of prosthetic joint infections. In: *Z Rheumatol.* (65(1)), S. 14–17.
47. Landewé, R. B.; Günther, K. P.; Lukas, C.; Braun, J.; Combe, B.; Conaghan, P. G. et al. (2010): EULAR/EFORT recommendations for the diagnosis and initial management of patients with acute or recent onset swelling of the knee. In: *Ann Rheum Dis.* (69(1)), S. 12–19.

48. Le Dantec L, Maury F, Flipo RM, Laskri S, Cortet B, Duquesnoy B, Delcambre B. (1996): Peripheral pyogenic arthritis. A study of one hundred seventy-nine cases. In: *Rev Rhum Engl Ed.* (63(2)), S. 103–110.
49. Le Moullec, J. M.; Jullienne, A.; Chenais, J.; Lasmoles, F.; Guliana, J. M.; Milhaud, G.; Moukhtar, M. S. (1984): The complete sequence of human preprocalcitonin. In: *FEBS Lett.* (167 (1)), S. 93–97.
50. Le Saraux, A.; Berthelot, J.M; Chalès, G.; Henaff, C.; Mary, J.Y; Thorel, J.B et al. (2002): Value of laboratory tests in early prediction of rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* (47(2)), S. 155–165.
51. Li, S. F.; Cassidy, C.; Chang C.; Gharib, S.; Torres, J. (2007): Diagnostic utility of laboratory tests in septic arthritis. In: *Emerg Med J* (24(2)), S. 75–77.
52. Li, S. F.; Henderson, J.; Dickman, E.; Darzynkiewicz, R. (2004): Laboratory tests in adults with monoarticular arthritis: can they rule out a septic joint? In: *Acad Emerg Med.* (11(3)), S. 276–280.
53. Longmore, J. M. (2010): Oxford handbook of clinical medicine. 8. Aufl. Oxford ; New York: Oxford University Press.
54. Lorrot, M.; Fitoussi, F. F. A.; Mariani, P.; Job-Deslandre, C.; Penneçot, G. F.; Bingen, E.; Bourrillon, A. (2007): Laboratory studies in pediatric bone and joint infections. In: *Arch Pediatr.* (14(2)), S. 86–90.
55. Lothar, T. (2004): Labor und Diagnose. Kapitel 191 Entzündungsreaktionen S.706, 5. Auflage
56. Machold, K. P.; Eberl, G.; Leeb, B. F.; Nell, V.; Windisch, B.; Smolen, J. S.: Early arthritis therapy: rationale and current approach. In: *J Rheumatol Suppl.* 1998 (53), S. 13–19.
57. Mandell, Brian F. (2008): Clinical manifestations of hyperuricemia and gout. In: *Cleve Clin J Med* 75 Suppl 5, S. 5–8.
58. Manger, B. (2005): Checkliste Rheumatologie. 3. Aufl. Stuttgart: Georg Thieme.
59. Margaretten, M.E; Kohlwes, J.; Moore, D.; Bent, S. (2007): Does this adult patient have septic arthritis? In: *JAMA* (297(13)), S. 1478–1488.

60. Martinot, M.; Sordet, C.; Soubrier, M.; Puéchal, X.; Saraux, A.; Lioté, F. et al. (2005): Diagnostic value of serum and synovial procalcitonin in acute arthritis: a prospective study of 42 patients. In: *Clin Exp Rheumatol.* (23(3)), S. 303–310.
61. Mathews, C. J.; Weston, V. C.; Jones, A.; Field, M.; Coakley, G. (2010): Bacterial septic arthritis in adults. In: *Lancet.* (375(9717)), S. 846–855.
62. Mehta, P.; Schnall, S. B.; Zalavras, C. G. (2006): Septic arthritis of the shoulder, elbow, and wrist. In: *Clin Orthop Relat Res.* (451), S. 42–45.
63. Meisner, M. (2000): Procalcitonin. Ein neuer, innovativer Infektionsparameter : biochemische und klinische Aspekte. 3. Aufl. Stuttgart, New York: Georg Thieme. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/45244000>.
64. Meisner, M. (2010): Procalcitonin. Biochemie und klinische Diagnostik. 1. Aufl. Bremen [u.a.]: UNI-MED-Verl. Online verfügbar unter <http://www.worldcat.org/oclc/634134376>.
65. Meisner, M.; Adina, H.; Schmidt, J. (2006): Correlation of procalcitonin and C-reactive protein to inflammation, complications, and outcome during the intensive care unit course of multiple-trauma patients. In: *Crit Care.* (10(1)), S. R1.
66. Meisner, M.; Lohs, T.; Hüttemann, E.; Schmidt, J.; Hüller, M.; Reinhart, K. (2001): The plasma elimination rate and urinary secretion of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. In: *Eur J Anaesthesiol* (18), S. 79–87.
67. Meisner, M.; Schmidt, J.; Huettner, H.; Tschaikowsky, K. (1999): The natural elimination rate of procalcitonin in patients with normal and impaired renal function. In: *Intensive Care Med* (26), S. 212–216.
68. Meisner, M.; Tschaikowsky, K.; Schnabel, S.; Schmidt, J.; Katalinic, A.; Schüttler, J. (1997): Procalcitonin- Influence of temprature, storage, anticoagulation and arterial or venous asservation of blood samples on procalitonin concentrations. In: *Eur J Clin Chem Clin Biochem* (35 (8)), S. 597–601.
69. Moez, S.; John, P.; Bhatti, A. (2013): Anti-citrullinated protein antibodies: role in pathogenesis of RA and potential as a diagnostic tool. In: *Rheumatol Int.*

70. Mount, D. B. (2013): The kidney in hyperuricemia and gout. In: *Curr Opin Nephrol Hypertens*.
71. Moya, F.; Nieto, A.; Candela, J. L. (1975): Calcitonin Biosynthesis: Evidence for a Precursor. In: *European Journal of Biochemistry* (55 (2)), S. 407–413.
72. Müller, B.; Becker, K. L. (2001): Procalcitonin: how a hormone became a marker and mediator of sepsis. In: *Swiss Med Wkly*. (131(41-42)), S. 595–602.
73. Müller-Ladner, U.; Pap, T.; Gay, R. E.; Neidhart, M.; Gay, S. (2005): Mechanisms of Disease: the molecular and cellular basis of joint destruction in rheumatoid arthritis. In: *Nature Reviews Rheumatology* (1(2)), S. 102–110.
74. Neumaier, M.; Metak, G.; Scherer, M. A. (2006): C-reactive protein as a parameter of surgical trauma. CRP response after different types of surgery in 349 hip fractures. In: *Acta Orthop*. (77(5)), S. 788–790.
75. Nishikura, T. (1999): Procalcitonin (PCT) production in a thyroidectomized patient. In: *Intensive Care Medicine* (25), S. 1031.
76. Nishimura K, Sugiyama D. Kogata Y. Tsuji G. Nakazawa T. Kawano S. Saigo K. Morinobu A. Koshiha M. Kuntz KM Kamae I. Kumagai S. (2007): Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. In: *Ann Intern Med*. (146(11)), S. 797–808.
77. Osmon, D. R.; Berbari, E. F.; Berendt, A. R.; Lew, D.; Zimmerli, W.; Steckelberg, J. M. et al. (2013): Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the infectious diseases society of america. In: *Clin Infect Dis*. (56(1)), S. e1-e25.
78. Paul, J.; Kirchoff, C.; Imhoff, A. B.; Hinterwimmer, S. (2008): Infection after arthroscopy. In: *Orthopade*. (37(11)), S. 1048–1055.
79. Pepys, M. B.; Berger, A. (2001): The renaissance of C reactive protein. In: *BMJ*. (322(7277)), S. 4–5.
80. Picavet, H. S. Hazes J. M. (2003): Prevalence of self reported musculoskeletal diseases is high. In: *Ann Rheum Dis*. (62(7)), S. 644–650.

81. Pioro, M.H; Mandell, B.F (1997): Septic arthritis. In: *Rheum Dis Clin North Am.* (23(2)), S. 239–258.
82. Preas, H.L 2nd; Nysten, E. S.; Snider, R. H. (2001): Effects of Anti -inflammatory Agents on Serum Levels of Calcitonin Precursors during Human Experimental Endotoxemia. In: *The Journal of Infectious Diseases* (184), S. 373–376.
83. Rajendran, A.; Bansal, D.; Marwaha, R. K.; Singhi, S. C. (2013): Tumor lysis syndrome. In: *Indian J Pediatr* 80 (1), S. 50–54.
84. Renz-Polster, H.; Aries, S. (2004): Basislehrbuch innere Medizin. Kompakt - greifbar - verständlich. 3. Aufl. München ; Jena: Elsevier, Urban und Fischer.
85. Richette, B.; Bardin, T. (2010): Gout. In: *Lancet* (375), S. 318–328.
86. Roseff, R.; Wohlgethan, J. R.; Sipe, J. D.; Canoso, J. J. (1987): The acute phase response in gout. In: *J Rheumatol Suppl.* (14), S. 974–977.
87. Ryan, M.J; Kavanagh, R.; Wall, P.G; Hazleman, B.L (1997): Bacterial joint infections in England and Wales: analysis of bacterial isolates over a four year period. In: *Br J Rheumatol.* (36(3)), S. 370–373.
88. Schneider, H. G.; Lam, Q. T. (2007): Procalcitonin for the clinical laboratory: a review. In: *Pathology* (39 (4)), S. 383–390.
89. Schneider, M.; Lelgemann, M.; Abholz, H.-H; Blumenroth, Martina; Flügge, C.; Gerken, M. et al. (2011): Interdisziplinäre Leitlinie Management der frühen rheumatoiden Arthritis. www.dgrh.de/leitlinien.html. 3. Aufl. Berlin, Heidelberg, New York, NY: SpringerMedizin.
90. Scott, D. L.; Coulton, B. L.; Symmons, D. P. M.; Popert, A. J. (1987): Longterm outcome of treating rheumatoid arthritis: results after 20 years. In: *The Lancet* (329), S. 1108–1111.
91. Shirliff, M.E; Mader, J.T (2002): Acute Septic Arthritis. In: *Clin Microbiol Rev* (15(4)), S. 527–544.
92. Shrive, A. K.; Cheetham, G. M.; Holden, D.; Myles, D. A.; Turnell, W. G.; Volanakis, J. E. et al. (1996): Three dimensional structure of human C-reactive protein. In: *Nat Struct Biol.* (3(4)), S. 346–354.

93. Sokka, T.; Pincus, T. (2009): Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein, or rheumatoid factor are normal at presentation in 35 %-45 % of patients with rheumatoid arthritis seen between 1980 and 2004: analyses from Finland and the United States. In: *J Rheumatol.* (36(7)), S. 1387–1390.
94. Spapen HD, Hachimi-Idrissi S. Corne L. Huyghens LP (2006): Diagnostic markers of sepsis in the emergency department. In: *Acta Clin Belg.* (61(3)), S. 138–142.
95. Swan, A.; Amer, H.; Dieppe, P. (2002): The value of synovial fluid assays in the diagnosis of joint disease : a literature survey. In: *Ann Rheum Dis* (61), S. 493–498.
96. Symmons, D. P. (2002): Epidemiology of rheumatoid arthritis: determinants of onset, persistence and outcome. In: *Best Pract Res Clin Rheumatol.* (16(5)), S. 707–722.
97. Szalai, A. J.; Agrawal, A.; Greehough T. V.; Volanakis, J. E. (1999): C- reactive protein: structural biology and host defense function. In: *Clin Chem Lab Med* (37), S. 265–270.
98. Tausche, A.-K; Jansen, T. L.; Schröder, H.-E; Bornstein, S. R.; Aringer, M.; Müller-Ladner, U. (2009): Gicht – aktuelle Aspekte in Diagnostik und Therapie. In: *Dtsch Arztebl Int* (106), S. 549–555.
99. Tausche, A.-K; Unger, S.; Richter, K.; Wunderlich, C.; Grässler, J.; Roch, B.; Schröder, H. E. (2006): Hyperuricemia and gout. diagnosis and therapy. In: *Internist* (47), S. 509–520.
100. Thomas, L. (2005): Labor und Diagnose: Indikation und Bewertung von Laborbefunden für die medizinische Diagnostik. 6. Aufl. Frankfurt am Main: TH-Books Verlagsgesellschaft mbH.
101. Trampuz, A.; Piper, K. E.; Jacobson, M. J.; Hanssen, A. D.; Unni, K. K.; Osmon, D. R. et al. (2007): Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. In: *N Engl J Med.* (357(7)), S. 654–663.
102. Trampuz, A.; Steckelberg, J. M.; Osmon, D. R. (2003): Advances in the laboratory diagnosis of prosthetic joint infection. In: *Clin Orthop* (414), S. 69–88.

103. Trampuz, A.; Zimmerli, W. (2005): Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. In: *Swiss Med Wkly.* (135(17-18)), S. 243–251.
104. Trampuz, A.; Zimmerli, W. (2008): Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. In: *Curr Infect Dis Rep.* (10(05)), S. 394–403.
105. Uzun, G.; Solmazgul, E.; Curuksulu, H.; Turhan, V.; Ardic, N.; Top, C. et al. (2007): Procalcitonin as a diagnostic aid in diabetic foot infections. In: *Tohoku J Exp Med.* (213(4)), S. 305–312.
106. van Boekel, M.A; Vossenaar, E.R; van den Hoogen, F.H; van Venrooij, W.J (2002): Autoantibody systems in rheumatoid arthritis: specificity, sensitivity and diagnostic value. In: *Arthritis Res.* ; (4(2)), S. 87–93.
107. van de Kaandorp, C.J; Dinant, H.J; Laar, M.A; Moens, H.J; Prins, A.P; Dijkmans, B.A (1997): Incidence and sources of native and prosthetic joint infection: a community based prospective survey. In: *Ann Rheum Dis.* (56(8)), S. 470–475.
108. van Kaandorp, C. J. E.; Krijnen, P.; Bernelot Moens, H. J.; Habbema, J. D. F.; Schaardenburg, D. (1997): The outcome of bacterial arthritis: a prospective community-based study. In: *Arthritis Rheum.* (40), S. 884–892.
109. van Nielen, M.M; Schaardenburg, D.; Reesink, H.W; Stadt, R.J; Horst-Bruinsma, I.E; Koning, M.H de et al. (2004): Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors. In: *Arthritis Rheum. Feb;380-6.* (50(2)), S. 380–386.
110. van Rantapää-Dahlqvist S, de Jong BA Berglin E. Hallmans G. Wadell G. Stenlund H. Sundin U. Venrooij WJ (2003): Antibodies against cyclic citrullinated peptide and IgA rheumatoid factor predict the development of rheumatoid arthritis. In: *Arthritis Rheum.* (48(10)), S. 2741–2749.
111. Whiting, P.F; Smidt, N.; Sterne, J.A; Harbord, R.; Burton, A.; Burke, M. et al. (2010): Systematic review: accuracy of anti-citrullinated Peptide antibodies for diagnosing rheumatoid arthritis. In: *Ann Intern Med.* (152(7)), S. 456–464.

-
112. Wirth, C. J. (2005): Orthopädie und orthopädische Chirurgie. Stuttgart ; New York: Thieme.
113. Yasmin, D.; Bulut, G.; Yildiz, M. (2006): Can procalcitonin be used for the diagnosis and follow-up of postoperative complications after fracture surgery? In: *Acta Orthop Traumatol Turc.* (40(1)), S. 15–21.
114. Young, A.; Dixey, J.; Cox, N.; Davies, P.; Devlin, J.; Emery, P. et al. (2000): How does functional disability in early rheumatoid arthritis (RA) affect patients and their lives? Results of 5 years of follow-up in 732 patients from the Early RA Study (ERAS). In: *Rheumatology (Oxford)*. (39(6)), S. 603–611.

7 Index

Abkürzungen und Bedeutung	V	Leukozyten.....I, 6, 9, 15, 16, 17, 20, 23, 25, 27, 28, 31, 32, 39, 41, 42, 45, 49, 50, 51, 54	
bakterieller Gelenkinfekt	15, 51	Limitierungen dieser Studie..... 53	
C-reaktives Protein	I, 17, 24, 32	Mikrobiologische Ergebnisse..... 37	
Cut-off Level.....I, 32, 33, 45, 47, 51		Pathophysiologie..... 9	
Diagnostik..... 12		Patientenkollektiv	27
Diskussion..... 49		Procalcitonin .. I, II, V, 6, 16, 17, 21, 24, 27, 32, 53, 54, 56, 57, 58, 62, 63, 64, 66	
Ein- und Ausschlusskriterien..... 29		Rheumatoide Arthritis..... V, 11, 15, 48	
Epidemiologie..... 11		Schlussfolgerung und Praxisrelevanz 53	
Erregerspektrum..... 14		Serologische Diagnostik	39
Ethikkommission	33	Serologische Entzündungsparameter . 17	
Gichtarthritis 7, 9, 10, 11, 19, 25, 27, 28, 31, 34, 35, 45, 47, 48, 51		Studiendesign..... 27	
Induktion von PCT..... 23		Studienpopulation	34, 47, 51
Inhaltsverzeichnis	III	Untersuchungsgruppe 27, 28, 29, 31, 41, 42, 43, 45, 46, 50, 51	
Klinische Symptomatik..... 9, 11			
Kontrollgruppe.I, 27, 28, 31, 32, 37, 39, 40, 50, 52			
Laboranalyse..... 31			