

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

Rauchen versus postoperative Komplikationen und verzögerte Frakturheilung

**- Gibt es einen prädiktiven Immunzellmarker bei der
Blutentnahme?**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von

Schmid, Juliane

2020

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. A. Nüssler

2. Berichterstatter: Professor Dr. D. Alexander-Friedrich

Tag der Disputation: 14.01.2020

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	1
2	Einleitung	3
2.1	Tabakkonsum.....	3
2.2	Erkrankungen durch Zigarettenrauch.....	4
2.3	Postoperative Komplikationen.....	7
2.4	Hämatopoese.....	9
2.5	Das Blutbild.....	10
2.6	Malnutrition.....	11
3	Zielsetzung	13
4	Material und Methoden	14
4.1	Material.....	14
4.2	Methoden.....	15
5	Ergebnisse	21
5.1	Patientenkollektiv.....	21
5.2	Allgemeiner Ergebnisteil.....	24
5.3	Spezieller Ergebnisteil.....	26
6	Diskussion	65
7	Ausblick	75
8	Literatur	79
9	Anhang	96
9.1	Abkürzungsverzeichnis.....	96
9.2	Abbildungsverzeichnis.....	98
9.3	Tabellenverzeichnis.....	101
9.4	Erklärung zum Eigenanteil.....	102
9.5	Danksagung.....	103

1 Zusammenfassung

Postoperative Komplikationen bei unfallchirurgischen Patienten sind häufig und mit enorm hohem Aufwand und Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Insbesondere bei Patienten mit Tabakkonsum scheinen vorrangig postoperative Komplikationen aufzutreten. Gegenstand dieser Arbeit ist daher die Evaluation möglicher Risikofaktoren, die mit dem gehäuften Auftreten von Komplikationen einhergehen. Das Hauptziel besteht darin, Immunkellmarker im Patientenblut, vor allem im präoperativen Blutbild von Rauchern, zu identifizieren, die der Früherkennung von Hochrisikopatienten in der Unfallchirurgie dienen könnten.

Nahezu jeder dritte, für die statistischen Auswertungen dieser Arbeit herangezogene, stationär in die Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen (BG) aufgenommene Patient, entwickelt nach einem unfallchirurgischen Eingriff Komplikationen. Diese können sich beispielsweise in Form von Infektion, Wundheilungsstörung oder Thrombose zeigen und möglicherweise letal enden. Insbesondere chronischer Zigarettenkonsum kann zu verzögerter Frakturheilung, zum gehäuften Auftreten von Pseudarthrosen, sowie zu Wundheilungsstörungen führen, was bereits in einigen vorangegangenen Studien gezeigt werden konnte [1–9]. Der Konsum von Tabak kann in dieser Arbeit als wichtiger Risikofaktor für das Auftreten von postoperativen Komplikationen, insbesondere einer verzögerten Heilung von Frakturen, gesehen werden. Laut Weltgesundheitsorganisation (WHO) nehmen die Raucherraten in den letzten Jahren nur unzureichend ab, sodass der Konsum von Tabak und seine gesundheitsschädigenden Folgen auch in den nächsten Jahren von großer Bedeutung sein werden. Auch die zunehmende Lebenserwartung und der demographische Wandel lassen die Komplikationsproblematik in Bezug auf die Knochenheilung aktueller denn je erscheinen. Diesbezüglich spielen beispielsweise Komorbiditäten wie Malnutrition, Osteoporose und ein geschwächtes Immunsystem eine große Rolle in der Frakturheilung.

In dieser Arbeit konnte gezeigt werden, dass mit Hilfe des routinemäßig präoperativ abgenommenen Blutbildes bestimmte Laborkonstellationen auf das postoperative Auftreten von Komplikationen hinweisen können. So kann beispielsweise eine bereits präoperativ bestehende Anämie, die sich durch niedrige Hämoglobin- und Hämatokritwerte äußert, gehäuft bei starken Rauchern oder älteren Patienten mit

Komplikationen gefunden werden. Auch erhöhte Entzündungsparameter wie beispielweise erhöhte Leukozyten im präoperativen Blutbild rauchender Patienten, können mit dem häufigeren Eintreten von Komplikationen assoziiert sein.

Inwieweit die in dieser Arbeit identifizierten Risikokonstellationen zwischen Blutbild und weiteren patientenassoziierten Risikofaktoren jedoch für die Prävention von postoperativen Komplikationen eine Rolle spielen können, muss in weiterführenden randomisierten, klinischen Studien gezeigt werden. Beispielsweise könnte die präoperative Verabreichung von Eisen, Erythropoetin (EPO), Antibiotika oder eine Ernährungsumstellung in Zukunft einen höheren Stellenwert erlangen, um Morbidität und Mortalität zu senken, und um die zusätzlichen Kosten für das Gesundheitssystem auf ein Minimum zu reduzieren.

2 Einleitung

2.1 Tabakkonsum

Tabak ist ein pflanzliches Produkt und hatte ursprünglich vor allem medizinische und spirituelle Bedeutung. Als Heilpflanze wurde es zur Behandlung von Wunden, bei Fieber oder zur Behandlung von Atemwegsinfekten eingesetzt. In den letzten Jahrhunderten wurde Tabak zu einem der häufigsten Genussmittel. Nicht nur unter Männern, sondern zunehmend auch bei Frauen ist der Konsum populär geworden [10]. Laut der Studie „Gesundheit in Deutschland aktuell“ 2014/2015 rauchen 20,8 % der Frauen und 27,0 % der Männer der Erwachsenenbevölkerung Deutschlands [11, 12].

Bis zu 9600 verschiedene chemische Verbindungen können aus Tabakrauch extrahiert werden [13]. Unter diesen finden sich Karzinogene wie zum Beispiel das Schwermetall Cadmium, Teerpartikel und Benzpyren. Außerdem sind bluttoxische Bestandteile wie beispielsweise Kohlenstoffmonoxid und neurotoxische Stoffe wie das Alkaloid Nikotin, sowie einige weitere Stoffe enthalten. Von allen im Rauch enthaltenen Inhaltsstoffen birgt Nikotin das höchste Suchtpotential aller Suchtmittel in sich [10, 14, 15].

Die negativen Folgen des Rauchens für die Gesundheit des Menschen sind vielfach in wissenschaftlichen Studien belegt. Um die Bevölkerung vor den Folgen des Tabakkonsums zu schützen und die Kosten für das Gesundheitssystem zu reduzieren, hat die Bundesregierung bereits juristische Konsequenzen gezogen. Dazu gehören beispielsweise die Erhöhungen der Tabaksteuer, Schutz vor den gesundheitlichen Gefahren des Passivrauchens am Arbeitsplatz, Abgabeverbot von Tabakwaren an Minderjährige, Einschränkung der Tabakwerbung, Rauchverbote in Räumen der Öffentlichkeit, verpflichtende Schriftzüge, sowie „Schockbilder“ auf Zigarettenpackungen [11, 16].

Nichtsdestotrotz gilt das Tabakrauchen auch heute noch als eine der bekanntesten, legal gehandelten Drogen. Die Sucht und die schwerwiegenden, gesundheitsschädigenden Folgen, die hinter diesem Konsum stecken, werden auch heutzutage noch vielfach unterschätzt.

2.2 Erkrankungen durch Zigarettenrauch

Während früher die heilende Wirkung des Tabaks im Fokus stand, beschäftigen uns in der heutigen Zeit vor allem Erkrankungen, die sich aus dem jahrelangen Genuss dieser Pflanze ergeben.

Die Inhaltsstoffe des Tabaks können bei andauerndem Konsum negative Auswirkungen auf den Knochenstoffwechsel und die damit verbundene Frakturheilung haben [17]. Die Dynamik des Knochenumbaus wird durch Osteoblasten, die für den Aufbau und Osteoklasten, die für den Abbau des Knochens verantwortlich sind, gewährleistet. Eine Regulierung dieses Stoffwechsels kann unter anderem durch das RANKL/OPG-System, sowie durch verschiedene Hormone und Zytokine erfolgen [18, 19].

Bei der Heilung von Frakturen wird - je nach Größe des Spaltes zwischen den Knochenfragmenten - eine primäre von einer sekundären Knochenheilung unterschieden. Ist der Abstand zwischen den Knochenfragmenten gering und liegt eine Immobilisierung vor, so kann eine primäre, auch direkte Knochenheilung genannt, stattfinden. Hierbei wachsen die Knochenbälkchen, durch von Osteoblasten neugebildetem Knochengewebe, ohne Narbe zusammen. Dieses Gewebe wird in weiterer Folge in Form eines Remodellings durch Osteoklasten abgebaut und durch Knochengewebe mit höherer mechanischer Belastbarkeit ersetzt. Bei größeren Knochenfrakturen beispielsweise Trümmerfrakturen und einer schlechteren Adaptation der Bruchenden kommt es zu einer sekundären, das heißt indirekten Knochenheilung. Durch das Eintreten einer Entzündungskaskade und der damit verbundenen Freisetzung von Zytokinen kommt es zur Bildung von Faserknorpel und einem Kallus, der dann auch hier durch Knochenremodellierung zu stabilem Knochengewebe umgewandelt wird [20–22].

Tabakkonsum kann zu Störungen des Knochenmetabolismus und damit zu Osteopenie und Osteoporose führen, das heißt, Knochendichte und Knochenstabilität nehmen ab [23]. Dieser Verlust an Knochensubstanz bedingt wiederum eine erhöhte Inzidenz für Frakturen bei Rauchern [24]. Weitergehend konnte in vielen Studien gezeigt werden, dass durch Rauchen der Knochenheilungsprozess nach Frakturen deutlich verlängert ist [1, 5, 6, 8, 9, 17, 25, 26]. Die eingeschränkte Frakturheilung kann zu einem gehäuften Auftreten von Pseudarthrosen, sowie zu

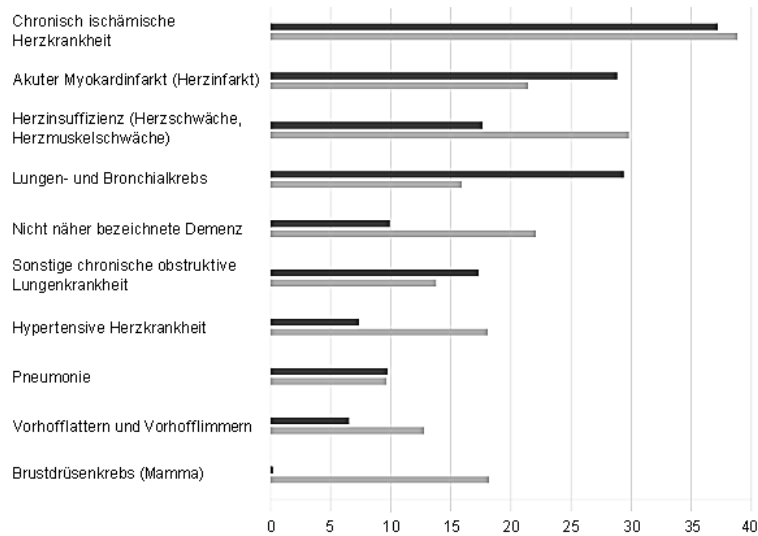
Infektionen und Entzündungen wie beispielsweise Osteomyelitis führen [7, 27–30]. Auch eine frühzeitige Hautalterung und eventuell damit verbundene Wundheilungsstörungen bedingen ein erhöhtes Infektionsrisiko bei Rauchern [2–4, 31–33]. In Studien von Holt *et al.* und Sopori *et al.* konnten bereits signifikante Auswirkungen des Zigarettenkonsums auf die humorale und zelluläre Immunantwort gezeigt werden [34, 35]. Dabei gilt Nikotin als bedeutsamster immunsuppressiver Bestandteil des Zigarettenrauchs [36, 37]. Das erhöhte Infektionsrisiko basiert somit wahrscheinlich auf der bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern häufiger beobachteten Immunsuppression. Aus dieser erhöhten Komplikationsrate bei Rauchern resultiert die Erkenntnis, dass ein Verzicht auf Nikotin und insbesondere ein perioperativer Rauchstopp die Rate an auftretenden Komplikationen reduzieren könnte. Bereits ein Nikotinverzicht vier Wochen vor und nach einer Operation kann diesen positiven Effekt beeinflussen [38].

Neben seiner Wirkung auf das Binde- und Stützgewebe hat Tabak auch Auswirkungen auf viele andere Organsysteme. Zigarettenrauch enthält Toxine, von denen einige gravierende Erkrankungen wie beispielsweise Neoplasien verursachen können. Herz- und Kreislauferkrankungen, Erkrankungen des Respirationstraktes, wie Tumore der Lunge, sowie Erkrankungen des Verdauungstraktes können durch Zigarettenkonsum verursacht und negativ beeinflusst werden [35, 39–44]. Wie in der nächsten Abbildung dargestellt, steht das Bronchialkarzinom nach den unten aufgeführten Herzerkrankungen an vierter Stelle der häufigsten Todesursachen des Statistischen Bundesamtes für das Jahr 2015 [45]. Der wesentliche Risikofaktor für die Entstehung eines Bronchialkarzinoms ist in 85 % der Fälle der inhalierte Tabakrauch [46].

Häufigste Todesursachen 2015

in Tsd.

■ Männlich ■ Weiblich



© Statistisches Bundesamt (Destatis), 2017

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen im Jahr 2015 in Deutschland. Abbildung des Statistischen Bundesamtes (Destatis, 2017) [45].

Nicht nur in den Industrienationen, sondern auch in vielen Schwellenländern bringt Rauchen das größte, aber für jeden Einzelnen vermeidbare, Gesundheitsrisiko mit sich und kann sehr häufig als Ursache für vorzeitige Sterblichkeit verantwortlich gemacht werden [47]. Neben Bluthochdruck zählt das Zigarettenrauchen zu den wichtigsten Ursachen vermeidbarer Todesfälle, da die Gefahren, die Rauchen mit sich bringt, hinlänglich bekannt sind [48–50]. Fast fünf Millionen Todesfälle bei Erwachsenen konnten im Jahr 2000 weltweit mit dieser Droge in Verbindung gebracht werden [51]. Dies entspricht etwa einem Anteil von 12 % an allen Todesfällen der 30-jährigen und älteren Erwachsenen auf der ganzen Welt, wobei die Anteile in Amerika und Europa noch höher liegen [52]. Speziell für Deutschland waren im Jahr 2013 121.000 Todesfälle auf Rauchen zurückzuführen, was einem Anteil von 13,5 % an allen Todesfällen entspricht [12, 53]. Diese Zahlen werden Hochrechnungen zufolge in den nächsten Jahren unter anderem aufgrund von gehäuft auftretenden Tabak-assoziierten Erkrankungen noch weiter ansteigen [54].

2.3 Postoperative Komplikationen

Um Patienten auf eine Operation vorbereiten zu können werden sie schriftlich mit Hilfe eines Aufklärungsbogens über den Eingriff, sowie über mögliche Komplikationen, die im Rahmen des operativen Eingriffes auftreten können, aufgeklärt. Die am häufigsten auftretenden Komplikationen sind Blutungen, Infektionen, Wundheilungsstörungen und Verletzung umliegender Strukturen. Dindo *et al.* und Clavien *et al.* teilen operative Komplikationen in vier Grade ein. Unter Grad eins werden Komplikationen verstanden, die noch einfach medikamentös beispielsweise mit Analgetika oder Antipyretika behandelt werden können. Komplikationen zweiten Grades sind potenziell lebensbedrohlich, wobei hier spezielle Medikamente und invasive Maßnahmen notwendig werden können. Grad drei definiert Komplikationen, die eine Organresektion oder Invalidität zur Folge haben und Grad vier bedeutet ein tödlicher Ausgang des operativen Eingriffes [55, 56].

Tägliches Rauchen und regelmäßig hoher Alkoholkonsum erhöhen die Anzahl an auftretenden Komplikationen auf das Zwei- bis Vierfache [57, 58]. Bezogen auf endoprothetische Eingriffe in der Orthopädie ist das Vorkommen von Protheseninfektionen, sowie Wunddehiszenzen bei rauchenden Patienten signifikant erhöht [59]. Speziell Patienten in fortgeschrittenem Alter mit Hüftfrakturen gelten, wenn sie präoperativ bereits mehrere Komorbiditäten aufweisen, als Risikopatienten, da aufgrund der postoperativ auftretenden Komplikationen - insbesondere Lungen- und Herz-Kreislaufproblemen - eine höhere Mortalitätsrate besteht [60, 61]. Gerade bei dieser Patientenpopulation lässt sich die Rate an Komplikationen durch frühe chirurgische Interventionen häufig verringern [62, 63].

Postoperativ auftretende Komplikationen sind maßgebend für eine erhöhte Morbidität und Mortalität [64]. Sehr hoch sind auch die damit verbundenen Kosten, da durch die aufgetretenen Komplikationen nicht nur weitere Interventionen anstehen, sondern die Patienten auch länger im Krankenhaus verweilen. Circa fünffach erhöht sind die Kosten für die Operation bei Patienten mit postoperativen Ereignissen im Vergleich zu Patienten ohne Komplikation [65]. Dies zehrt erheblich am Kapital des Gesundheitswesens [66, 67].

Um diese Komplikationen zu vermeiden, beziehungsweise ihren gravierenden Folgen entgegen zu wirken, sollten die Patienten bestens, vor allem auf elektive

Operationen, vorbereitet sein, das heißt beispielsweise normwertige Hämoglobinwerte aufweisen, damit Blutungen besser kompensiert werden können, sowie keine erhöhten Entzündungsparameter präoperativ aufweisen.

2.4 Hämatopoese

Mehrere vorangegangene Studien konnten bereits zeigen, dass inhalativer Zigarettenrauch Einfluss auf die Anzahl an Blutzellen des menschlichen Körpers haben kann und Nikotin als Hauptkomponente des Zigarettenrauches stark immunsuppressiv wirkt [35, 37, 68]. Aus diesem Grund wird an dieser Stelle auf die Hämatopoese, sowie das Blutbild des Menschen genauer eingegangen.

Zytokine, die häufig nach einer Fraktur des Knochens oder einer Operation freigesetzt werden, lösen eine Reaktion des Immunsystems aus und leiten damit die Heilung des Knochens ein. Aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen des Knochenmarks werden die verschiedensten Zellen der Immunabwehr, wie in der untenstehenden Abbildung dargestellt, gebildet. Dazu gehören zum einen die lymphoiden Vorläuferzellen, aus denen sich Natürliche Killerzellen, T- und B-Lymphozyten bilden können. Myeloische Vorläuferzellen differenzieren hingegen zu Makrophagen, dendritischen Zellen, Mastzellen, neutrophilen, basophilen und eosinophilen Granulozyten. Ebenfalls aus pluripotenten hämatopoetischen Stammzellen entwickeln sich aus den Zellvorstufen Erythroblasten beziehungsweise Megakaryozyten Erythrozyten und Thrombozyten [69, 70].

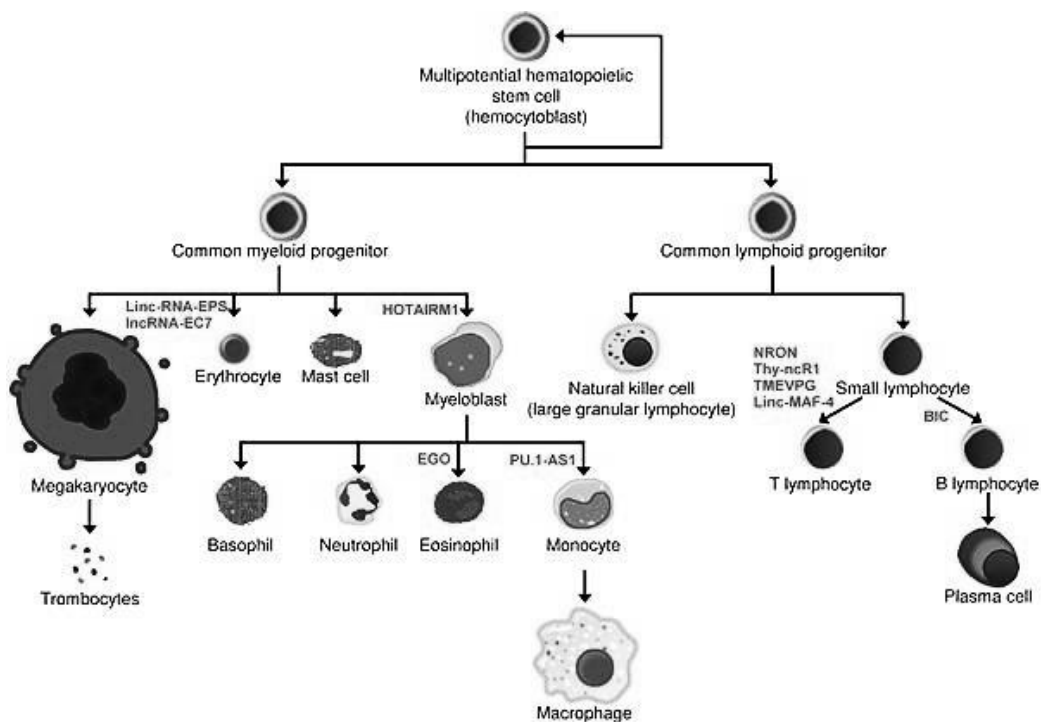


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hämatopoese [71].

2.5 Das Blutbild

Zu den zellulären Bestandteilen, die circa 45 % des menschlichen Blutes ausmachen, zählen die roten Blutkörperchen (Erythrozyten), die den roten Blutfarbstoff Hämoglobin enthalten und damit für den Sauerstofftransport im Blut verantwortlich sind, sowie die weißen Blutkörperchen (Leukozyten) und die Blutplättchen (Thrombozyten), die die Gerinnung des Blutes ermöglichen. Die Anzahl dieser Blutzellen wird mit Hilfe des kleinen Blutbildes bestimmt. Darüber hinaus enthält das kleine Blutbild den Hämatokrit, den MCV- (*mean corpuscular volume*), den MCH- (*mean corpuscular haemoglobine*) und den MCHC-Wert (*mean corpuscular haemoglobine concentration*). Der MCV-Wert berechnet sich beispielsweise aus dem Quotienten aus Hämoglobin- und Erythrozytenwert. Der Hämatokritwert entspricht dem prozentualen Anteil des Zellvolumens am Gesamtvolumen des Blutes. Da Erythrozyten physiologischer Weise den Hauptteil dieser Zellen ausmachen, entspricht der Hämatokrit kurz dem Anteil Erythrozyten am gesamten Blutvolumen. Das große Blutbild umfasst zusätzlich die Beurteilung eines Blutausstrichs, das sogenannte Differentialblutbild, indem die Leukozyten, die für die Immunabwehr zuständig sind, wiederum in neutrophile, basophile und eosinophile Granulozyten, Lymphozyten und Monozyten unterteilt werden. Außerdem können aus dem Blut beispielweise die Leberwerte wie Gamma-GT (Gamma-Glutamyl-Transpeptidase) und GOT (Glutamat-Oxalat-Transaminase), der Nierenwert (Creatinin), die Elektrolyte (Natrium, Kalium), der Entzündungswert mit Hilfe des CRP (C-reaktives Protein), die Gerinnung (Quick) und viele weitere Parameter bestimmt werden [69, 70]. In mehreren Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass inhalativer Zigarettenrauch Blutbildveränderungen bewirken kann. Insbesondere ein Anstieg der Leukozytenzahlen wurde im Blut von Rauchern bereits vielfach gezeigt [68, 72, 73]. Tollerud *et al.* konnten nicht nur höhere Leukozytenzahlen, sondern auch niedrigere Zahlen an natürlichen Killerzellen, die einen wichtigen Anteil der Lymphozyten ausmachen, feststellen. Diese niedrigeren Werte an natürlichen Killerzellen könnten wiederum für das erhöhte Risiko maligner Entartung bei Rauchern ursächlich sein, da sie in der Tumor-Immunüberwachung eine entscheidende Rolle spielen [74]. Des Weiteren konnte in einer Studie mit neunzig gesunden Männern im Alter von 16 bis 80 Jahren bei den rauchenden Probanden eine erhöhte Blutviskosität, sowie ein erhöhter Hämatokrit- und Fibrinogenwert im Vergleich zu Nichtrauchern gezeigt werden [75].

2.6 Malnutrition

Es gibt bereits Studien der BG, die darauf hinweisen, dass das klinische Outcome wesentlich durch das Risiko unter Mangelernährung zu leiden bestimmt wird [76]. Dabei können Patienten bereits vor dem stationären Eintritt mangelernährt sein oder die Mangelernährung entwickelt sich während des stationären Aufenthaltes beispielsweise aufgrund von Bettlägerigkeit und Immobilität. Außerdem zeigt eine weitere Studie der BG von Lambert *et al.* auf, dass Patienten mit Nikotinkonsum häufiger als Nichtraucher unter Mangelernährung leiden [77]. Auch eine Studie von Gariballa *et al.* stellt diesen negativen Effekt des Rauchens auf den Ernährungsstatus hospitalisierter Patienten dar [78].

Nicht nur in den Entwicklungsländern, sondern auch in den Industrienationen stellt das Risiko unter Mangelernährung zu leiden ein immer häufiger vorkommendes Problem dar. Für den Begriff „Malnutrition“ gibt es noch keine standardisierte Definition [79]. Nach den Definitionen der DGEM (Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin) wird allerdings zwischen Unterernährung und Mangelernährung differenziert. Die Unterernährung ist hierbei vor allem durch verringerte Energiespeicher definiert, wohingegen die Mangelernährung durch den krankheitsassoziierten Gewichtsverlust oder einen spezifischen Nährstoffmangel klassifiziert wird [80]. Die Ursachen sind dabei sehr vielfältig und reichen von ungesundem Lebensstil, Multimorbidität, Polypharmazie über chronische Erkrankungen bis hin zu hohem Lebensalter [77, 81, 82]. Nicht nur geriatrische Patienten, sondern auch orthopädische Patienten der Endoprothetik weisen mit 9 bis 39 % eine hohe Prävalenz für Malnutrition auf [83–85]. Diverse Studien haben bereits den enormen Einfluss des Ernährungsstatus auf klinische und operative Ergebnisse gezeigt und sind bis heute Gegenstand aktueller Forschung [86–88]. Fehlernährung im Alter ist nicht nur eine große Belastung für die Betroffenen, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Komplikationen besteht und längere Krankenhausaufenthalte nötig werden, sondern ist auch mit deutlich höheren Kosten für das Gesundheitssystem verbunden [86, 89–94]. Die gesamten zusätzlichen direkten Kosten, die in Deutschland durch Mangelernährung entstehen, werden auf knapp 9 Milliarden Euro beziffert [95–97]. Screeningverfahren wie das MNA (*Mini Nutritional Assessment*) und der NRS (*Nutritional Risk Screening*), sowie die Messung spezifischer Blutmarker sind empfehlenswert, um Patienten mit

Mangelernährung, sowie solche mit einer diesbezüglichen Gefährdung schnell und einfach erkennen zu können [98–104]. Das NRS 2002 ist von der ESPEN (*European Society for Clinical Nutrition and Metabolism*) entwickelt worden und dient vor allem im Krankenhaussetting als leicht anwendbares Instrument zur Risikoabschätzung [105–111]. Es besteht aus einem Vorscreening und einem Hauptscreening, wobei insbesondere ein Gewichtsverlust in den letzten drei Monaten, eine verminderte Nahrungszufuhr, ein verringerter BMI (*Body-Mass-Index*) und die Schwere der Erkrankung miteinbezogen werden. Zusätzlich beinhaltet das Screening eine Alterskorrektur, bei dem Patienten älter als oder gleich 70 Jahre einen zusätzlichen Punkt erhalten. Insgesamt beträgt die Punktzahl des Scores 0 bis 7 Punkte. Bei Patienten mit einem NRS kleiner 3 liegt kein oder ein nur geringes Risiko für Mangelernährung vor. Bei einem NRS größer gleich 3 liegt bereits ein mittleres bis schweres Risiko für Mangelernährung vor [83, 106]. Das Schreiben eines Ernährungsprotokolls, sowie die Erstellung eines Ernährungsplans durch die Ernährungsberatung sind Maßnahmen, die bei Patienten mit Mangelernährungsrisiko getroffen werden sollten [108].

3 Zielsetzung

Komplikationen bei unfallchirurgischen Patienten sind häufig mit enormem Aufwand und Kosten für das Gesundheitssystem verbunden. Ziel dieser Arbeit ist es daher, mögliche Risikofaktoren für unfallchirurgische Patienten, die sich einer konservativen oder operativen Behandlung unterziehen, zu identifizieren. Um den Hauptrisikofaktor Zigarettenkonsum und seine Auswirkungen auf den menschlichen Körper insbesondere auf Blutbild und Frakturheilung näher beleuchten zu können wurde in dieser Arbeit insbesondere auf mögliche Divergenzen zwischen Nichtrauchern und Rauchern eingegangen. Hierzu wurden die Ergebnisse der sogenannten Tübinger RADAR-Studie, welche zur Früherkennung von Hochrisikopatienten in der Unfallchirurgie dient, genutzt und erweitert. Zu den möglichen, in dieser statistischen Arbeit untersuchten Risikofaktoren werden Rauchen, Geschlecht, BMI, sowie Alter und Malnutrition gezählt. In einem weiteren Schritt werden bei Nichtrauchern und Rauchern ein oder mehrere Immunkellmarker im Patientenblut gesucht, die darauf hinweisen könnten, dass ein Patient prädestiniert dafür ist, nach der Operation Komplikationen zu haben.

Vorteilhaft ist dabei, dass bei nahezu jeder Person, die sich einer Behandlung in der Klinik unterzieht, routinemäßige Blutabnahmen stattfinden. Dementsprechend müssten keine zusätzlichen Blutproben abgenommen werden und es würden keine zusätzlichen Kosten für die Klinik entstehen. In der Anamnese des Aufnahmegespräches, also bereits in der ersten Station, die ein Patient im Regelfall in einer Klinik durchläuft, könnte dann bereits durch den aufnehmenden Arzt festgestellt werden, ob eine Person risikobehaftet ist oder nicht. Dies würde dazu führen, dass risikobehaftete Patienten engmaschig kontrolliert werden könnten und bevor Komplikationen eintreten, bereits frühzeitige Interventionen möglich wären. Eine Intervention kann dann beispielsweise durch Ernährungsumstellungen oder medikamentös mit der Gabe von Antibiotika oder Erythrozytenkonzentraten erfolgen.

Mit dieser Arbeit soll ein möglicher Algorithmus zur Identifikation von Risikopatienten der Unfallchirurgie entwickelt werden, um Komplikationen abwenden und die Möglichkeit zur zeitnahen Intervention geben zu können.

4 Material und Methoden

4.1 Material

Die Ethik-Kommission der Eberhard Karls Universität Tübingen bewertete den Ethikantrag dieser Studie mit der Projektnummer 538/2016BO2 als positiv.

Als Grundlage dieser prospektiven, klinischen Studie dienen Befragungen von Patienten verschiedener Abteilungen (Traumatologie, Alterstraumatologie, Endoprothetik, Septische Unfallchirurgie) eines Level 1 Traumazentrums. Die Daten zur statistischen Auswertung entstammen der Datenbank der Nutrition-Studie des Siegfried Weller Instituts. Patienten aus der BG wurden während ihres stationären Klinikaufenthaltes von promovierenden Studenten mit Hilfe des im Folgenden beschriebenen, 31 Seiten umfassenden, Fragebogens interviewed. Zu Beginn der Befragung wurden die Patienten ausführlich über die Studie informiert und ihr Einverständnis schriftlich mit einer Unterschrift festgehalten. Die Teilnahme daran basierte auf absoluter Freiwilligkeit, ein Abbruch war jederzeit möglich. Ein „*Follow up*“ in Form einer telefonischen Befragung fand 6 Monate nach dem Klinikaufenthalt der Patienten statt. Lediglich die stationäre Befragung ist für die im Ergebnisteil aufgeführten statistischen Auswertungen von Relevanz.

Gefragt wurde unter anderem nach Deutschkenntnissen, BMI, Alter, Ernährungsstatus, Krankheitsschwere, Lebensumständen, Mobilität, Vorerkrankungen, Aktivitätsniveau, vorangegangenen Operationen und Klinikaufhalten. Des Weiteren wurden eine Medikamentenanamnese, Genussmittelanamnese, vegetative Anamnese und Berufsanamnese erhoben. VAS-Schmerz-Skala (Visuelle Analogskala), MNA Score, NRS Score, SF-36 (*Short Form-36*), FOOD 2013 Score (Hohenheim), aktueller Patientenfall mit Aufnahmediagnose nach ICD-10 (*International Statistical Classification of Diseases*), Fachabteilung, Therapie, postoperative Versorgung, Dauer des stationären Aufenthaltes, aufgetretene Komplikationen und die physiotherapeutische Mobilisierung gingen ebenfalls in die Befragung ein.

Pseudonymisiert, das heißt mit einer Patienten-ID verschlüsselt, konnten diese Daten, sowie das erste und letzte abgenommene Labor des stationären Aufenthaltes, in die *open clinica* Datenbank des Instituts, erstellt von Dr. med. Christoph Ihle, eingegeben werden.

4.2 Methoden

Die *open clinica* Datenbank der Nutrition-Studie des Siegfried Weller Instituts beinhaltet 1664 Patienten (Stand 16.10.2016). Begonnen wurde mit dieser Studie im Juni 2014. Kriterien für das Aufnehmen von Patienten in die statistische Auswertung sind eine vollständige Eintragung folgender Daten: Alter, Geschlecht, BMI, Raucherstatus mit *pack year (py)* Angabe, Komplikation und präoperative Blutzellwerte. Unter Blutzellwerten wird die Angabe von Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, MCV, Lymphozyten, Monozyten, neutrophile, eosinophile und basophile Granulozyten verstanden. Creatinin, Natrium, Kalium, CRP, GOT, Gamma-GT, Glukose und Quick-Wert werden auch, wenn vorhanden, aus dem präoperativ standardmäßig abgenommenen Labor für die statistischen Analysen verwendet. Da teilweise keine Komplikation und keine *py* Angabe in die Datenbank eingegeben wurde, sowie Blutzellwerte fehlten, konnten nach dieser Auswahl 1125 der ursprünglich 1664 Patienten der Datenbank in die im Ergebnisteil aufgeführten statistischen Analysen integriert werden.

Tabelle 1: Vergleich der gesamten Datenbank mit der Datenbank-Auswahl zur statistischen Auswertung.

	Gesamte Datenbank		Datenbank-Auswahl zur statistischen Auswertung	
	N=	Anteil an der Gesamtzahl in %	N=	Anteil an der Gesamtzahl in %
Gesamt	1664		1125	
Nichtraucher	966	58,05	641	56,98
Mittelstarke Raucher	425	25,54	286	25,42
Starke Raucher	271	16,29	198	17,6
Keine Angabe des Rauchverhaltens	2	0	0	0
Ohne Komplikation	969	58,23	737	65,51
Mit Komplikation	400	24,04	388	34,49
Keine Angabe der Komplikation	295	17,73	0	0

In der obigen Tabelle wird gezeigt, dass der prozentuale Anteil der Nichtraucher an der gesamten Datenbank mit 58,05 % annähernd dem Anteil der Nichtraucher der Datenbank-Auswahl (56,98 %) entspricht. Genauso verhält es sich bezüglich mittelstarker und starker Raucher. Auch der Anteil der Patienten mit beziehungsweise ohne Komplikation bleibt annähernd gleich, wenn berücksichtigt wird, dass bei N = 295 Patienten der gesamten Datenbank keine Angabe gemacht wurde. Somit kann man schlussfolgern, dass trotz der bereits erwähnten Auswahlkriterien keine grobe Veränderung des ursprünglichen Patientenkollektivs vorgenommen wird.

Ein zur Risikostratifizierung gerne in der Medizin verwendete Einheit ist die Angabe der sogenannten *pack years*. Dabei gilt:

Packungsjahre (*pack years, py*) = Zigarettenpackungen / Tag x Raucherjahre (bei 20 Zigaretten / Packung)

In Anlehnung an eine Studie von Marrero *et al.* wurden in dieser Arbeit Nichtraucher als 0 *py*, mittelstarke Raucher als 1 bis einschließlich 20 *py* und starke Raucher als größer gleich 21 *py* definiert [112].

Mit dem Begriff Patient werden in dieser Arbeit weibliche und männliche Patienten zusammen verstanden. Wenn *gender* spezifisch analysiert wird, wird speziell von weiblichen Patienten, sowie von männlichen Patienten gesprochen.

Für die Auswertung der Laborparameter wurden im Ergebnisteil die Referenzbereiche des hauseigenen Labors der BG verwendet [113]. Aufgrund abweichender Referenzbereiche zwischen weiblichen und männlichen Patienten in Bezug auf den Hämoglobin-, Hämatokrit- und Erythrozytenwert, werden diese Blutwerte für jedes Geschlecht separat ausgewertet [113].

Zu den Komplikationen werden Infektion, Wundheilungsstörung, notwendige Folgeoperationen, Thrombose, Tod und sonstige (mit Angabe der Komplikation) gezählt.

Für die statistischen Auswertungen werden die Patienten zunächst in eine Nichtrauchergruppe und in eine Rauchergruppe aufgeteilt. Anhand der *py* Angabe wird weiterhin zwischen mittelstarken und starken Raucher differenziert. Eine weitere Unterteilung ergibt die Unterscheidung mit oder ohne Komplikation. Als letztes werden die Patienten anhand ihrer Altersangabe unterteilt.

Das folgende Baumdiagramm veranschaulicht die Einteilung:

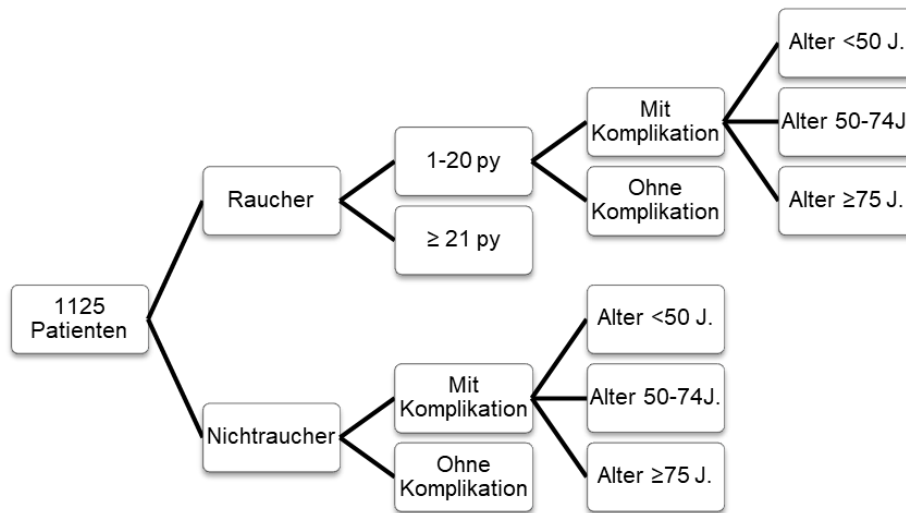


Abbildung 3: Gruppierung des Patientenkollektivs.

Diese Abbildung veranschaulicht die Einteilung des gesamten Patientenkollektivs in Gruppen, um statistische Analysen zwischen den einzelnen Gruppen ermöglichen zu können. Die Patienten werden sowohl nach ihrem Rauchstatus und Komplikationsstatus getrennt, als auch in Altersgruppen eingeteilt. Zur besseren Übersicht wird in diesem Baumdiagramm auf die entsprechende Mehrfachdarstellung verzichtet.

N(Raucher) = 484; N(mittelstarke Raucher) = 286; N(starke Raucher) = 198; N(mittelstarke Raucher mit Komplikation) = 96; N(mittelstarke Raucher ohne Komplikation) = 190; N(mittelstarke Raucher mit Komplikation <50 J.) = 26; N(mittelstarke Raucher mit Komplikation 50-74 J.) = 52; N(mittelstarke Raucher mit Komplikation ≥75 J.) = 18; N(Nichtraucher) = 641; N(Nichtraucher mit Komplikation) = 212; N(Nichtraucher ohne Komplikation) = 429; N(Nichtraucher mit Komplikation <50 J.) = 31; N(Nichtraucher mit Komplikation 50-74 J.) = 100; N(Nichtraucher mit Komplikation ≥75 J.) = 81

Entsprechend der Zielsetzung dieser Arbeit werden im Folgenden vor allem die Unterschiede zwischen Rauchern und Nichtrauchern, sowie die Häufigkeit des Auftretens von Komplikationen in der jeweiligen Population betrachtet und verglichen.

In den statistischen Analysen des Ergebnisteils werden somit, wie in Gruppe 1 der untenstehenden Tabelle aufgelistet, die Blutwerte von Patienten ohne Komplikation mit Patienten mit Komplikation verglichen. Des Weiteren werden in dieser Gruppe Blutergebnisse von Nichtrauchern mit Rauchern verglichen, sowie von Nichtrauchern mit mittelstarken und starken Rauchern. In einem weiteren Schritt werden in der Gruppe 2 folgende vier Patientenkollektive verglichen: Nichtraucher ohne Komplikation (c-/s-), Raucher ohne Komplikation (c-/s+), Nichtraucher mit

Komplikation (c+/s-) und Raucher mit Komplikation (c+/s+). Wobei c für *complication* und damit c- für ohne Komplikation, c+ für mit Komplikation, s für *smoker* und damit s- für Nichtraucher und s+ für Raucher steht.

Tabelle 2: Gruppenbildung zur Veranschaulichung der Vergleiche, die in der statistischen Auswertung durchgeführt wurden.

c-: ohne Komplikation; c+: mit Komplikation; s-: Nichtraucher; s+: Raucher

Gruppe 1
Ohne Komplikation ↔ Mit Komplikation
Nichtraucher ↔ Raucher
Nichtraucher ↔ mittelstarke Raucher ↔ starke Raucher
Gruppe 2
Nichtraucher ohne Komplikation (c-/s-) ↔ Raucher ohne Komplikation (c-/s+) ↔
Nichtraucher mit Komplikation (c+/s-) ↔ Raucher mit Komplikation (c+/s+)

Der Ergebnisteil ist in einen allgemeinen und speziellen Teil gegliedert. Entsprechend der Aufnahme eines Patienten in die Klinik handelt der allgemeine Teil von möglichen präklinischen Risikofaktoren, mit denen die Patienten bekanntermaßen in der Klinik erscheinen, wobei Alter, Geschlecht, BMI und Raucherstatus dazugezählt werden. Im speziellen Teil geht es um klinische Risikofaktoren, unter diesen werden Blutwerte beziehungsweise Immunzellmarker verstanden, welche erst nach der Blutabnahme identifiziert werden können.

4.2.1 Statistische Analyse

Bei dieser Arbeit wurde die methodische Beratung des Instituts für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen in Anspruch genommen. Die statistische Beratung, insbesondere über Datenauswertung und Anwendung der in dieser Arbeit verwendeten statistischen Testmethoden, erfolgte durch Frau Dr. phil. Brendel.

Die Daten wurden mit dem Softwareprogramm Microsoft Excel 2010 aufgelistet. Mit dem Programm Graph Pad Prism 6 erfolgten anschließend die statistischen Analysen und graphischen Darstellungen. Eine Irrtumswahrscheinlichkeit, also ein P-Wert (p), unter 0,05 wird als signifikant (sig.) angenommen. Die Signifikanz gibt an, wie unwahrscheinlich die Nullhypothese ist, also die Hypothese, die besagt, dass die unterschiedlichen Ergebnisse nur auf Zufälligkeiten beruhen. Mit Hilfe der folgenden Tabelle sind die verschiedenen P-Werte und ihre Signifikanzen dargestellt. Die zugehörigen Sterne symbolisieren in den Abbildungen des Ergebnisteils die Höhe der Signifikanz.

Tabelle 3: Darstellung der Signifikanzen mit Graph Pad Prism.

P-Wert (p)		
>0,05	nicht signifikant	
≤0,05	signifikant	*
<0,01	hoch signifikant	**
<0,001	höchst signifikant	***
<0,0001	am höchsten signifikant	****

Eine Normalverteilung kann bei nahezu allen Daten gezeigt werden. Die wenigen Daten, bei denen aufgrund der geringen Gruppengröße keine Normalverteilung angenommen werden kann, sind im Ergebnisteil als solche aufgeführt. Bei den normalverteilten Werten wird zur Testung auf signifikante Unterschiede zwischen zwei unabhängigen Variablen ein t-Test (*two-tailed*) durchgeführt. Für den Vergleich von mehr als zwei Variablen wird eine einfaktorielle Varianzanalyse, eine sogenannte *one-way-ANOVA (analysis of variances)*, sowie ein sich anschließender *Tukey's-Post-Test* verwendet. Die nichtparametrischen, unabhängigen Daten werden mit dem *Kruskal-Wallis-Test*, sowie einem anschließenden *Dunn's-Post-Test* auf Signifikanz geprüft.

Im Ergebnisteil ist bei *Box Plots* der Median (med) aufgetragen. Bei den anderen Diagrammformen wird der Mittelwert (M) verwendet. Mit dem N-Wert (N) ist im Folgenden die Anzahl an Patienten gemeint, die in die jeweilige statistische Auswertung miteinbezogen wird.

Der Begriff Sensitivität beschreibt den Anteil an erkrankten Patienten, den der angewendete statistische Test korrekt als positiv und damit als erkrankt identifiziert. Unter Spezifität wird dann der Teil der Patienten ohne Erkrankung beziehungsweise Komplikation verstanden, der vom Test korrekt als negativ eingestuft wird. Die Fläche unter einer *ROC curve* (*Receiver Operating Characteristic*) quantifiziert die Aussagekraft eines Tests, zwischen Patienten mit der Komplikation und solchen ohne Komplikation unterscheiden zu können. Ein unbrauchbarer Test ist demnach ein Test, der keine höhere Ergebniswahrscheinlichkeit als der Zufall hat. Demnach wäre die Fläche unter der *ROC curve* 0,5. Hingegen hat ein perfekter Test, ein Test, der keine Patienten als falsch positiv oder falsch negativ identifiziert, eine *area under the curve* von 1,0 [114].

5 Ergebnisse

5.1 Patientenkollektiv

Das ursprüngliche Patientenkollektiv beinhaltete 1664 Patienten. In die folgenden statistischen Analysen konnten davon 1125 Patienten, wie unter dem Abschnitt Methoden dargestellt, einbezogen werden.

Die Anzahl weiblicher Patienten betrug 506, die der männlichen Patienten 619.

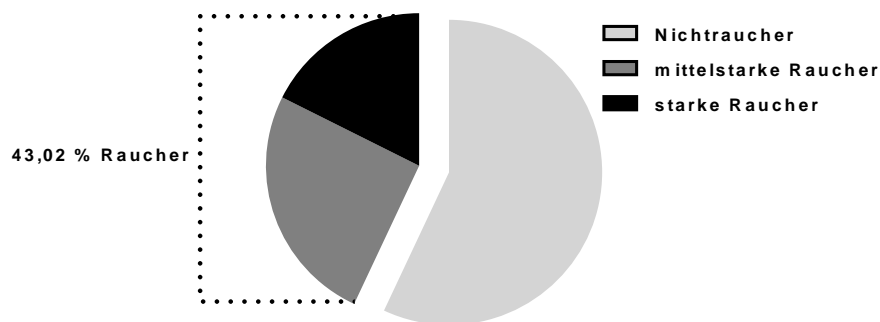


Abbildung 4: Nichtraucher und Raucheranteil des gesamten Patientenkollektivs.

$N(\text{Nichtraucher}) = 641$; $N(\text{mittelstarke Raucher}) = 286$; $N(\text{starke Raucher}) = 198$

Wie in der obigen Abbildung gezeigt, ließ sich das Kollektiv in 641 Nichtraucher, 286 mittelstarke und 198 starke Raucher aufteilen, was einem Anteil von 43,02 % rauchender Patienten am gesamten Patientenkollektiv entsprach. In der Nichtrauchergruppe blieb bei 429 Patienten der stationäre Aufenthalt komplikationslos (c-/s-), bei 212 Patienten derselben Gruppe traten allerdings Komplikationen auf (c+/s-). Unter den rauchenden Patienten waren es 308 Patienten ohne postoperative Komplikationen (c-/s+), jedoch 176 Patienten mit Komplikationen (c+/s+). Während insgesamt 737 der 1125 Patienten der Datenbank keine Komplikationen nach der Operation zeigten, traten hingegen bei 388 Patienten des Kollektivs postoperativ Komplikationen auf. Prozentual gesehen bedeutet dies, dass insgesamt 34,49 % der für die statistischen Auswertungen herangezogenen Patienten Komplikationen zeigten, die eine Weiterbehandlung nötig machten.

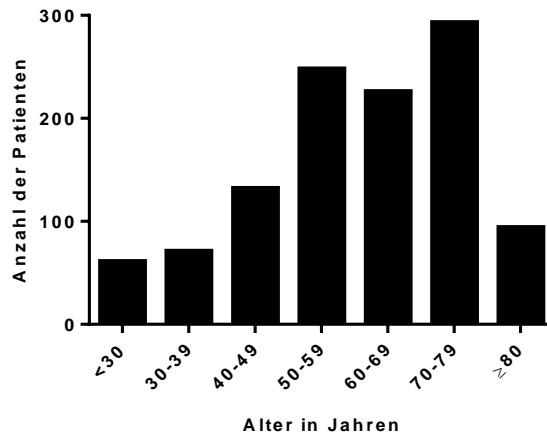


Abbildung 5: Altersverteilung aller in die Studie eingeschlossener Patienten.

Wie in Abbildung 5 gezeigt wird, befanden sich die meisten Patienten in den Altersgruppen 50-59, 60-69 und 70-79 Jahre. Der durchschnittliche Patient dieser Studie war etwa 60 Jahre alt ($M = 60,08$). Aufgrund der inhomogenen Verteilung wurde das Patientenkollektiv bei den sich anschließenden statistischen Auswertungen in drei Altersgruppen unterteilt. Die Unterteilungen gestalteten sich wie folgt: unter 50 Jahre, 50 bis 74 Jahre, sowie größer gleich 75 Jahre. Da die Patienten, die stationär in die BG aufgenommen wurden, häufig über 50 Jahre alt waren, wurde in den Analysen des speziellen Ergebnisteils vor allem auf die „älteren“ Patienten ein Augenmerk gelegt.

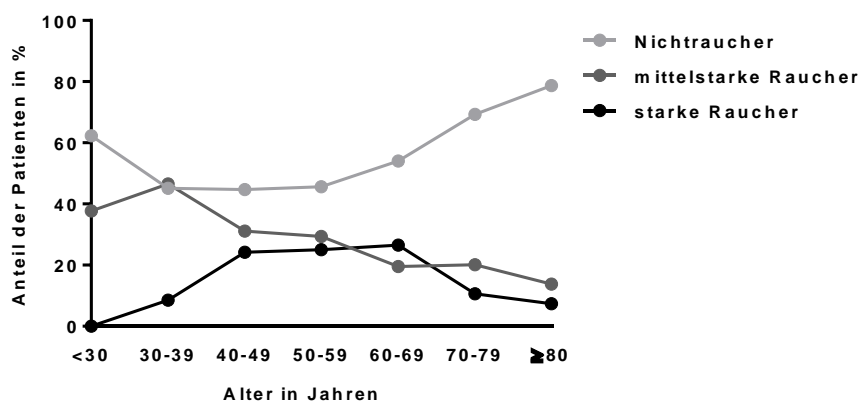


Abbildung 6: Altersabhängiges Rauchverhalten der analysierten Patienten.

Dargestellt wurde das Rauchverhalten des gesamten Patientenkollektivs in den verschiedenen Altersgruppen. Differenziert nach Nichteinrauchern, mittelstarken und starken Rauchern wurde hier der Anteil der Patienten an der jeweiligen Altersgruppe in Prozent aufgetragen.

$N(<30) = 61$; $N(30-39) = 71$; $N(40-49) = 132$; $N(50-59) = 248$; $N(60-69) = 226$; $N(70-79) = 293$;
 $N(\geq 80) = 94$

Die obige Abbildung zeigt, wie groß der Anteil des jeweiligen Rauchverhaltens an der Altersgruppe war. Daraus wurde ersichtlich, dass der Anteil der Nichtraucher mit zunehmendem Alter steigt, der Anteil der starken Raucher jedoch zwischen 40 und 69 Jahren am größten war. Patienten unter 40 Jahren waren teils Nichtraucher oder zählten als Raucher mit einer Angabe von bis zu 20 *py* zu den mittelstarken Rauchern. Während Nichtraucher im Durchschnitt 62 Jahre alt waren ($M = 62,43$), lag der Altersdurchschnitt bei Rauchern bei 57 Jahren ($M = 57,36$) und somit um circa 5 Jahre darunter. Da die starken Raucher vor allem im mittleren Altersbereich, das heißt unter den 40- bis 69-jährigen vertreten waren, lag der Fokus bei den sich im speziellen Ergebnisteil anschließenden Blutwertvergleichen bei starken Rauchern mit und ohne Komplikation speziell auf dieser Altersgruppe.

5.2 Allgemeiner Ergebnisteil

5.2.1 Alter als Risikofaktor

Wie unter dem Punkt Patientenkollektiv bereits erwähnt wurde, waren die meisten Patienten, die in der BG zwischen Juni 2014 und Oktober 2016 stationär aufgenommen und befragt wurden, zwischen 50 und 79 Jahre alt. Die Patienten stammten aus den Bereichen Unfallchirurgie und Orthopädie, dabei vor allem aus der Alterstraumatologie, septischen Chirurgie und Endoprothetik.

Die folgende Abbildung veranschaulicht den Anteil der Patienten mit Komplikationen in der jeweiligen Altersgruppe.

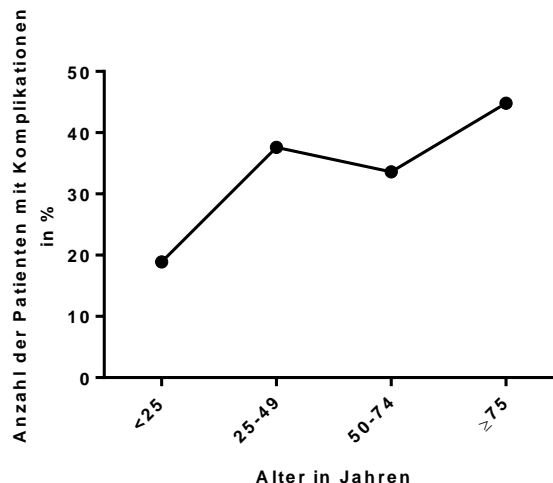


Abbildung 7: Alter als Risikofaktor.

Dieses Diagramm zeigt auf, wie viele Patienten der jeweiligen Altersgruppe an nach der Operation aufgetretenen Komplikationen gelitten haben.

$N(<25) = 37$; $N(25-49) = 227$; $N(50-74) = 622$; $N(\geq 75) = 239$

27,27 % der unter 50-jährigen Patienten entwickelten nach der Operation Komplikationen. Bei den über 50-jährigen lag die Komplikationsrate mit 36,70 % deutlich höher. Ältere Patienten entwickelten somit tendenziell häufiger Komplikationen. Speziell die Gruppe der größer gleich 75-jährigen war am häufigsten für das Auftreten von Komplikationen prädestiniert. Nahezu jeder zweite Patient, nämlich 44,77 % der Patienten dieser Altersgruppe, musste sich mit dem Auftreten von Komplikationen im Verlauf des stationären Aufenthaltes auseinandersetzen und damit häufig verbundenen längeren Krankenhausaufenthalten rechnen.

5.2.2 Geschlecht als Risikofaktor

Bei 35,77 % der Frauen traten Komplikationen auf, bei den männlichen Patienten waren es mit 33,44 % nahezu gleich viele Patienten. Durch diesen groben Vergleich konnte bereits darauf rückgeschlossen werden, dass das Geschlecht eines jeweiligen Patienten nur einen geringen Einfluss auf das Vorhandensein von Komplikationen zu haben scheint.

5.2.3 BMI als Risikofaktor

Von den Patienten mit einem BMI unter 25 kg/m^2 entwickelten 35,26 % nach der Operation Komplikationen. Von den übergewichtigen beziehungsweise adipösen Patienten mit einem BMI größer gleich 25 kg/m^2 waren es 34,20 %. Ein über dem Referenzbereich von 18,5 bis $24,9 \text{ kg/m}^2$ liegender BMI schien somit als möglicher Risikofaktor für das gehäufte Auftreten von Komplikationen auszuschneiden [115]. Allerdings lag der BMI bei 64,71 % der Patienten des gesamten Kollektivs oberhalb des angegebenen Referenzbereiches.

5.2.4 Rauchen als Risikofaktor

176 der insgesamt 484 rauchenden Patienten entwickelten postoperativ Komplikationen. Prozentual gesehen entsprach dies 36,36 %. In der Gruppe der Nichtraucher litten nur 33,07 % an nach der Operation aufgetretenen Komplikationen. Bei einer weiteren Unterteilung der Raucher anhand ihrer *py* Angabe in mittelstarke und starke Raucher konnte gezeigt werden, dass es bei mittelstarken Rauchern in 33,57 % der Fälle zu postoperativen Problemen kam, bei starken Rauchern lag der Anteil der Patienten mit Komplikationen sogar bei 40,40 %.

5.3 Spezieller Ergebnisteil

5.3.1 Hämoglobin

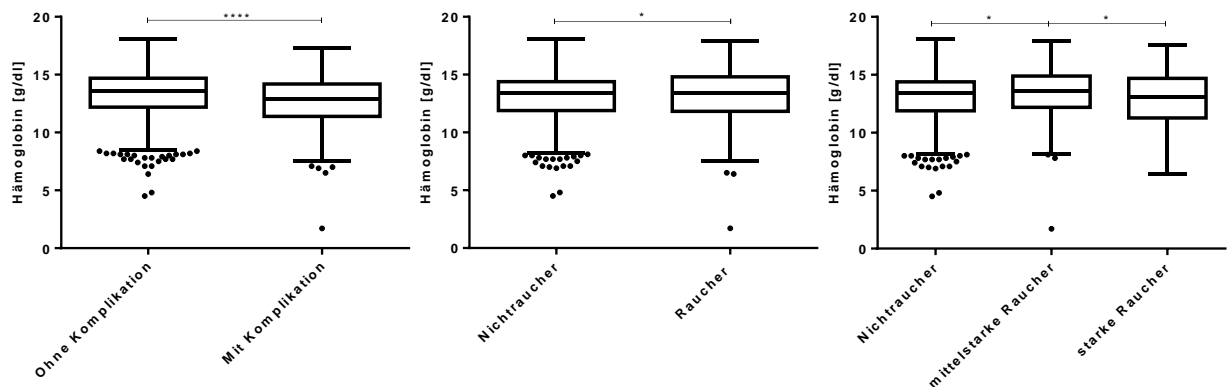


Abbildung 8: Hämoglobinwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).

Diese und die im Weiteren aufgeführten Blutwertvergleiche der Gruppe 1 wurden folgendermaßen konzipiert: Die Blutwerte wurden mit Hilfe eines *box and whiskers plot* im *Tukey*-Stil aufgetragen. Zur Darstellung kamen in der linken Abbildung vergleichend die Blutwerte, in diesem Fall die Hämoglobinwerte, von Patienten ohne und mit Komplikationen. Im Diagramm in der Mitte wurde der Vergleich zwischen Nichtrauchern und Rauchern aufgetragen. Eine weitere Unterteilung der Raucher in mittelstarke und starke Raucher wurde im rechten Diagramm vorgenommen.

N(Ohne Komplikation) = 737; N(Mit Komplikation) = 388; N(Nichtraucher) = 641; N(Raucher) = 484;

N(mittelstarke Raucher) = 286; N(starke Raucher) = 198

Im Vergleich der Patientengruppe ohne postoperative Komplikation (med = 13,6 g/dl) mit der Gruppe mit auftretender Komplikation (med = 12,9 g/dl) zeigte sich ein großer, signifikanter Unterschied ($t(df:387) = 4,131$; $p < 0,0001$ (sig.)) zwischen den im präoperativen Blutbild gemessenen Hämoglobinwerten. Der Hämoglobinwert war somit im Durchschnitt bei Patienten, die nach der Operation Komplikationen zeigten, bereits zu Beginn des stationären Eintrittes niedriger. Auch zwischen Nichtrauchern und Rauchern zeigte sich im t-Test ein signifikanter Unterschied ($t(df:483) = 2,290$; $p = 0,0224$ (sig.)), der Median war allerdings mit med = 13,4 g/dl in beiden Gruppen gleich. Beim Heranziehen des Mittelwerts zeigte sich bei Rauchern mit $M = 13,16$ g/dl ein erhöhter Wert im Vergleich zu Nichtrauchern ($M = 12,97$ g/dl). Wenn man die Raucher wiederum in mittelstarke (med = 13,6 g/dl) und starke Raucher (med = 13,1 g/dl) unterteilt, zeigte sich ein signifikant erhöhter präoperativer Hämoglobinwert bei mittelstarken Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern. Im Gegensatz dazu war der Median bei starken Rauchern in Referenz zu Nichtrauchern niedriger.

Im folgenden Diagramm wurden nun die Risiken der Komplikationsentwicklung und des Rauchens verknüpft, um eine mögliche Korrelation aufzeigen zu können. Hiermit wurden präoperative Hämoglobinwerte von Rauchern beziehungsweise Nichtrauchern, ohne oder mit Komplikation, direkt verglichen.

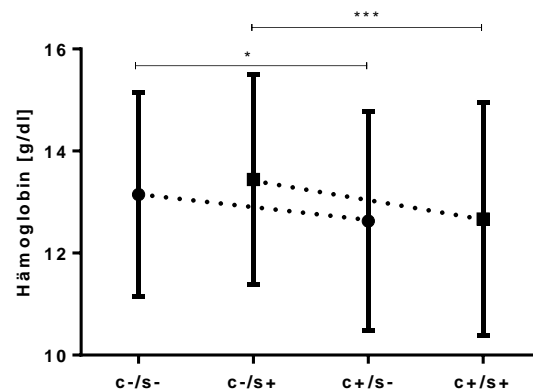


Abbildung 9: Hämoglobinwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).

Diese und die im Weiteren aufgeführten Blutwertvergleiche der Gruppe 2 wurden folgendermaßen konzipiert: Mit Hilfe der Darstellung *column mean, error bars (Plot: Mean with SD)* wurden die Grafiken erstellt. Dargestellt wurde hier vergleichend die Höhe des Hämoglobinwertes im Blut von Nichtrauchern und Rauchern jeweils ohne und mit Komplikation, wobei nicht speziell zwischen mittelstarken und starken Rauchern unterschieden wurde. Von links nach rechts sind auf der X-Achse Nichtraucher ohne Komplikation, Raucher ohne Komplikation, Nichtraucher mit Komplikation, sowie Raucher mit Komplikation aufgetragen. Der Punkt symbolisiert den Mittelwert der Nichtrauchergruppe. Mittelwerte der Raucher sind in den Diagrammen mit einem Quadrat gekennzeichnet. Die gepunkteten Linien veranschaulichen, welche Werte jeweils im Folgenden miteinander verglichen wurden.

$N(c-/s-) = 429$; $N(c-/s+) = 308$; $N(c+/s-) = 212$; $N(c+/s+) = 176$

Diese Abbildung zeigt, dass beim groben Vergleich der Hämoglobinwerte kein Unterschied zwischen Nichtrauchern und Rauchern in Bezug auf die Prädisposition für Komplikationen ersichtlich wurde. Unabhängig vom Raucherstatus zeigte sich hier, dass Personen mit postoperativen Komplikationen präoperativ im Mittel einen signifikant niedrigeren Hämoglobinwert aufwiesen. Der Mittelwert der Rauchergruppe mit Komplikation lag mit $M = 12,67$ g/dl deutlich niedriger als der durchschnittliche Hämoglobinwert der rauchenden Patienten, bei denen keine Komplikation auftrat ($M = 13,44$ g/dl). Die Nichtrauchergruppe zeigte mit $M(c+/s-) = 12,63$ g/dl zu $M(c-/s-) = 13,15$ g/dl dieselbe Tendenz wie die Rauchergruppe. Trotzdem wiesen Patienten mit Komplikationen bereits vor der Operation einen signifikant niedrigeren Hämoglobinwert auf, was damit als Marker für die Prädisposition für das Auftreten von Komplikationen gesehen werden kann. Die one-way-ANOVA Analyse ergab in diesem Vergleich der Hämoglobinwerte einen Wert von $F(3,1121) = 8,781$ bei

$p < 0,0001$ (sig.) und zeigt damit den signifikanten Unterschied zwischen Rauchern ohne und mit Komplikationen auf.

Da der globale Vergleich mit dem gesamten Patientenkollektiv von 1125 Patienten zwischen Nichtrauchern und Rauchern ohne und mit Komplikation nur einen geringen Unterschied lieferte, wurde im folgenden Vergleich vor allem auf die starken Raucher eingegangen. Wie im Unterpunkt Patientenkollektiv bereits gezeigt wurde, kamen Raucher mit größer gleich 21 *py* vor allem in den Altersgruppen 40 bis 69 Jahren vor und zeigten deutlich häufiger Komplikationen. Diese Gruppe wurde daher im nächsten Diagramm mit Nichtrauchern derselben Altersgruppe verglichen.

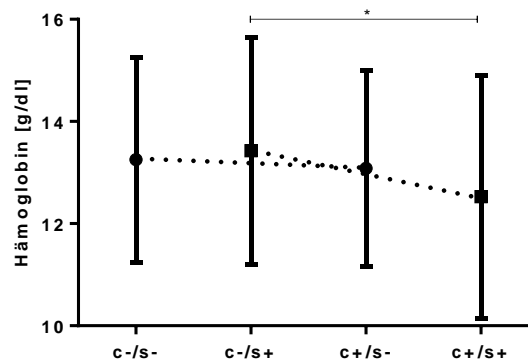


Abbildung 10: Hämoglobinwerte im Vergleich Nichtraucher versus starke Raucher zwischen 40 und 69 Jahren.

$N(c-/s-) = 209$; $N(c-/s+) = 95$; $N(c+/s-) = 85$; $N(c+/s+) = 59$

Starke Raucher zwischen 40 und 69 Jahren, die postoperativ Komplikationen entwickeln, hatten wie in Abbildung 10 dargestellt, bei Klinikeintritt einen signifikant niedrigeren Hämoglobinwert als starke Raucher derselben Altersgruppe ohne Komplikation. Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass Raucher im Allgemeinen mit $M = 13,16$ g/dl einen höheren Hämoglobinmittelwert in Referenz zu Nichtrauchern ($M = 12,97$ g/dl) aufweisen. Aus diesem Grund war es hier besonders auffällig, dass gerade bei Rauchern der Hämoglobinwert im Mittel deutlich niedriger ist, wenn später Komplikationen auftreten. Nichtraucher ohne postoperative Probleme hatten im Durchschnitt einen präoperativen Hämoglobinmittelwert von $M = 13,25$ g/dl im Vergleich zu $M = 13,08$ g/dl bei Patienten mit auftretender Komplikation. Bei starken Rauchern war der Unterschied von $M = 13,43$ g/dl bei Patienten ohne zu $M = 12,53$ g/dl bei Patienten mit Komplikation deutlich größer. Somit konnte bei auftretenden Komplikationen ein signifikanter, im Mittel um 0,9 g/dl niedrigerer,

Hämoglobinwert bei Rauchern mit einer p y Angabe von größer gleich 21 in der Altersgruppe 40 bis 69 Jahre nachgewiesen werden.

Im Folgenden wurde noch auf den zweiten Risikofaktor, nämlich das Alter, eingegangen. Eine Differenzierung zwischen weiblichen Patienten im oberen und männlichen Patienten im unteren Diagramm wurde aufgrund unterschiedlicher Referenzbereiche in Bezug auf den Hämoglobin-, Hämatokrit- und Erythrozytenwert ebenfalls notwendig [113].

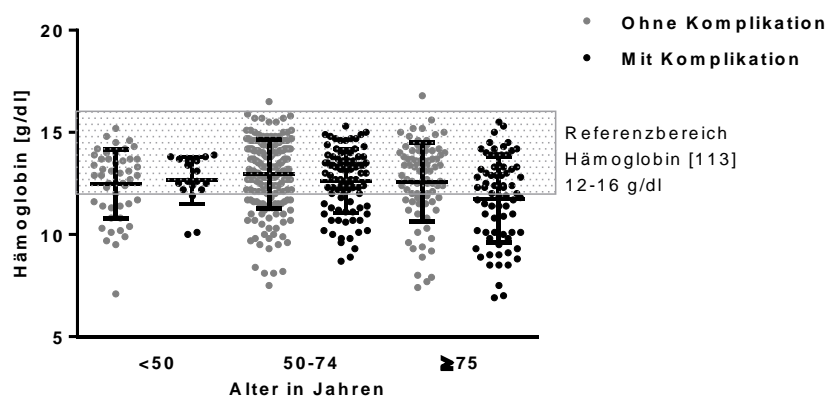


Abbildung 11: Hämoglobinwerte bei weiblichen Patienten im Altersvergleich.

Diese und die im Weiteren aufgeführten Abbildungen desselben Stils wurden folgendermaßen konzipiert: Patienten ohne Komplikation wurden mit Punkten in der Farbe Grau und Patienten mit Komplikation in Schwarz eingezeichnet. Zur Darstellung kommen die präoperativen in diesem Fall Hämoglobinwerte weiblicher Patienten in den drei angegebenen Altersgruppen. Des Weiteren wurde der Referenzbereich des Hämoglobinwerts, der für weibliche Patienten in der BG verwendet wird, mit Hilfe der gepunkteten rechteckigen Fläche eingezeichnet [113].

$N(<50 \text{ c-}) = 48$; $N(<50 \text{ c+}) = 18$; $N(50-74 \text{ c-}) = 195$; $N(50-74 \text{ c+}) = 91$; $N(\geq 75 \text{ c-}) = 82$; $N(\geq 75 \text{ c+}) = 72$

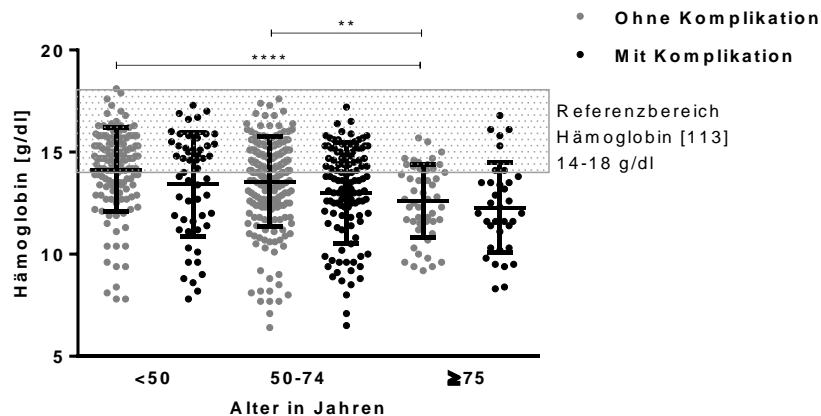


Abbildung 12: Hämoglobinwerte bei männlichen Patienten im Altersvergleich.

$N(<50 \text{ c-}) = 144$; $N(<50 \text{ c+}) = 54$; $N(50-74 \text{ c-}) = 218$; $N(50-74 \text{ c+}) = 118$; $N(\geq 75 \text{ c-}) = 50$;
 $N(\geq 75 \text{ c+}) = 35$

Aufgrund der teilweise zu geringen Gruppengröße wurden für die in den letzten beiden Abbildungen verwendeten Daten keine Normalverteilungen angenommen und bei der Prüfung auf Signifikanz statt einer *one-way-ANOVA* ein *Kruskal-Wallis-Test* durchgeführt.

Die obigen Diagramme zeigen, dass der Hämoglobinwert bei beiden Geschlechtern mit zunehmendem Alter tendenziell absinkt. Insbesondere bei Patienten mit auftretender Komplikation schien der präoperative Hämoglobinwert niedriger zu sein als bei Patienten ohne Komplikation. Speziell bei der Gruppe der größer gleich 75-jährigen Frauen mit Komplikationen war auffällig, dass der Mittelwert des Hämoglobins mit $M = 11,73 \text{ g/dl}$ sogar unterhalb des Referenzbereiches zu liegen schien. Bei den männlichen Patienten lagen die Werte des Hämoglobins häufig unterhalb des Referenzbereiches. Aber auch hier war der Hämoglobinmittelwert der ältesten Patienten mit Komplikation mit $M = 12,27 \text{ g/dl}$ am niedrigsten. Bei den folgenden weitergehenden Berechnungen wurde als Cut-off-Wert der Wert, der gerade unter der unteren Grenze des Referenzbereiches zu liegen kam, verwendet. Dabei konnte gezeigt werden, dass bei 48,6 % der größer gleich 75-jährigen Frauen mit postoperativen Komplikationen bereits vor der Operation ein Hämoglobinwert gemessen wurde, der unterhalb des Referenzbereiches zu liegen kam. Bei Patienten derselben Gruppe ohne auftretende Probleme hatten nur 29,3 % der Patienten einen zu niedrigen Hämoglobinwert bei stationärem Eintritt. Bei Männern dieser Altersgruppe lagen 68,0 % in der Patientengruppe ohne und 80,0 % in der Gruppe

mit Komplikation mit ihrem präoperativ abgenommenen Hämoglobinwert unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereiches [113].

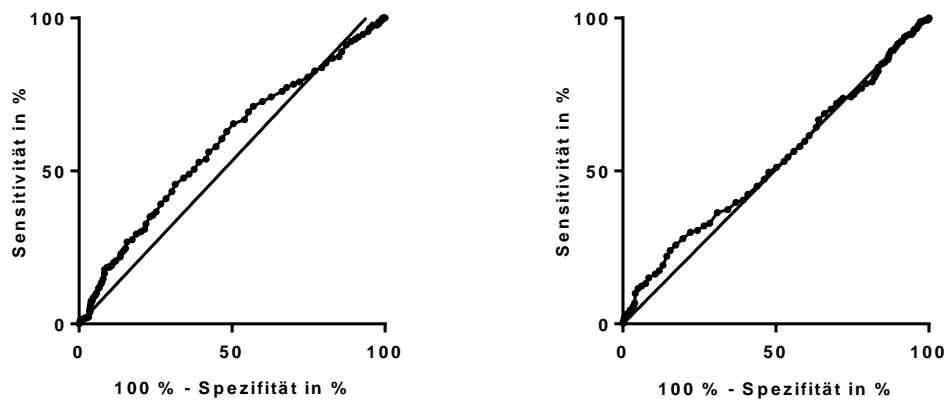


Abbildung 13: ROC curve Hämoglobin.

Für diese und die folgenden *ROC curves* gilt: Mit Hilfe der *ROC curve* kann die Sensitivität und Spezifität des jeweiligen Blutwerts aufgezeigt werden. Zur Darstellung kommen im linken Teil die Sensitivitäts-, Spezifitätsanalyse der Hämoglobinwerte von Patienten mit und ohne Komplikation und im rechten Teil dieselbe Analyse für Nichtraucher und Raucher.

$N(c-) = 737$; $N(c+) = 388$; $N(s-) = 641$; $N(s+) = 484$

Die Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse des Hämoglobinwerts von Patienten ohne und mit auftretenden Komplikationen lieferte, mit einer *area under the curve* von 0,5874 bei einem Standardfehler von 0,01798, einem 95 % Konfidenzintervall von 0,5521 bis 0,6226 bei $p < 0,0001$ (sig.) signifikante Ergebnisse zwischen Patienten ohne und Patienten mit Komplikationen. Im Gegensatz dazu war die Analyse des Hämoglobinwertes von Nichtrauchern und Rauchern nicht signifikant.

5.3.2 Hämatokrit

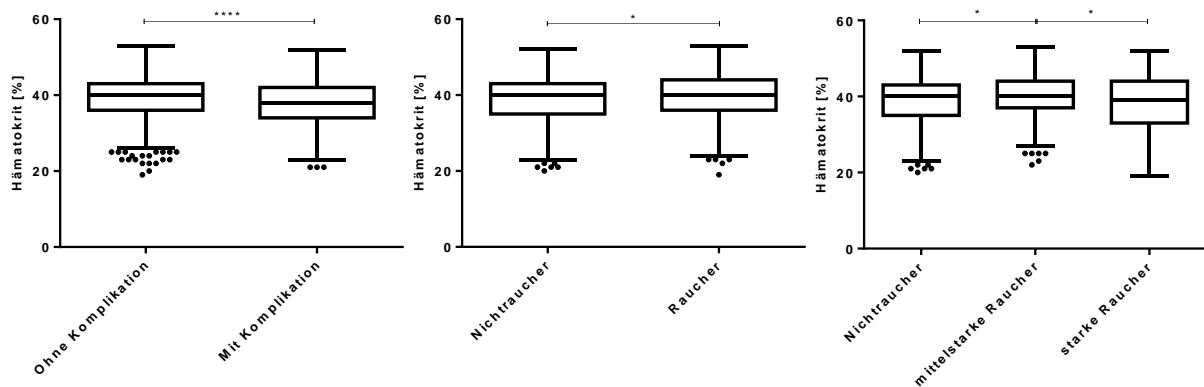


Abbildung 14: Hämatokritwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).

N(Ohne Komplikation) = 737; N(Mit Komplikation) = 388; N(Nichtraucher) = 641; N(Raucher) = 484;
 N(mittelstarke Raucher) = 286; N(starke Raucher) = 198

Ein signifikanter Unterschied in Bezug auf den Hämatokritwert zeigte sich zwischen Patienten ohne (med = 40,00 %) und mit (med = 38,00 %) Komplikation ($t(df:387) = 3,998$; $p < 0,0001$ (sig.)). Somit war der Hämatokritwert bei Patienten, bei denen postoperativ Komplikationen auftraten, im Mittel vor dem Eingriff niedriger. Zwischen Nichtrauchern und Rauchern zeigte sich im t-Test ebenfalls ein signifikanter Unterschied ($t(df:483) = 2,286$; $p = 0,0224$ (sig.)). Raucher wiesen mit $M = 39,17$ % einen signifikant höheren Hämatokritmittelwert auf als Nichtraucher ($M = 38,61$ %). Der Median war allerdings mit med = 40,00 % in beiden Gruppen gleich. Bei einer weiteren Unterteilung der Rauchergruppe in mittelstarke (med = 40,00 %) und starke Raucher (med = 39,00 %) zeigte sich ein signifikant niedrigerer präoperativer Hämatokritwert bei mittelstarken Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern und ein signifikant erhöhter Hämatokritwert bei den starken Rauchern im Vergleich zur mittelstark rauchenden Gruppe. Insgesamt zeigten diese Ergebnisse dieselbe Tendenz zwischen Patienten ohne und mit Komplikation, sowie zwischen Nichtrauchern und starken Rauchern, denn bei beiden Gruppen war der Ausgangswert des Hämatokrits niedriger.

Wie hoch der präoperative Hämatokritwert bei Rauchern war, die nach dem operativen Eingriff Komplikationen entwickelten, zeigt die folgende Abbildung.

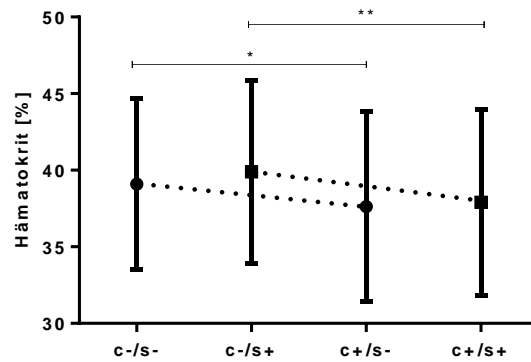


Abbildung 15: Hämatokritwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).

$N(c-/s-) = 429$; $N(c-/s+) = 308$; $N(c+/s-) = 212$; $N(c+/s+) = 176$

In den statistischen Auswertungen zeigten sich signifikante Differenzen zwischen Patienten ohne und Patienten mit Komplikation. Die *one-way-ANOVA* Analyse ergab für diesen Vergleich bei $F(3,1121) = 8,063$ einen P-Wert von $p < 0,0001$ (sig.), wobei Patienten mit Komplikation unabhängig vom Rauchstatus in diesem groben Vergleich einen niedrigeren Hämatokritwert als Patienten ohne auftretende Komplikation aufweisen. Nichtraucher mit Komplikation hatten mit $M = 37,62$ % einen signifikant niedrigeren Mittelwert als Nichtraucher ohne Komplikation ($M = 39,09$ %). Dieselbe Tendenz war in der Rauchergruppe mit $M(c-/s+) = 39,89$ % zu $M(c+/s+) = 37,91$ % erkennbar. Raucher hatten jedoch, wie im Diagramm ersichtlich, im Mittel mit $M = 39,17$ % einen etwas höheren präoperativen Hämatokritwert als die nicht-rauchende Patientenpopulation ($M = 38,61$ %).

Da in diesem groben Vergleich bereits gezeigt werden konnte, dass Patienten, die nach der Operation Komplikationen entwickeln, schon vor diesem Eingriff niedrigere Hämatokritwerte aufwiesen, wurde im Folgenden vor allem auf den Vergleich Nichtraucher mit starken Rauchern eingegangen, um den zusätzlichen Einfluss des Risikofaktors Rauchen spezieller analysieren zu können.

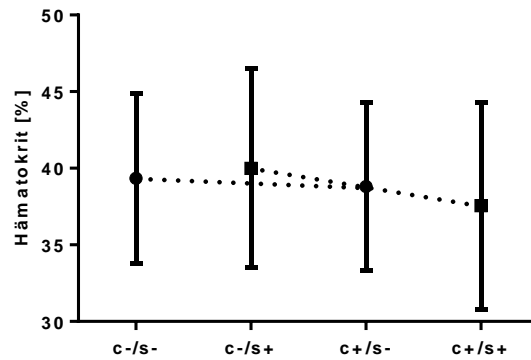


Abbildung 16: Hämatokritwerte im Vergleich Nichtraucher versus starke Raucher zwischen 40 und 69 Jahren.

$N(c-/s-) = 209$; $N(c-/s+) = 95$; $N(c+/s-) = 85$; $N(c+/s+) = 59$

Starke Raucher zwischen 40 und 69 Jahren, die postoperativ Komplikationen entwickelten, hatten wie in Abbildung 16 dargestellt, bei Klinikeintritt einen niedrigeren Hämatokritwert als starke Raucher derselben Altersgruppe ohne Komplikation ($F(3,444) = 2,225$; $p = 0,0846$). Diese Erkenntnis wird umso bedeutender, wenn man bedenkt, dass Raucher, wie oben bereits gezeigt, im Allgemeinen einen höheren Hämatokritwert als Nichtraucher aufwiesen. Die nichtrauchende Population zeigte nur eine geringe Veränderung des Hämatokrits von Patienten ohne ($M = 39,34$ %) zu Patienten mit Komplikation ($M = 38,81$ %). Bei starken Rauchern im angegebenen Altersbereich war der Unterschied vor dem chirurgischen Eingriff eindeutiger, denn mit $M(c-/s+) = 39,99$ % lag das arithmetische Mittel bei der Gruppe c+/s+ mit $M = 37,56$ % deutlich niedriger. Raucher mit einer *py* Angabe von größer gleich 21 in der Altersgruppe 40 bis 69 Jahre hatten somit bei Komplikationen im Mittel einen um 2,43 Prozentpunkte niedrigeren Hämatokritwert vor der Operation als Patienten ohne Komplikationen derselben Gruppe. Bei der Nichtrauchergruppe war der Unterschied mit im Mittel 0,53 Prozentpunkten zwischen der Gruppe ohne und mit Komplikation deutlich geringer.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, wie sich das zunehmende Alter des jeweiligen Geschlechts auf den Hämatokritwert auswirkt. In den beiden folgenden Diagrammen wurden die Blutwerte aufgrund der teilweise zu geringen Patientenzahl in den einzelnen Gruppen als nicht normalverteilt angenommen und mit Hilfe des *Kruskal-Wallis-Test* auf Signifikanz geprüft.

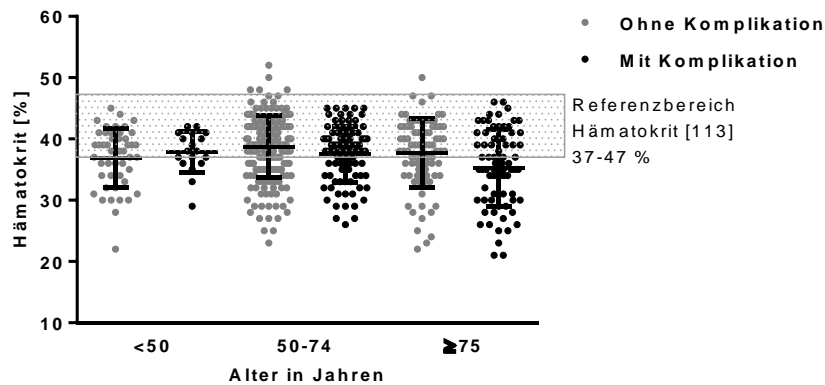


Abbildung 17: Hämatokritwerte bei weiblichen Patienten im Altersvergleich.

$N(<50\ c-) = 48$; $N(<50\ c+) = 18$; $N(50-74\ c-) = 195$; $N(50-74\ c+) = 91$; $N(\geq 75\ c-) = 82$; $N(\geq 75\ c+) = 72$

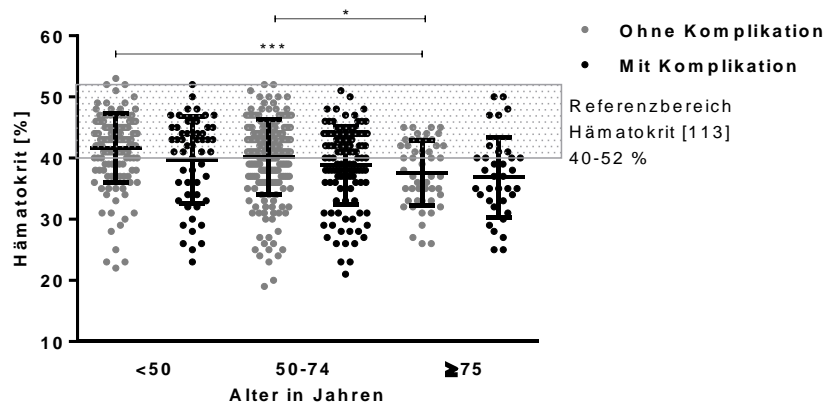


Abbildung 18: Hämatokritwerte bei männlichen Patienten im Altersvergleich.

$N(<50\ c-) = 144$; $N(<50\ c+) = 54$; $N(50-74\ c-) = 218$; $N(50-74\ c+) = 118$; $N(\geq 75\ c-) = 50$;
 $N(\geq 75\ c+) = 35$

Mit zunehmendem Alter sank, vor allem bei männlichen Patienten, der Hämatokrit ab. Speziell die Patientengruppen mit Komplikationen nach dem chirurgischen Eingriff hatten niedrigere Hämatokritausgangswerte bezugnehmend auf Patienten ohne auftretende Komplikationen. Unterhalb des Referenzbereiches lagen bei männlichen Patienten viele Mittelwerte, bei Frauen hingegen lag dieser nur bei älter als oder gleich 75-jährigen Frauen mit Komplikation mit $M = 35,25\ %$ unterhalb des Referenzbereiches [113]. Aber auch bei Männern war der Hämatokritmittelwert der ältesten Patienten mit Komplikation mit $M = 36,86\ %$ am niedrigsten.

Im nächsten Schritt wurde nur auf die Patienten eingegangen, bei denen der präoperativ gemessene Blutwert unterhalb des oben verwendeten Referenz-

bereiches (Cut-off-Wert) war, da dort viele Werte zu liegen kamen [113]. Über der oberen Grenze des Referenzbereiches kamen nur vereinzelt Werte zu liegen [113]. Bei diesen weitergehenden Berechnungen konnte gezeigt werden, dass 35,4 % der größer gleich 75-jährigen Frauen ohne Komplikation und 55,6 % der Patientinnen derselben Altersgruppe mit Komplikation bereits bei stationärer Aufnahme einen Hämatokritwert aufwiesen, der laut Klinikstandard als zu niedrig eingestuft wurde. Bei den jüngeren Patientinnen unter 75 Jahren zeigte sich nur ein geringer Unterschied in diesem Vergleich. Bei Männern war dieser Unterschied mit 68,6 % bei Patienten mit und 54,0 % bei Patienten ohne Komplikation nicht ganz so groß. Insgesamt konnte damit abermals gezeigt werden, dass bei Patienten, bei denen nach der Operation Komplikationen auftraten, häufig bereits bei stationärer Aufnahme ein zu niedriger Hämatokritwert vorlag und dieser somit prädestinierend für das Auftreten der Komplikation sein könnte.

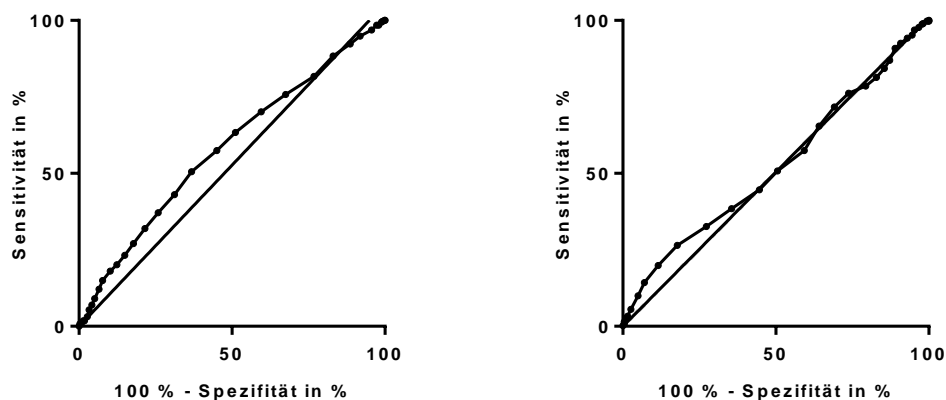


Abbildung 19: ROC curve Hämatokrit.

$N(c-) = 737$; $N(c+) = 388$; $N(s-) = 641$; $N(s+) = 484$

Die linke *ROC curve* zeigt den signifikanten Unterschied zwischen Patienten ohne und mit Komplikation auf und ergab in der Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse eine *area under the curve* von 0,5813 bei einem Standardfehler von 0,01799, einem 95 % Konfidenzintervall von 0,5460 bis 0,6165 bei $p < 0,0001$ (sig.). Die Analyse des Hämatokritwerts von Nichtrauchern versus Rauchern lieferte hingegen keine signifikanten Ergebnisse.

5.3.3 Erythrozyten

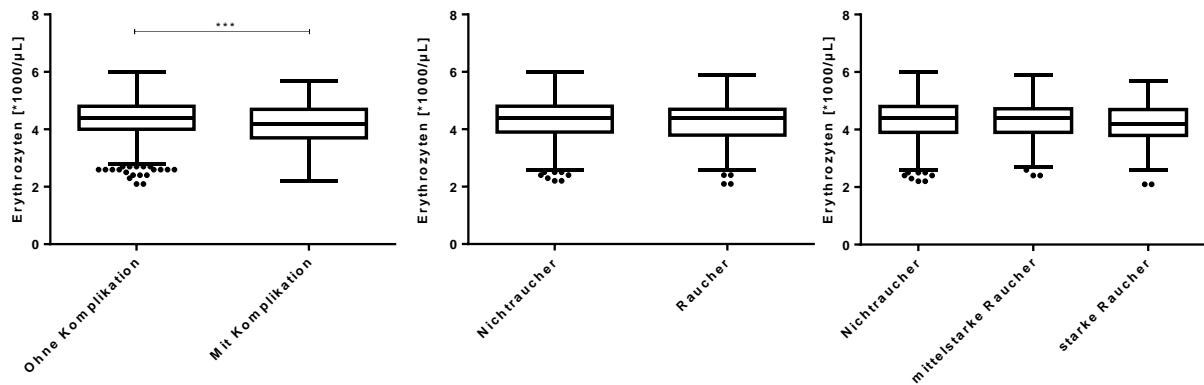


Abbildung 20: Erythrozytenwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).

N(Ohne Komplikation) = 737; N(Mit Komplikation) = 388; N(Nichtraucher) = 641; N(Raucher) = 484;
N(mittelstarke Raucher) = 286; N(starke Raucher) = 198

Mit Hilfe dieser statistischen Auswertungen konnte gezeigt werden, dass der Median der Erythrozytenwerte bei Patienten mit Komplikation mit $\text{med} = 4,2 \cdot 1000/\mu\text{l}$ niedriger war als bei Patienten ohne Komplikation ($\text{med} = 4,4 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Dieselbe Tendenz war bei der Analyse der Erythrozytenzahlen von Rauchern und Nichtrauchern erkennbar, denn starke Raucher wiesen mit $\text{med} = 4,2 \cdot 1000/\mu\text{l}$ niedrigere Zahlen als Nichtraucher ($\text{med} = 4,4 \cdot 1000/\mu\text{l}$) auf. Insgesamt konnte damit also gezeigt werden, dass sowohl Patienten mit Komplikationen, als auch starke Raucher niedrigere Erythrozytenzahlen vor der Operation aufwiesen als die jeweilige Vergleichsgruppe. Hierbei waren die Erythrozytenzahlen der Patientengruppe mit Komplikation sogar signifikant niedriger im Vergleich zur Patientengruppe ohne Komplikation, denn mit Hilfe des t-Tests wurde mit $p = 0,0005$ bei $t(df:387) = 3,511$ ein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Gruppen berechnet.

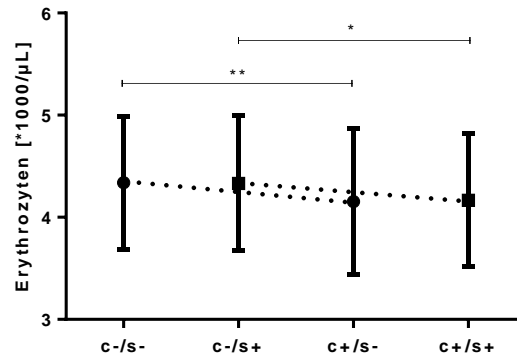


Abbildung 21: Erythrozytenwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).

$N(c-/s-) = 429$; $N(c-/s+) = 308$; $N(c+/s-) = 212$; $N(c+/s+) = 176$

Wie im obigen Diagramm deutlich wurde, waren die Mittelwerte der präoperativ gemessenen Erythrozytenzahlen bei Rauchern und Nichtrauchern, die nach der Operation Komplikationen entwickelten, etwas niedriger als bei Patienten ohne Komplikation. Bei Nichtrauchern war ein hoch signifikanter Abfall dieses Wertes von $M = 4,34 \cdot 1000/\mu\text{l}$ bei Patienten ohne Komplikation auf $M = 4,15 \cdot 1000/\mu\text{l}$ bei Patienten mit Komplikation zu beobachten. Ein signifikanter Unterschied von $M = 4,33 \cdot 1000/\mu\text{l}$ ohne Komplikation zu $M = 4,17 \cdot 1000/\mu\text{l}$ mit Komplikation ergab sich auch bei der Rauchergruppe. Die *one-way-ANOVA* lieferte für diesen Vergleich folgende signifikante Ergebnisse: $F(3,1121) = 5,958$ bei $p = 0,0005$ (sig.).

Um den Einfluss des Nikotinkonsums auf das Blutbild explizit untersuchen zu können, wurden im Folgenden Vergleiche zwischen Nichtrauchern und starken Rauchern im Alter von 40 bis 69 Jahren vorgenommen. Grundlage dafür war die Überlegung, dass möglicherweise nicht nur die Tatsache, ob ein Patient raucht oder nicht, sondern auch die Höhe des Nikotinkonsums eine Rolle spielen könnte.

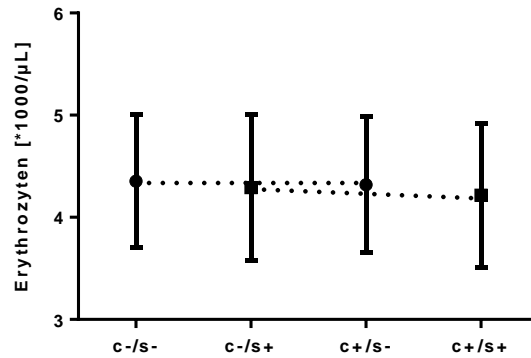


Abbildung 22: Erythrozytenwerte im Vergleich Nichtraucher versus starke Raucher zwischen 40 und 69 Jahren.

$N(\text{c-/s-}) = 209$; $N(\text{c-/s+}) = 95$; $N(\text{c+/s-}) = 85$; $N(\text{c+/s+}) = 59$

In dieser speziellen Analyse konnte in Bezug auf den Erythrozytenwert kein signifikanter Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen festgestellt werden.

Im nächsten Abschnitt wurde auf den Risikofaktor Alter genauer eingegangen. Da die Zahlenwerte, die in den nächsten zwei Diagrammen verwendet wurden, aufgrund der geringen Gruppengröße als nicht normalverteilt angenommen werden konnten, wurde hierbei der *Kruskal-Wallis-Test* zur Prüfung auf Signifikanz verwendet.

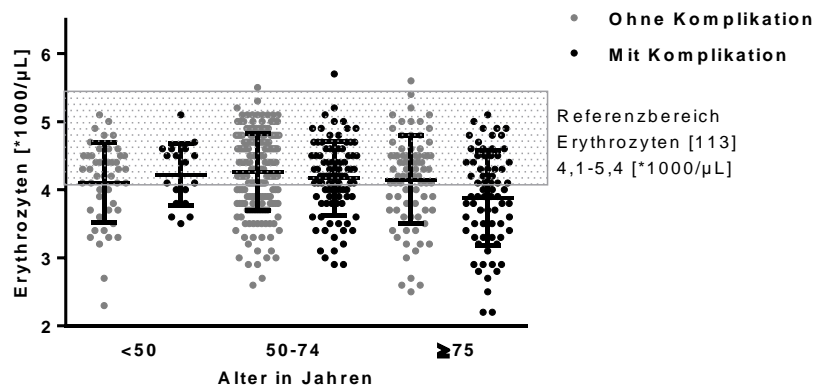


Abbildung 23: Erythrozytenwerte bei weiblichen Patienten im Altersvergleich.

$N(<50 \text{ c-}) = 48$; $N(<50 \text{ c+}) = 18$; $N(50-74 \text{ c-}) = 195$; $N(50-74 \text{ c+}) = 91$; $N(\geq 75 \text{ c-}) = 82$; $N(\geq 75 \text{ c+}) = 72$

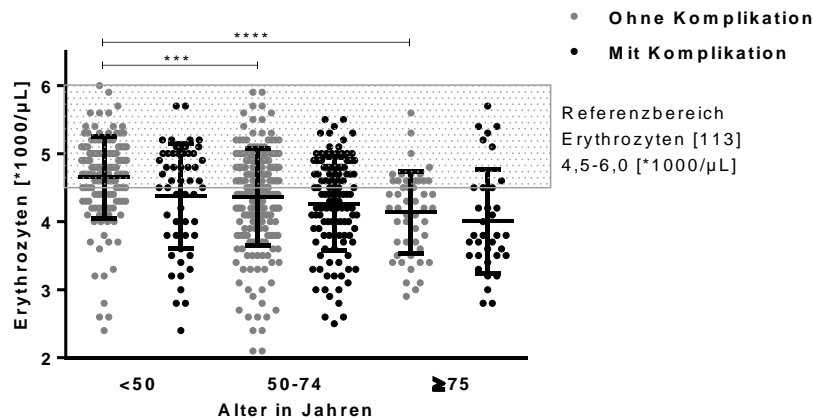


Abbildung 24: Erythrozytenwerte bei männlichen Patienten im Altersvergleich.

$N(<50 \text{ c-}) = 144$; $N(<50 \text{ c+}) = 54$; $N(50-74 \text{ c-}) = 218$; $N(50-74 \text{ c+}) = 118$; $N(\geq 75 \text{ c-}) = 50$;
 $N(\geq 75 \text{ c+}) = 35$

Im Blutbild älterer Patienten zeigte sich vor allem beim männlichen Geschlecht bei Klinikeintritt ein im Mittel niedrigerer Erythrozytenwert als bei jüngeren Patienten. Die Patientengruppen mit aufgetretenen Komplikationen hatten insgesamt eher niedrigere Erythrozytenausgangswerte als Patienten ohne postoperative Probleme. Speziell bei älter als oder gleich 75-jährigen, weiblichen Patienten mit Komplikation lag der Mittelwert der Erythrozytenzahlen mit $M = 3,88 \cdot 1000/\mu\text{l}$ sogar unterhalb des Referenzbereiches [113]. Bei männlichen Patienten lagen viele Mittelwerte unterhalb der unteren Grenze des Referenzbereiches [113]. Aber auch in dieser Gruppe war der Mittelwert der Erythrozyten bei größer gleich 75-jährigen männlichen Patienten mit Komplikation mit $M = 4,00 \cdot 1000/\mu\text{l}$ am niedrigsten. Hoch signifikante Unterschiede in der Gruppe der männlichen Patienten ohne Komplikation konnten zwischen unter 50-jährigen und 50- bis 74-jährigen, sowie zwischen 50- bis 74-jährigen und größer gleich 75-jährigen ohne Komplikation berechnet werden.

Bei den folgenden weitergehenden Berechnungen wurde als Cut-off-Wert der Wert, der gerade unter der unteren Grenze des Referenzbereiches zu liegen kam, verwendet. Es wurde somit in diesem weiteren Schritt nur auf Patienten eingegangen, bei denen der Erythrozytenwert im präoperativen Blutbild unterhalb der unteren Grenze des angegebenen Referenzbereiches zu liegen kam. Bei weiblichen Patienten entsprach dieser Cut-off-Wert dementsprechend kleiner $4,1 \cdot 1000/\mu\text{l}$ Erythrozyten, bei männlichen Patienten kleiner $4,5 \cdot 1000/\mu\text{l}$ Erythrozyten [113]. Dabei zeigte sich, dass 55,6 % der größer gleich 75-jährigen weiblichen Patienten mit Komplikation bereits bei stationärem Eintritt einen verminderten Erythrozytenwert

aufwiesen. Bei Patientinnen derselben Altersgruppe ohne Komplikation lag der Erythrozytenwert nur bei 36,6 % unter dem Referenzbereich. In der Gruppe der männlichen Probanden zeigte sich hingegen in der Altersgruppe der unter 50-jährigen ein gravierender Unterschied. Während 29,2 % dieser Patientengruppe ohne Komplikation einen zu geringen präoperativen Erythrozytenwert aufwiesen, waren es bei der Gruppe mit Komplikation bereits 42,6 %. Auch ein zu niedriger Ausgangswert der Erythrozyten vor einer Operation könnte somit prädestinierend für das Auftreten von Komplikationen sein [113].

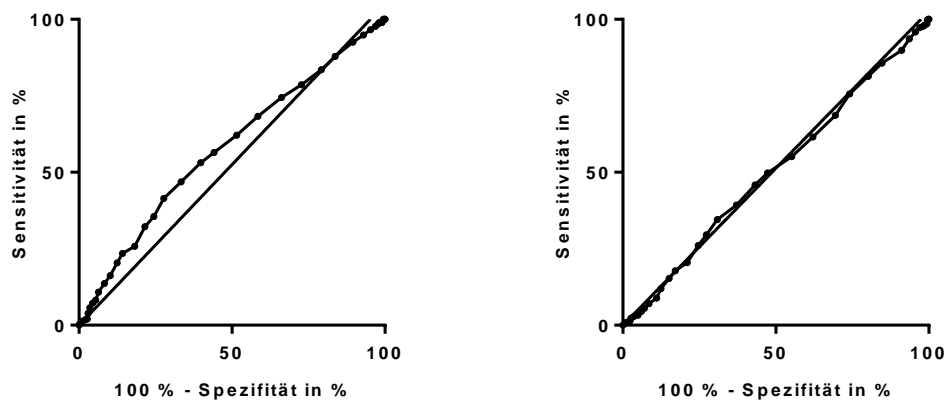


Abbildung 25: ROC curve Erythrozyten.

$N(c-) = 737$; $N(c+) = 388$; $N(s-) = 641$; $N(s+) = 484$

Die linke *ROC curve* zeigt den höchst signifikanten Unterschied der Erythrozytenwerte von Patienten ohne und mit Komplikation auf und ergab in der Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse eine *area under the curve* von 0,5776 bei einem Standardfehler von 0,01806 und einem 95 % Konfidenzintervall von 0,5421 bis 0,6130 bei $p < 0,0001$ (sig.). Die Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse der Erythrozytenwerte von Nichtrauchern versus Rauchern lieferte keine signifikanten Ergebnisse.

5.3.4 MCV

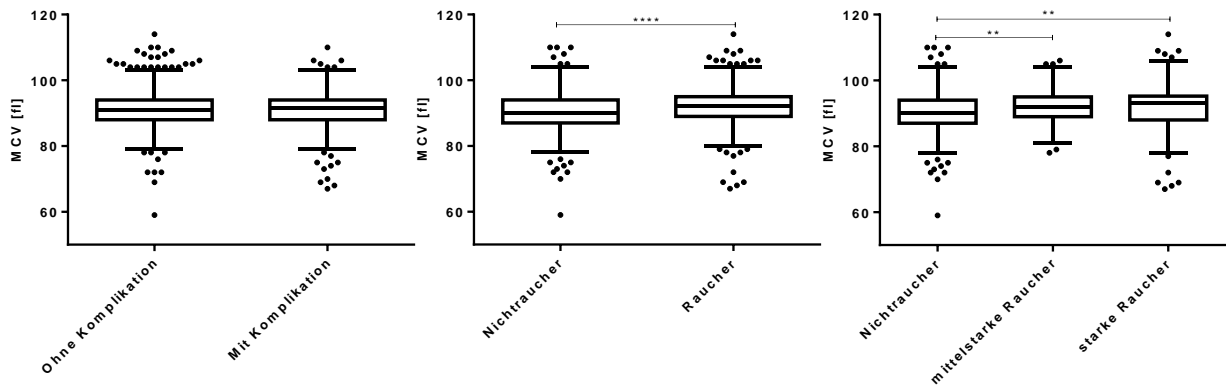


Abbildung 26: MCV-Werte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).

N(Ohne Komplikation) = 737; N(Mit Komplikation) = 388; N(Nichtraucher) = 641; N(Raucher) = 484;
 N(mittelstarke Raucher) = 286; N(starke Raucher) = 198

Beim Betrachten der MCV-Werte im präoperativen Blutbild fiel auf, dass Raucher tendenziell höhere MCV-Werte als Nichtraucher haben. Mit med = 92 fl zeigte sich der Median bei Rauchern höher als bei Nichtrauchern (med = 90 fl). Im t-Test ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Nichtrauchern und Rauchern ($t(df:483) = 4,133$; $p < 0,0001$ (sig.)). Wenn man die Raucher wiederum in mittelstarke (med = 92 fl) und starke Raucher (med = 93 fl) unterteilt, zeigte sich, dass der präoperative MCV-Wert sowohl bei mittelstarken Rauchern als auch bei starken Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern hoch signifikant erhöht war. Kein Unterschied zeigte sich jedoch im Vergleich der MCV-Werte von Patienten ohne und mit Komplikation.

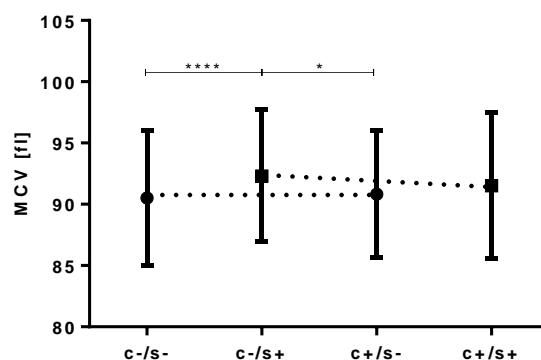


Abbildung 27: MCV-Werte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).

N(c-/s-) = 429; N(c-/s+) = 308; N(c+/s-) = 212; N(c+/s+) = 176

Von $M(c-/s-) = 90,51$ fl zu $M(c+/s-) = 90,82$ fl war ein leichter Anstieg des MCV-Wertes erkennbar, das heißt, Nichtraucher mit Komplikation hatten im Durchschnitt einen etwas höheren präoperativen MCV-Wert als Nichtraucher ohne Komplikation. Bei Rauchern war es genau invers, denn Raucher mit Komplikation hatten mit $M = 91,51$ fl einen niedrigeren MCV-Ausgangswert als Raucher ohne Komplikation ($M = 92,31$ fl). Aber auch in Abbildung 27 zeigte sich, dass die rauchende Patientenpopulation im Schnitt einen höheren MCV-Wert im Vergleich zur nichtrauchenden Patientengruppe aufwies.

Aufgrund des angesprochenen Abfalls des MCV-Werts von Rauchern ohne zu Rauchern mit Komplikation wurden im nächsten Diagramm speziell die starken Raucher herausgegriffen und mit Nichtrauchern verglichen. Wie im Folgenden bildlich dargestellt, war der Abfall des MCV-Wertes von starken Rauchern ohne zu starken Rauchern mit Komplikation deutlich gravierender in Referenz zur gesamten Raucherpopulation. Starke Raucher mit Komplikation hatten mit $M = 89,85$ fl einen signifikant niedrigeren MCV-Ausgangswert als starke Raucher ohne Komplikation mit $M = 93,55$ fl. Die statistische Auswertung mit *one-way-ANOVA* ergab für diesen Vergleich folgende Werte: $F(3,444) = 7,424$ bei $p < 0,0001$ (sig.). Bei Nichtrauchern zeigten sich im Alter von 40 bis 69 Jahren nur leicht niedrigere Werte wenn Komplikationen auftraten ($M(c-/s-) = 90,74$ fl; $M(c+/s-) = 90,13$ fl). Dies könnte einen Hinweis darauf geben, dass starke Raucher mit niedrigen MCV-Ausgangswerten möglicherweise gefährdeter als Nichtraucher sind, wenn es um das postoperative Auftreten von Komplikationen geht.

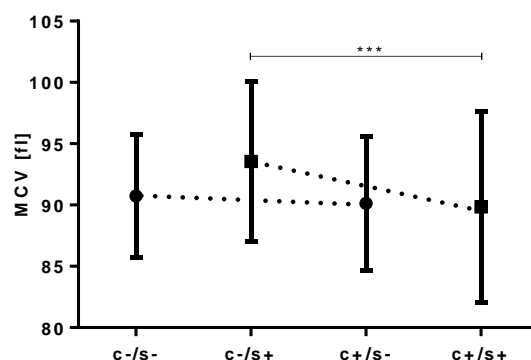


Abbildung 28: MCV-Werte im Vergleich Nichtraucher versus starke Raucher zwischen 40 und 69 Jahren.

$N(c-/s-) = 209$; $N(c-/s+) = 95$; $N(c+/s-) = 85$; $N(c+/s+) = 59$

Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Patienten mit Komplikation in ihrer Altersgruppe älter als oder gleich 75 Jahre mit $M = 92,58$ fl im Mittel den höchsten vor der Operation gemessenen MCV-Wert aufwiesen.

Der Referenzbereich des MCV wird in der BG mit 80 bis 96 fl angegeben [113]. Insgesamt liegen die MCV-Werte von 13,1 % der größer gleich 75-jährigen Patienten mit Komplikation oberhalb der oberen Grenze des zulässigen Referenzbereiches [113]. Hingegen liegen nur 8,3 % der Werte der Patientengruppe ohne Komplikation desselben Alters oberhalb dieser Grenze.

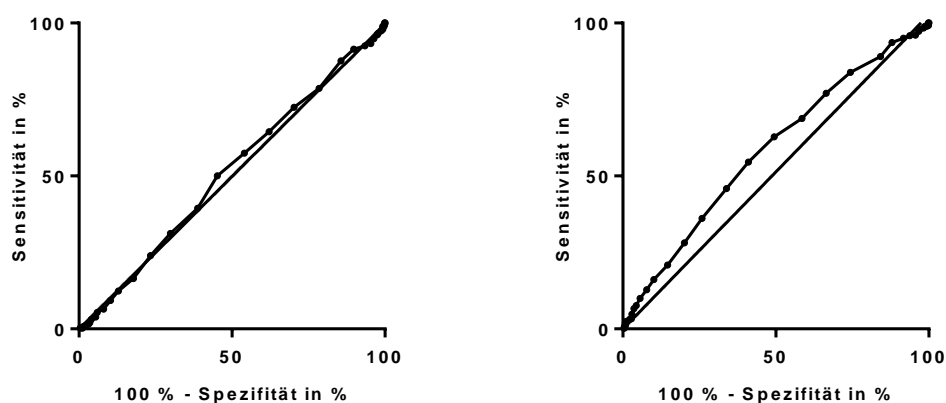


Abbildung 29: ROC curve MCV.

$N(c-) = 737$; $N(c+) = 388$; $N(s-) = 641$; $N(s+) = 484$

Die Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse des MCV-Wertes von Patienten ohne und mit auftretender Komplikation ergab eine *area under the curve* von 0,5109 bei einem Standardfehler von 0,01803, einem 95 % Konfidenzintervall von 0,4755 bis 0,5462 bei $p = 0,5489$. Signifikant zeigte sich hingegen die Analyse des MCV-Wertes von Nichtrauchern und Rauchern mit einer *area under the curve* von 0,5832 bei einem Standardfehler von 0,01710 und einem 95 % Konfidenzintervall von 0,5497 bis 0,6167 bei $p < 0,0001$ (sig.).

5.3.5 Thrombozyten

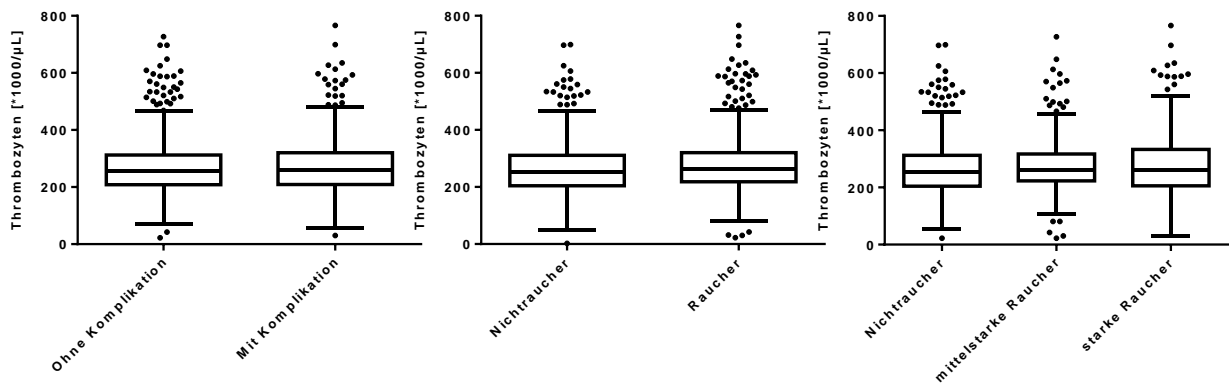


Abbildung 30: Thrombozytenwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).

N(Ohne Komplikation) = 737; N(Mit Komplikation) = 388; N(Nichtraucher) = 641; N(Raucher) = 484;

N(mittelstarke Raucher) = 286; N(starke Raucher) = 198

Im präoperativen Blutbild zeigte sich die durchschnittliche Anzahl an Thrombozyten, sowohl bei Patienten mit Komplikation, als auch bei Rauchern erhöht. Denn mit $\text{med} = 259 \cdot 1000/\mu\text{l}$ lag der Median von Patienten mit Komplikation höher als der Median $\text{med} = 255 \cdot 1000/\mu\text{l}$ der Patienten ohne Komplikation. Mit $\text{med} = 262 \cdot 1000/\mu\text{l}$ bei mittelstarken und starken Rauchern lag auch hier der Median der Thrombozytenwerte bei stationärer Aufnahme über dem der Nichtraucher mit $\text{med} = 253 \cdot 1000/\mu\text{l}$. Um herauszufinden, ob und wie diese zwei Faktoren Rauchen und die Häufung von Komplikationen nach einer Operation miteinander korrelieren, wurden folgende Vergleiche angestellt.

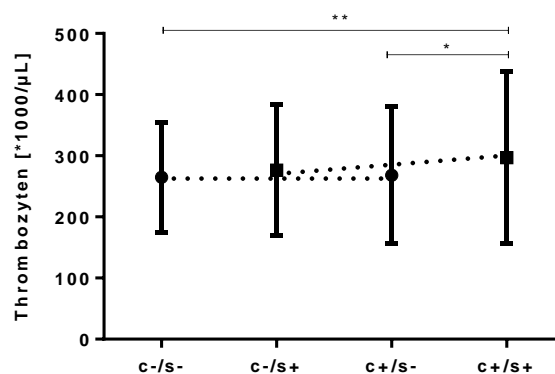


Abbildung 31: Thrombozytenwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).

N(c-/s-) = 429; N(c-/s+) = 308; N(c+/s-) = 212; N(c+/s+) = 176

Während die Thrombozytenwerte von Nichtrauchern ohne zu Nichtrauchern mit Komplikation nahezu gleichbleibend waren, zeigten sich die Werte von Rauchern ohne zu Rauchern mit Komplikation deutlich erhöht. Von $M(c-/s+) = 276,46 \cdot 1000/\mu\text{l}$ stieg der Mittelwert der präoperativ gemessenen Thrombozytenzahlen auf $M(c+/s+) = 296,69 \cdot 1000/\mu\text{l}$ an. Signifikant höher war der Mittelwert der Raucher mit Komplikation bezugnehmend auf Nichtraucher mit Komplikation ($F(3,1121) = 3,905$; $p = 0,0086$ (sig.)).

Die nachfolgende Abbildung 32 stellt vergleichend die Thrombozytenwerte von Patienten unter 50, 50 bis 74 und größer gleich 75 Jahren ohne und mit Komplikation dar. Mit zunehmendem Alter sank die Zahl der Thrombozyten im Blutbild ab. Patienten mit Komplikation hatten aber stets höhere Werte als Patienten ohne Komplikation. Dies gilt für alle drei dargestellten Altersgruppen, wobei der Unterschied bei den jüngsten Patienten am größten war. Der Mittelwert der unter 50-jährigen Patienten mit eingetretener Komplikation lag mit $M = 317,88 \cdot 1000/\mu\text{l}$ präoperativ deutlich über dem der Patienten ohne Komplikation ($M = 269,58 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Die *one-way-ANOVA* Analyse lieferte folgende Ergebnisse: $F(5,1119) = 2,635$ bei $p = 0,0223$ (sig.). Während bei nur 7,8 % der unter 50-jährigen Patienten ohne Komplikation der Thrombozytenwert oberhalb des Referenzbereiches von $400 \cdot 1000/\mu\text{l}$ lag, war er bei Patienten mit Komplikation desselben Alters sogar bei 13,9 % zu hoch [113].

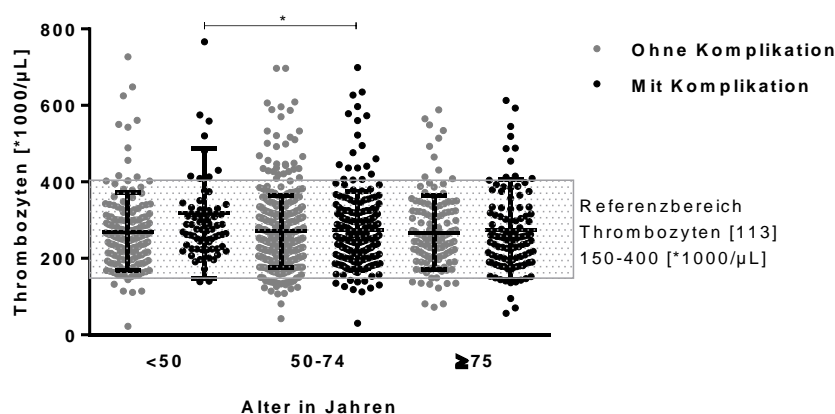


Abbildung 32: Thrombozytenwerte im Altersvergleich.

$N(<50 \text{ c-}) = 192$; $N(<50 \text{ c+}) = 72$; $N(50-74 \text{ c-}) = 413$; $N(50-74 \text{ c+}) = 209$; $N(\geq 75 \text{ c-}) = 132$;
 $N(\geq 75 \text{ c+}) = 107$

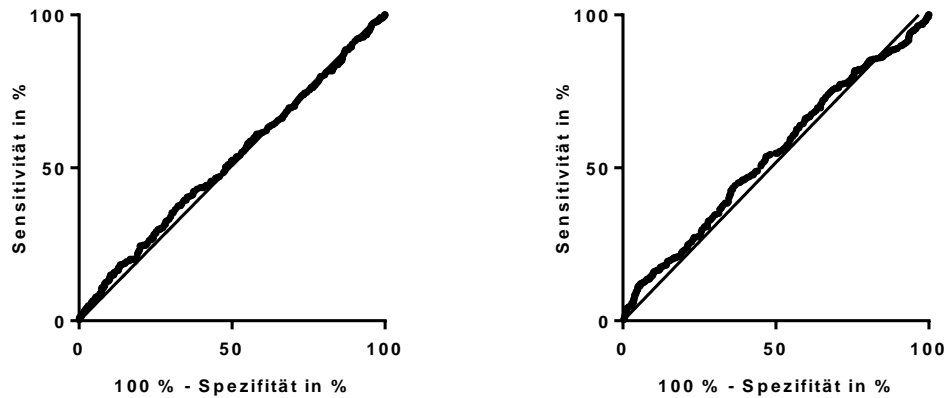


Abbildung 33: ROC curve Thrombozyten.

$N(c-) = 737$; $N(c+) = 388$; $N(s-) = 641$; $N(s+) = 484$

Während die Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse von Patienten ohne und mit Komplikation in Bezug auf den Thrombozytenwert keinen signifikanten Unterschied lieferte, ergab sich ein signifikanter Unterschied zwischen Nichtrauchern und Rauchern mit einer *area under the curve* von 0,5407, einem Standardfehler von 0,01739 und einem 95 % Konfidenzintervall von 0,5066 bis 0,5748 bei $p = 0,01919$ (sig.).

5.3.6 Leukozyten

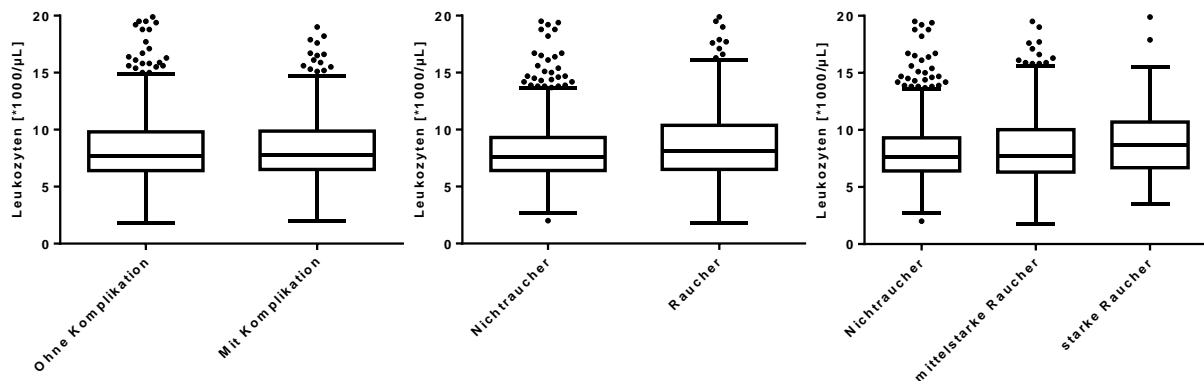


Abbildung 34: Leukozytenwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).

N(Ohne Komplikation) = 737; N(Mit Komplikation) = 388; N(Nichtraucher) = 641; N(Raucher) = 484;

N(mittelstarke Raucher) = 286; N(starke Raucher) = 198

Im Blutbild bei stationärer Aufnahme zeigte sich ein leicht erhöhter Median der Leukozyten bei Patienten mit Komplikation (med = 7,75 *1000/µl) im Vergleich zu Patienten ohne Komplikation (med = 7,7 *1000/µl). Ein deutlich höherer Wert zeigte sich bei starken Rauchern mit med = 8,65 *1000/µl in Referenz zu Nichtrauchern mit med = 7,6 *1000/µl.

Um aufzuzeigen woran Raucher, die später Komplikationen entwickelten, möglicherweise schon frühzeitig zu erkennen sind, wurde folgender Vergleich in Abbildung 35 angestellt. Hierbei zeigte sich, dass Raucher, die postoperativ Komplikationen entwickelten, präoperativ häufig einen erhöhten Wert an Leukozyten im Blutbild aufwiesen. Mit $M = 10,12$ *1000/µl lag der Mittelwert in der Gruppe Raucher mit Komplikation sogar etwas über der oberen Grenze des Referenzbereiches [113]. Raucher ohne Komplikation hatten hingegen im Durchschnitt einen Leukozytenwert von $M = 9,45$ *1000/µl und lagen damit zwar im oberen Bereich, aber dennoch innerhalb des gültigen Referenzbereiches [113]. Invers dazu verhielten sich die Leukozytenwerte bei Nichtrauchern, denn hier war der Leukozytenmittelwert mit $M = 8,14$ *1000/µl bei Patienten mit Komplikation niedriger als bei Patienten ohne Komplikation ($M = 8,86$ *1000/µl).

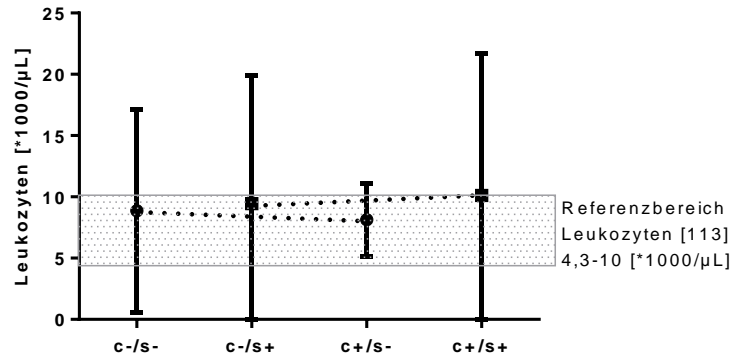


Abbildung 35: Leukozytenwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).

$N(c-/s-) = 429$; $N(c-/s+) = 308$; $N(c+/s-) = 212$; $N(c+/s+) = 176$

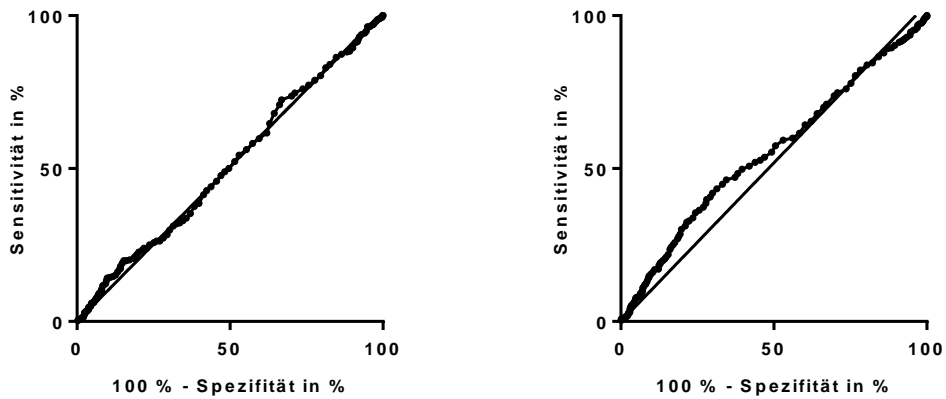


Abbildung 36: ROC curve Leukozyten.

$N(c-) = 737$; $N(c+) = 388$; $N(s-) = 641$; $N(s+) = 484$

Ein signifikanter Unterschied in der Analyse der Sensitivität und Spezifität zeigte sich hier nur im rechten Diagramm der Abbildung, das heißt zwischen Nichtrauchern und Rauchern. Bei dieser *ROC curve* ergab sich eine *area under the curve* von 0,5527 bei einem Standardfehler von 0,01746, einem 95 % Konfidenzintervall von 0,5185 bis 0,5869 bei $p = 0,002459$ (sig.).

5.3.7 Neutrophile Granulozyten

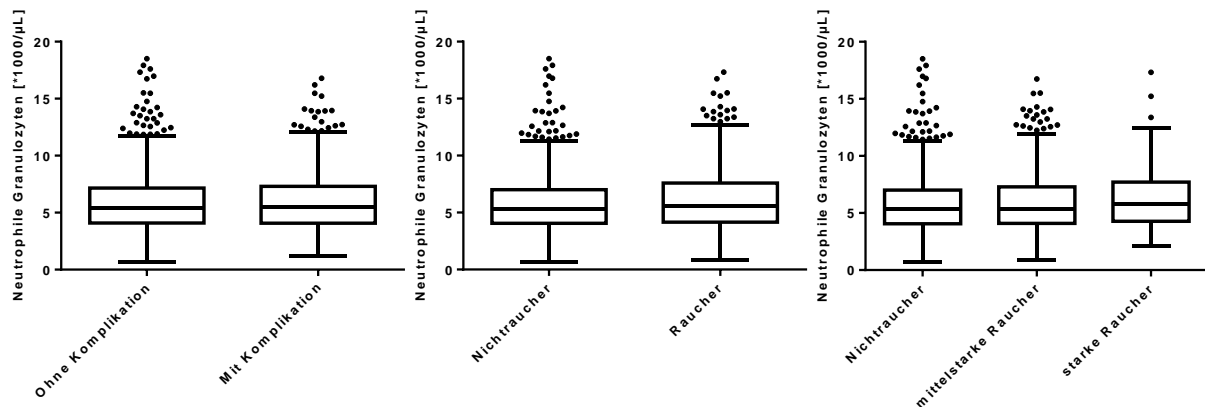


Abbildung 37: Neutrophile Granulozytenwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).

N(Ohne Komplikation) = 737; N(Mit Komplikation) = 388; N(Nichtraucher) = 641; N(Raucher) = 484;

N(mittelstarke Raucher) = 286; N(starke Raucher) = 198

Die Anzahl neutrophiler Granulozyten war bei Patienten mit Komplikation, sowie bei Rauchern im Durchschnitt höher als bei Patienten ohne Komplikation beziehungsweise Nichtrauchern. Denn der Median in der Patientengruppe mit Komplikation lag mit $\text{med} = 5,49 \cdot 1000/\mu\text{l}$ etwas über dem Median der Patienten ohne Komplikation mit $\text{med} = 5,38 \cdot 1000/\mu\text{l}$. Dieselbe Tendenz zeigte sich bei Rauchern mit $\text{med} = 5,56 \cdot 1000/\mu\text{l}$ im Vergleich zu Nichtrauchern ($\text{med} = 5,35 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Am größten war der Median der neutrophilen Granulozyten bei starken Rauchern mit $\text{med} = 5,79 \cdot 1000/\mu\text{l}$.

Mit Hilfe des darauf folgenden Diagramms konnte außerdem gezeigt werden, dass scheinbar eine Korrelation zwischen erhöhten Werten an neutrophilen Granulozyten und postoperativen Komplikationen besteht, denn es zeigte sich ein deutlich höherer Wert bei Rauchern mit Komplikation nach der Operation in Referenz zur Rauchergruppe ohne Komplikation. Mit $M = 6,42 \cdot 1000/\mu\text{l}$ lag der Mittelwert der neutrophilen Granulozyten in der Gruppe Raucher mit Komplikation nicht nur höher als der Mittelwert der Gruppe der Raucher ohne Komplikation ($M = 6,02 \cdot 1000/\mu\text{l}$), sondern damit sogar über der oberen Grenze des Referenzbereiches [113]. Nichtraucher hingegen wiesen etwas geringere präoperative Mittelwerte an neutrophilen Granulozyten auf ($M(c-/s-) = 5,92 \cdot 1000/\mu\text{l}$; $M(c+/s-) = 5,97 \cdot 1000/\mu\text{l}$).

Beim Vergleich von Patienten mit 0 py mit starken Rauchern fielen dieselben Tendenzen auf, jedoch lag der Mittelwert der Rauchergruppe mit Komplikation mit $M = 6,50 \cdot 1000/\mu\text{L}$ noch höher als im allgemeinen Nichtraucher/Raucher-Vergleich.

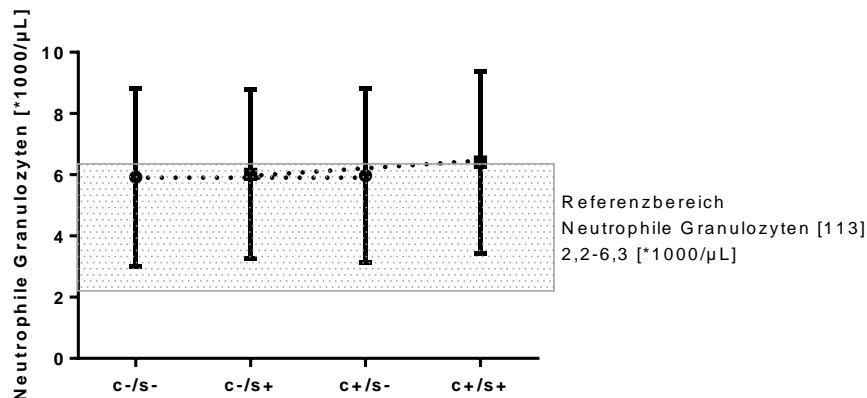


Abbildung 38: Neutrophile Granulozytenwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).

$N(c-/s-) = 429$; $N(c-/s+) = 308$; $N(c+/s-) = 212$; $N(c+/s+) = 176$

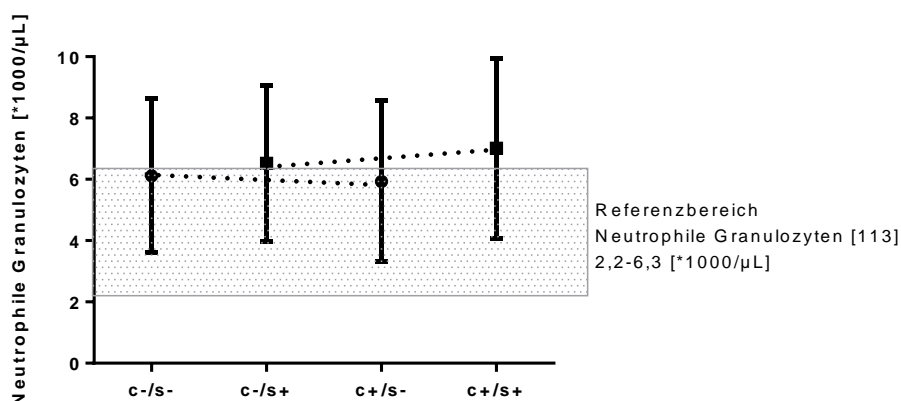


Abbildung 39: Neutrophile Granulozytenwerte bei Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren.

$N(c-/s-) = 104$; $N(c-/s+) = 28$; $N(c+/s-) = 81$; $N(c+/s+) = 26$

Da ein kontinuierlich, mit zunehmendem Alter der Patienten, ansteigender präoperativer Mittelwert an neutrophilen Granulozyten auffällig war, wurde in Abbildung 39 nur auf Patienten eingegangen, die älter als oder gleich 75 Jahre alt waren, also diejenigen Patienten, bei denen statistisch gesehen am häufigsten Komplikationen eintreten. Hierbei zeigte sich bei Nichtrauchern ein, wie auch in den vorherigen Abbildungen dargestellter, niedrigerer Mittelwert an neutrophilen Granulozyten in Referenz zur Rauchergruppe. Der Mittelwert in der Nichtrauchergruppe mit Komplikation war sogar etwas geringer als bei nichtrauchenden Patienten ohne Komplikation. Die Mittelwerte der Rauchergruppe

lagen beide mit $M(c-/s+) = 6,52 \cdot 1000/\mu\text{l}$ und $M(c+/s+) = 7,01 \cdot 1000/\mu\text{l}$ über der oberen Grenze des Referenzbereiches [113]. Das Blutbild bei stationärer Aufnahme zeigte somit auch hier, dass der Mittelwert der neutrophilen Granulozyten bei Rauchern mit Komplikation am weitesten außerhalb des Referenzbereiches zu liegen kam [113]. Als weitere Risikokonstellation könnten somit rauchende beziehungsweise ältere Patienten mit erhöhten Zahlen an neutrophilen Granulozyten im präoperativen Blutbild gelten.

5.3.8 Lymphozyten

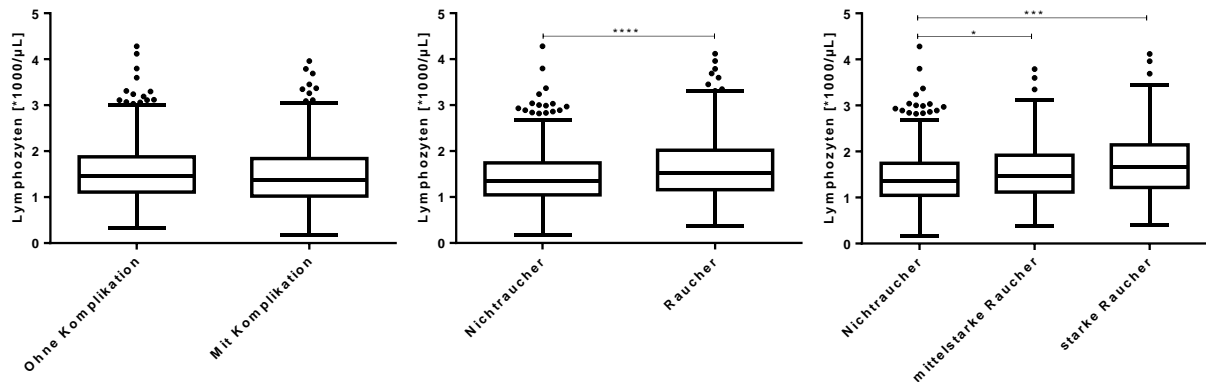


Abbildung 40: Lymphozytenwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).

N(Ohne Komplikation) = 737; N(Mit Komplikation) = 388; N(Nichtraucher) = 641; N(Raucher) = 484;
 N(mittelstarke Raucher) = 286; N(starke Raucher) = 198

Mit einem Median von $med = 1,45 \cdot 1000/\mu\text{L}$ war die Anzahl der im präoperativen Blutbild vorhandenen Lymphozyten bei Patienten ohne Komplikation größer als bei Patienten, bei denen eine Komplikation eintrat ($med = 1,38 \cdot 1000/\mu\text{L}$). Raucher wiesen in der gegebenen Patientenpopulation mit $med = 1,52 \cdot 1000/\mu\text{L}$ einen signifikant höheren Median an Lymphozyten im Vergleich zu Nichtrauchern mit $med = 1,36 \cdot 1000/\mu\text{L}$ auf ($t(df:483) = 4,314$; $p < 0,0001$ (sig.)). Im rechten Diagramm der Abbildung war ein kontinuierlicher, signifikanter Anstieg des Medians an präoperativ vorhandenen Lymphozyten von Nichtrauchern ($med = 1,36 \cdot 1000/\mu\text{L}$) über mittelstarke ($med = 1,47 \cdot 1000/\mu\text{L}$) zu starken Rauchern ($med = 1,66 \cdot 1000/\mu\text{L}$) zu verzeichnen ($F(2,1122) = 9,017$; $p = 0,0001$ (sig.)).

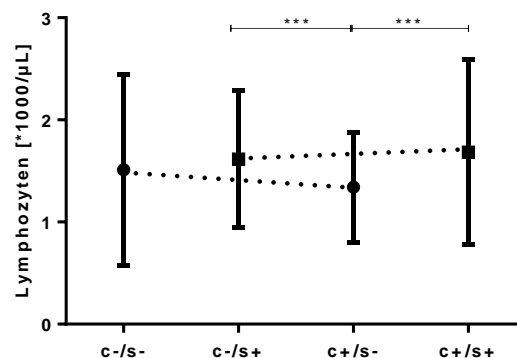


Abbildung 41: Lymphozytenwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).

N(c-/s-) = 429; N(c-/s+) = 308; N(c+/s-) = 212; N(c+/s+) = 176

Auch hier lagen, wie in der vorherigen Abbildung bereits gezeigt werden konnte, die durchschnittlichen Lymphozytenwerte der Raucher über denen der Nichtraucher. Bezogen auf diesen Blutwert wies die Gruppe Nichtraucher ohne Komplikation mit $M = 1,51 \cdot 1000/\mu\text{l}$ einen etwas höheren präoperativ gemessenen Mittelwert im Vergleich zur Gruppe Nichtraucher mit Komplikation mit $M = 1,34 \cdot 1000/\mu\text{l}$ auf. Bei Rauchern war die Tendenz mit $M = 1,62 \cdot 1000/\mu\text{l}$ bei Patienten ohne Komplikation zu $M = 1,69 \cdot 1000/\mu\text{l}$ bei Patienten mit Komplikation genau invers. Die *one-way-ANOVA* Analyse lieferte bei diesem Vergleich ein signifikantes Ergebnis mit $p < 0,0001$ bei $F(3,1121) = 7,426$.

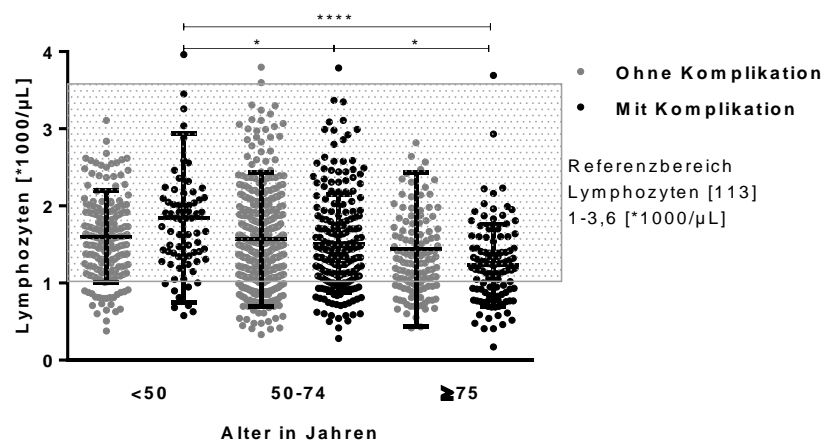


Abbildung 42: Lymphozytenwerte im Altersvergleich.

$N(<50 \text{ c-}) = 192$; $N(<50 \text{ c+}) = 72$; $N(50-74 \text{ c-}) = 413$; $N(50-74 \text{ c+}) = 209$; $N(\geq 75 \text{ c-}) = 132$;
 $N(\geq 75 \text{ c+}) = 107$

Im fortgeschrittenen Alter nahm die Anzahl der Lymphozyten im Blutbild der Patienten, ob mit oder ohne im Verlauf auftretende Komplikationen, stark ab. Während unter 50-jährige im Mittel noch $1,67 \cdot 1000/\mu\text{l}$ Lymphozyten aufwiesen, waren es bei Patienten mit größer gleich 75 Jahren lediglich noch $1,35 \cdot 1000/\mu\text{l}$ Lymphozyten. Patienten mit Komplikation hatten, mit Ausnahme der Gruppe der jüngsten Patienten, niedrigere Lymphozytenausgangswerte in Referenz zu Patienten ohne Komplikation. In der Altersgruppe der 50- bis 74-jährigen lag der Lymphozytenmittelwert bei Patienten ohne Komplikation mit $M = 1,57 \cdot 1000/\mu\text{l}$ etwas höher als der Mittelwert der Gruppe mit Komplikation ($M = 1,51 \cdot 1000/\mu\text{l}$). Größer war hingegen der Unterschied in der Gruppe der ältesten Patienten mit $M = 1,44 \cdot 1000/\mu\text{l}$ bei Patienten ohne zu $M = 1,23 \cdot 1000/\mu\text{l}$ bei Patienten mit später eintretender Komplikation, wobei der zuletzt aufgeführte Mittelwert bereits an der unteren Grenze

des Referenzbereiches zu liegen kam [113]. Die präoperativen Lymphozytenwerte in der Patientenpopulation mit Komplikation unterschieden sich in den drei verschiedenen Altersgruppen signifikant ($F(5,1119) = 6,123$; $p < 0,0001$ (sig.)).

35,5 % der älter als oder gleich 75 Jahre alten Patienten mit Komplikation wiesen vor der Operation Lymphozytenwerte auf, die kleiner als $1,0 \cdot 1000/\mu\text{l}$ waren und damit unter dem Referenzbereich lagen [113]. Bei den Patienten ohne Komplikation derselben Altersgruppe waren es nur 26,5 % mit verringerten Lymphozytenwerten.

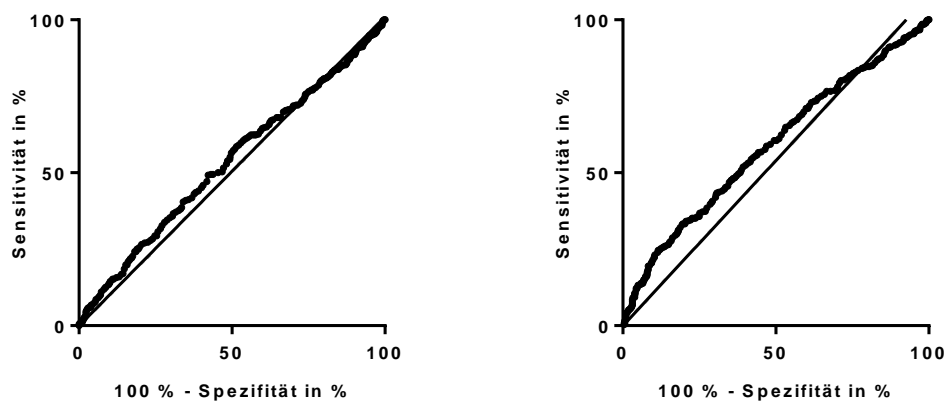


Abbildung 43: ROC curve Lymphozyten.

$N(c-) = 737$; $N(c+) = 388$; $N(s-) = 641$; $N(s+) = 484$

Die Sensitivitäts- und Spezifitätsanalyse der Lymphozytenwerte im Vergleich von Patienten ohne und mit auftretender Komplikation ergab keine signifikanten Werte. Im Gegensatz dazu war die Analyse der Lymphozytenwerte von Nichtrauchern und Rauchern signifikant mit einer *area under the curve* von 0,5866 bei einem Standardfehler von 0,01723 und einem 95 % Konfidenzintervall von 0,5528 bis 0,6204 bei $p < 0,0001$ (sig.).

5.3.9 Mehrfachvergleiche

Um feststellen zu können ob sich die, im Vorherigen bereits als risikobehaftet identifizierte Blutwerte, nicht nur einzeln, sondern auch im Vergleich mit anderen dieser Immunzellmarker bereits präoperativ und gehäuft bei nach der Operation eintretenden Komplikationen verändert zeigten, wurden folgende Diagramme erstellt. Hier wurde der Fokus auf Patienten im fortgeschrittenen Alter gelegt, da im obigen Ergebnisteil bereits gezeigt werden konnte, dass es bei Patienten im Alter von größer gleich 75 Jahren häufig zu Blutbildveränderungen kam, diese Blutwerte auch häufig außerhalb des gültigen Referenzbereiches lagen und sie die höchste Rate an Komplikationen nach einer Operation aufwiesen [113]. Wie in Abbildung 44 gezeigt, wiesen weibliche Patienten im Alter von größer gleich 75 Jahren mit postoperativer Komplikation zu 20,83 % präoperativ sowohl einen Hämoglobin-, als auch einen Lymphozytenwert auf, der unterhalb des Referenzbereiches lag [113]. In der Population ohne Komplikation lagen nur 8,54 % der Werte im linken unteren Quadranten des Diagramms. Bei männlichen Patienten konnte ein Shift nach links in Richtung niedrigerer Hämoglobinwerte bei Patienten mit Komplikation festgestellt werden, aber keine Tendenz zu ebenfalls niedrigen Werten an Lymphozyten.

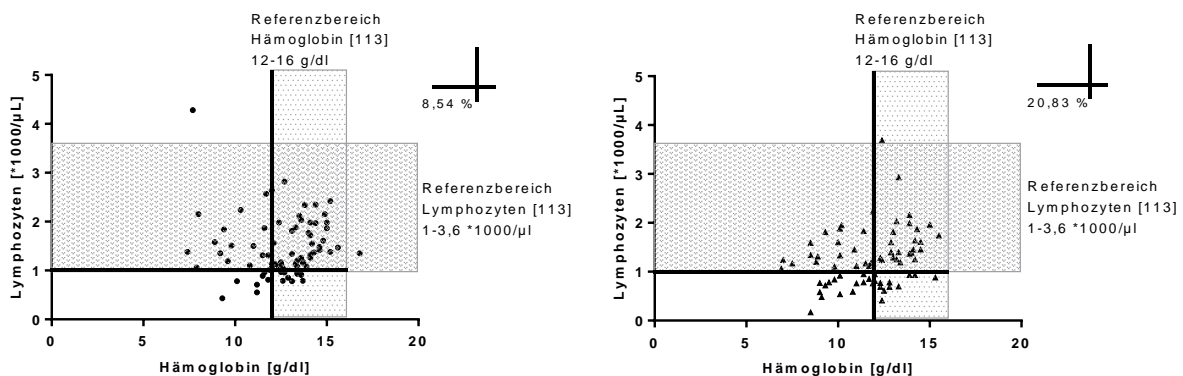


Abbildung 44: Vergleich zwischen Lymphozyten- und Hämoglobinwerten bei ≥ 75 -jährigen weiblichen Patienten ohne und mit Komplikation.

Im linken Diagramm der Abbildung wurde die Anzahl an Lymphozyten im präoperativen Blutbild weiblicher Patienten größer gleich 75 Jahre ohne Komplikation (c-) ins Verhältnis zu den jeweiligen Hämoglobinwerten gesetzt. Das rechte Diagramm zeigt denselben Sachverhalt bei weiblichen Patienten mit auftretender Komplikation (c+), wobei mit Hilfe von Punkten die gemessenen Werte von Patienten ohne Komplikation, in Form von Dreiecken die Werte von Patienten mit Komplikation eingezeichnet wurden. Mit Hilfe der gepunkteten Rechteckflächen wurde der Referenzbereich des jeweiligen Blutwerts eingezeichnet [113]. Die Piktogramme in der rechten oberen Ecke der einzelnen Diagramme veranschaulichen, wie groß der Anteil der Patienten in einem Bereich der in vier Quadranten unterteilten Abbildung war. Dies gilt auch für die folgenden Abbildungen, die im selben Stil konzipiert sind.

$N(c-) = 82$; $N(c+) = 72$

Auch im folgenden Diagramm war eine Verschiebung der Werte von Patienten ohne zu mit Komplikation nach links unten, das heißt in den Bereich unterhalb der Referenzbereiche für Lymphozyten und Erythrozyten, erkennbar [113]. Während bei 10,98 % der Patientinnen des beschriebenen Patientenkollektivs ohne Komplikation zu geringe Zahlen an Lymphozyten und Erythrozyten im Blutbild bei Klinikeintritt vorhanden waren, waren es bei Patientinnen mit Komplikation bereits 29,17 %.

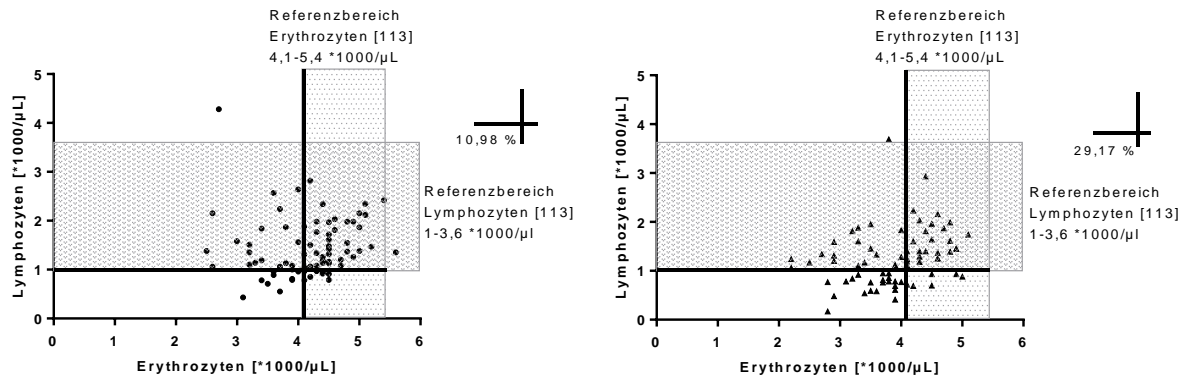


Abbildung 45: Vergleich zwischen Lymphozyten- und Erythrozytenwerten bei ≥ 75 -jährigen weiblichen Patienten ohne und mit Komplikation.

$N(c-) = 82$; $N(c+) = 72$

In der in Abbildung 46 angegebenen Altersgruppe kamen 25,61 % der Werte weiblicher Patienten ohne postoperative Probleme im linken unteren Quadranten zu liegen. Mit 43,06 % konnten deutlich häufiger Blutwerte unterhalb des für Erythrozyten und Hämoglobin angegebenen Referenzbereiches im präoperativ abgenommenen Blutbild bei Patientinnen mit später aufgetretener Komplikation verzeichnet werden [113]. Im Vergleich dazu war der Unterschied bei den männlichen Patienten von 62 % ohne und 68,57 % mit Komplikation deutlich geringer.

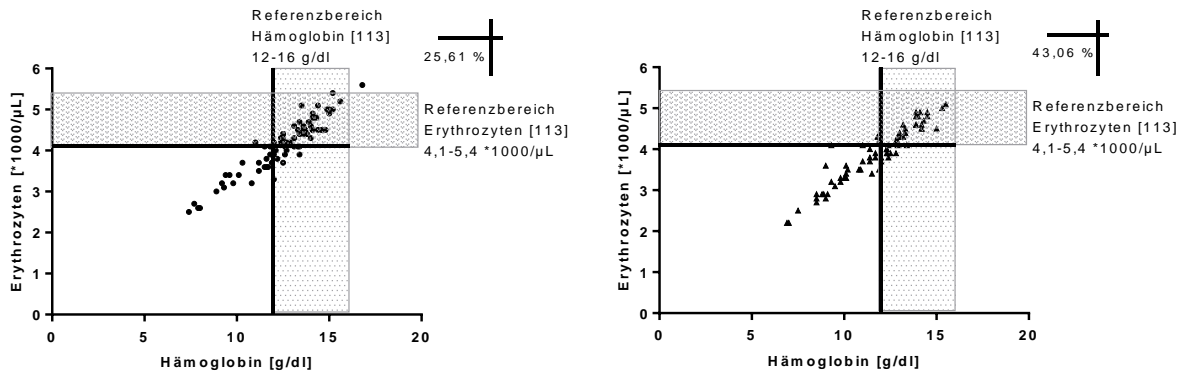


Abbildung 46: Vergleich zwischen Erythrozyten- und Hämoglobinwerten bei ≥ 75 -jährigen weiblichen Patienten ohne und mit Komplikation.

$N(c^-) = 82$; $N(c^+) = 72$

Wie im Piktogramm der Abbildung 47 eingezeichnet, befanden sich 48,61 % der Hämoglobin- und Hämatokritwerte weiblicher Patienten mit Komplikation im Alter von größer gleich 75 Jahren im linken unteren Quadranten, das heißt unterhalb des Referenzbereiches für beide Werte, während das nur bei 29,27 % der vor der Operation gemessenen Werte bei Patientinnen ohne Komplikation derselben Altersgruppe der Fall war [113]. Bei männlichen Probanden der Studie war in diesem Mehrfachvergleich auch ein deutlicher Unterschied zwischen Patienten älter als oder gleich 75 Jahren ohne und mit Komplikation zu verzeichnen. Ohne im Nachfolgenden eintretende Komplikation waren in dieser Gruppe präoperativ 54 % des Hämoglobin- und Hämatokritwerts zu gering. Männliche Patienten mit Komplikation hatten zu 65,71 % sowohl einen Hämoglobinwert, als auch einen Hämatokritwert unterhalb des Referenzbereiches [113].

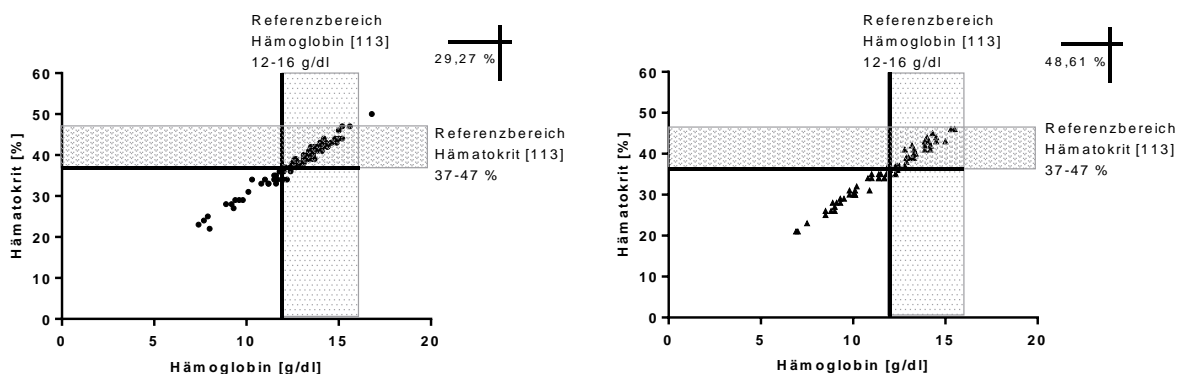


Abbildung 47: Vergleich zwischen Hämatokrit- und Hämoglobinwerten bei ≥ 75 -jährigen weiblichen Patienten ohne und mit Komplikation.

$N(c^-) = 82$; $N(c^+) = 72$

5.3.10 NRS (*Nutritional Risk Screening*) Score

Da Malnutrition vor allem mit zunehmendem Alter der Patienten ein immer größer werdendes Problem darstellt, beziehen sich die aufgeführten Statistiken besonders auf Patienten im Alter von über oder gleich 75 Jahren. Dabei wurde der NRS Score mit diversen anderen, davor bereits als risikoreich identifizierten Blutparametern verglichen, um eine mögliche Korrelation und Risikokonstellation aufzeigen zu können.

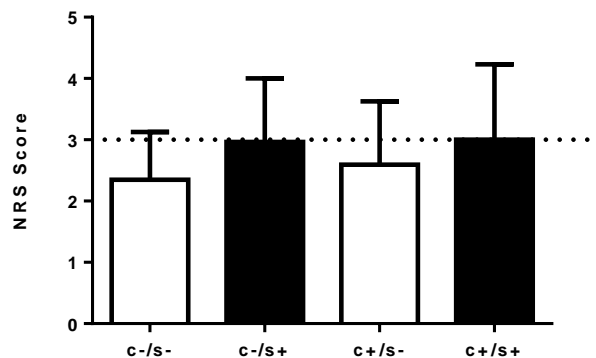


Abbildung 48: NRS von Patienten im Alter von ≥ 75 Jahren.

Diese Abbildung zeigt innerhalb der Gruppe der größer gleich 75-jährigen Patienten den Vergleich des NRS zwischen Nichtrauchern ohne und mit Komplikation in der Farbe Weiß dargestellt, sowie zwischen Rauchern ohne und mit Komplikation in Schwarz dargestellt auf. Die gestrichelte Linie bei NRS gleich 3 grenzt den Risikobereich ab.

$N(c-/s-) = 103$; $N(c-/s+) = 28$; $N(c+/s-) = 81$; $N(c+/s+) = 26$

Der durchschnittliche NRS Score der rauchenden Patienten der in Abbildung 48 angegebenen Altersgruppe lag mit $M(c-/s+) = 2,96$ sowie mit $M(c+/s+) = 3,00$ deutlich höher als der NRS der Nichtrauchergruppe. In der Gruppe der Raucher mit Komplikation reichte der durchschnittliche NRS Score bereits an den Risikobereich heran.

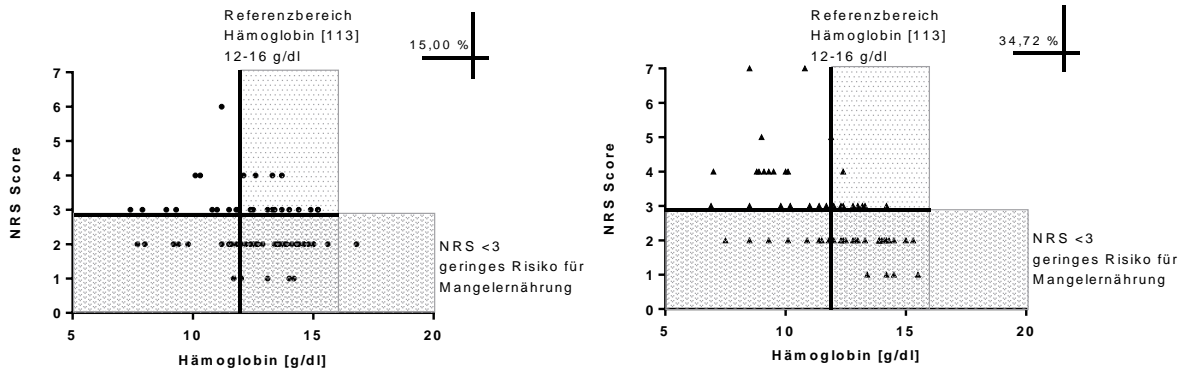


Abbildung 49: NRS Score im Verhältnis zu den Hämoglobinwerten weiblicher Patienten ≥ 75 Jahre ohne und mit Komplikation.

$N(c^-) = 82$; $N(c^+) = 72$

Eine deutliche Linksverschiebung hin zu einem höheren NRS Score bei geringeren Hämoglobinwerten ließ sich in dieser Abbildung erkennen. Während bei weiblichen Patienten ohne Komplikation noch 48,75 % der Werte im Normbereich lagen, das heißt einen Hämoglobinwert zwischen 12 und 16 g/dl und einen NRS Score kleiner 3 aufwiesen, waren es bei den Patientinnen mit auftretender Komplikation nur noch 36,11 %. Mit 34,72 % lagen von den Patientinnen mit Komplikation mehr als doppelt so viele im Risikobereich, das heißt sie wiesen einen zu niedrigen Hämoglobinwert, sowie erhöhten NRS auf, im Vergleich zu nur 15 % bei Patientinnen ohne postoperative Komplikation. In der Patientengruppe ohne Komplikation hatten 37,50 % der Frauen mit einem NRS größer 3 ein hohes Risiko für Mangelernährung bei Aufnahme ins Krankenhaus. Bei den Patientinnen mit Komplikation waren es bereits 50 % mit erhöhtem Mangelernährungsrisiko.

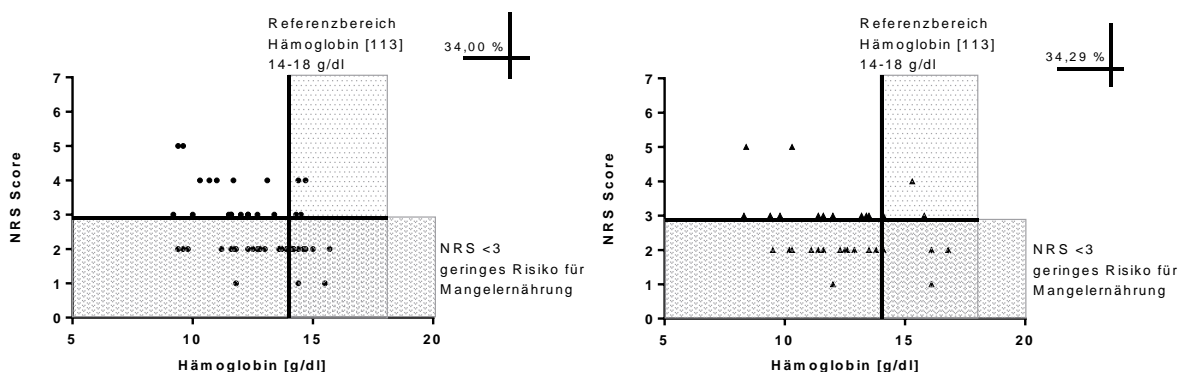


Abbildung 50: NRS Score im Verhältnis zu den Hämoglobinwerten männlicher Patienten ≥ 75 Jahre ohne und mit Komplikation.

$N(c^-) = 50$; $N(c^+) = 35$

Bei den männlichen Patienten konnte nur eine leichte Linksverschiebung der Werte von Patienten ohne zu Patienten mit Komplikation festgestellt werden, da männliche Patienten größer gleich 75 Jahre wie bereits im Ergebnisteil unter dem Punkt Hämoglobin erwähnt, unabhängig davon, ob Komplikationen auftraten oder nicht, häufig zu niedrige präoperative Hämoglobinwerte aufwiesen. Zahlenmäßig bedeutet dies, dass 36 % der Patienten ohne Komplikation einen Hämoglobinwert unterhalb des Referenzbereiches aufwiesen, der NRS allerdings bei diesen Patienten mit kleiner 3 im Normbereich lag [113]. Bei 34 % der Patienten ohne Komplikation lagen sowohl NRS, als auch Hämoglobinwert im Risikobereich. Patienten mit auftretender Komplikation hatten zu 45,71 % einen Hämoglobinwert unterhalb des Referenzbereiches mit normwertigem NRS und zu 34,29 % einen zu niedrigen Hämoglobinwert bei gleichzeitig erhöhtem NRS Score [113]. Insgesamt heißt dies, dass männliche Patienten mit später auftretender Komplikation präoperativ niedrigere Hämoglobinwerte als Patienten ohne Komplikation aufwiesen. Eine gleichzeitige Häufung von erhöhten NRS Werten bei männlichen Patienten mit Komplikation konnte nicht festgestellt werden.

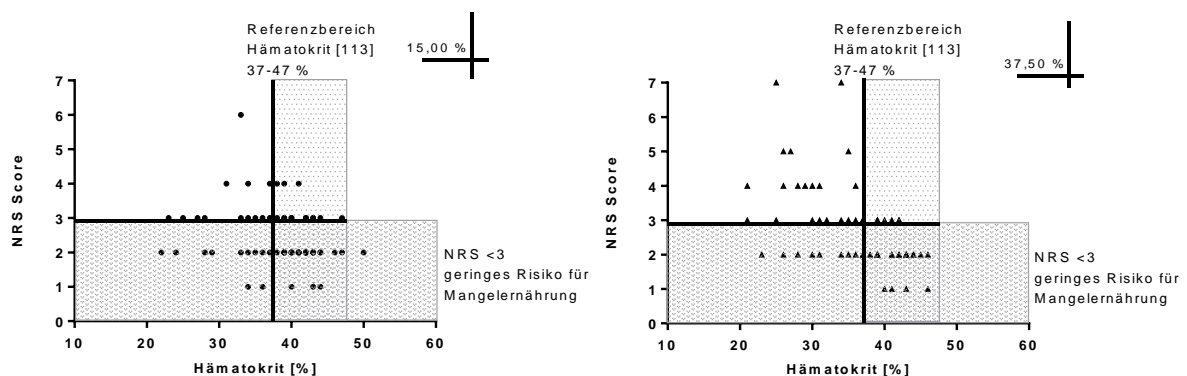


Abbildung 51: NRS Score im Verhältnis zu den Hämatokritwerten weiblicher Patienten ≥ 75 Jahre ohne und mit Komplikation.

$N(c-) = 82$; $N(c+) = 72$

Während 42,50 % der Patientinnen ohne Komplikation einen normalen Hämatokritwert und NRS Score aufwiesen, lagen die Werte von 15 % der Patientinnen im Bereich mit vermindertem Hämatokritwert beziehungsweise erhöhtem NRS. Bei weiblichen Patienten mit Komplikation lagen nur 31,94 % im rechten unteren Quadranten mit normwertigem Hämatokritwert und NRS Score. Allerdings befanden sich in dieser Analyse bereits 37,50 % der Patientinnen im Risikobereich.

Bei männlichen Patienten konnte bezugnehmend auf den Hämatokritwert, wie auch beim Hämoglobinwert, nur eine Verlagerung hin zu niedrigen Hämatokritwerten von Patienten ohne zu Patienten mit Komplikation und kaum eine Veränderung im Bereich des NRS Score gezeigt werden.

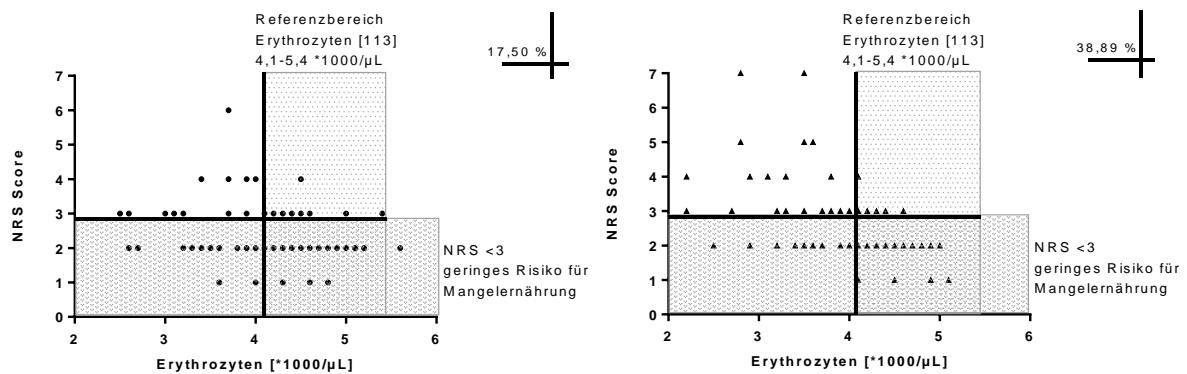


Abbildung 52: NRS Score im Verhältnis zu den Erythrozytenwerten weiblicher Patienten ≥ 75 Jahre ohne und mit Komplikation.

$N(c^-) = 82$; $N(c^+) = 72$

Auch bei den Erythrozytenwerten weiblicher Patienten war ein tendenzieller Shift der Werte von Patientinnen ohne zu Patientinnen mit Komplikation in den Diagrammen nach links, speziell sogar nach links oben, erkennbar. Während im Diagramm ohne Komplikation noch 43,75 % der Werte im, für Erythrozyten gültigen Referenzbereich, und niedrigem NRS lagen, sind es im Diagramm mit Komplikation nur noch 33,33 % [113]. 38,89 % der größer gleich 75-jährigen Patientinnen mit Komplikation wiesen einen NRS Score auf, der im Risikobereich für Mangelernährung liegt und gleichzeitig einen Erythrozytenwert, der sich unterhalb des Referenzbereiches befindet [113]. Bei den weiblichen Patienten ohne Komplikation sind es in dieser Gruppe nur 17,50 %.

Bei männlichen Patienten ohne Komplikation lag mit 64 %, im Vergleich zu 71,43 % beim Eintreten einer Komplikation, ein etwas geringerer Anteil der Punkte in den unteren Quadranten und damit im Bereich zu geringer Erythrozytenwerte.

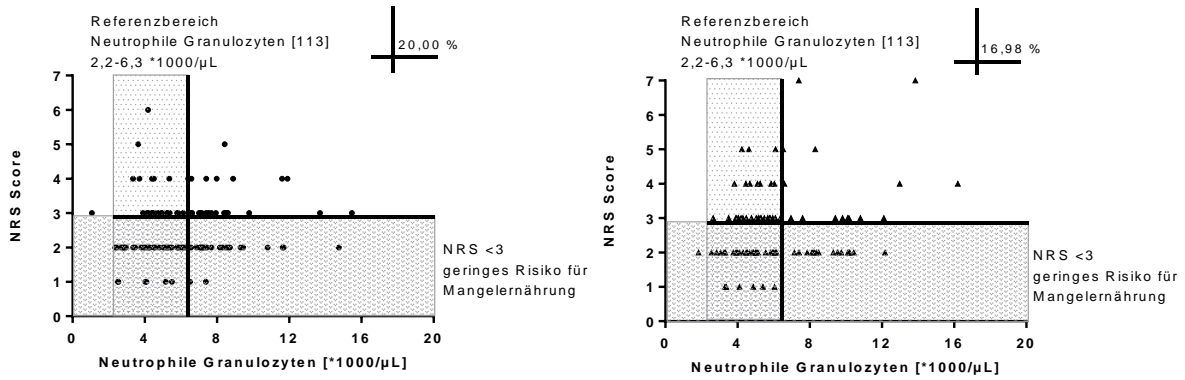


Abbildung 53: NRS Score im Verhältnis zu den Neutrophilen Granulozytenwerten von Patienten ≥ 75 Jahre ohne und mit Komplikation.

$N(c^-) = 132$; $N(c^+) = 107$

Eine Rechtsverschiebung in Richtung höherer Werte an neutrophilen Granulozyten beim Auftreten von Komplikationen konnte mit Hilfe obiger Diagramme nicht gezeigt werden. Jedoch zeigte sich eine Verlagerung in Richtung höherem NRS Score. 30,43 % der Werte von Patienten ohne Komplikation zeigten einen NRS Score größer gleich 3 auf. Bei Patienten mit im Verlauf eintretender Komplikation lagen 48,11 % der Werte in den oberen Quadranten.

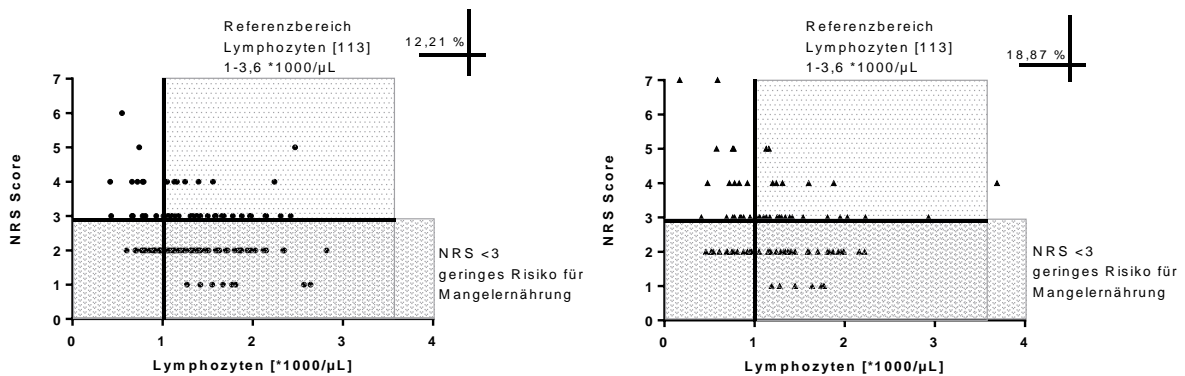


Abbildung 54: NRS Score im Verhältnis zu den Lymphozytenwerten von Patienten ≥ 75 Jahre ohne und mit Komplikation.

$N(c^-) = 132$; $N(c^+) = 107$

Wie in den Vorergebnissen bereits gezeigt, sank die Zahl der Lymphozyten im Blutbild mit fortschreitendem Alter ab. Patienten mit Komplikation zeigten, speziell auf die Gruppe der ältesten Patienten bezogen, im Durchschnitt niedrigere Lymphozytenwerte in Referenz zu Patienten ohne Komplikation. 35,85 % der Patienten mit Komplikation im Vergleich zu 26,71 % der Patienten ohne Komplikation wiesen Lymphozytenwerte auf, die unter der unteren Grenze des für diesen Blutwert

geltenden Referenzbereiches liegen [113]. Während, wie in Abbildung 54 ersichtlich, 12,21 % der Patienten ohne Komplikation zu niedrige Lymphozytenwerte und einen NRS Score im Risikobereich hatten, lagen bereits 18,87 % der Werte von Patienten mit Komplikation in diesem Quadranten.

Im Ergebnisteil aufgeführt wurden die relevanten und teils signifikanten Daten. Fehlende Ergebnisse von ebenfalls im Methodenteil aufgeführten und untersuchten Blutwerten waren entweder nicht signifikant oder erzielten keine relevanten Ergebnisse.

6 Diskussion

Jährlich sterben weltweit etwa 10 Millionen Menschen an Herzerkrankungen und weiteren gesundheitsschädigenden Folgen des Tabakkonsums [116]. Das Bronchialkarzinom ist laut Todesursachenstatistik des Jahres 2015 die vierthäufigste Todesursache in Deutschland [45]. Der wesentliche Risikofaktor für die Entstehung einer bösartigen Neubildung der Bronchien ist in 85 % der Fälle der inhalierte Tabakrauch [46]. Das Rauchen bringt nicht nur kardiorespiratorische Risiken, sondern auch Risiken im unfallchirurgischen Bereich mit sich. Chronischer Zigarettenkonsum kann zu einer verzögerten Knochenheilung, zum gehäuftem Auftreten von Pseudarthrosen sowie zu Wundheilungsstörungen führen [5–7, 9, 28]. Raucher haben somit ein deutlich erhöhtes Risiko, insbesondere nach unfallchirurgischen Eingriffen, Komplikationen zu erleiden als Nichtraucher. Die jährlich anfallenden Kosten für das Gesundheitssystem, die allein durch die Therapie tabakassoziierter Krankheiten entstehen, belaufen sich auf circa 25,4 Milliarden Euro [117]. Obwohl der Tabakkonsum über die vergangenen Jahrzehnte hinweg gesehen rückläufig ist, rauchen aktuell immer noch circa 1,1 Milliarden Menschen der gesamten Weltbevölkerung [116]. Die weltweite Raucherprävalenz hat sich seit 2010 kaum verändert und das Ziel der WHO, die Gesamtzahl der Raucher zu senken, konnte nur unzureichend umgesetzt werden [116]. Auch das in dieser Arbeit verwendete Patientenkollektiv spiegelt diese hohen Zahlen wieder, denn jeder zweite bis dritte Patient gibt in den Befragungen an, Zigaretten zu rauchen. Der Konsum von Zigaretten und die damit verbundenen Komplikationen beziehungsweise deren Auswirkungen werden sowohl heute, als auch in Zukunft, ein wesentlicher Kostenfaktor für das Gesundheitssystem sein [117]. Obwohl die Raucherprävalenz insgesamt etwas rückläufig ist, scheint der Zenit der zu erwartenden Komplikationen beziehungsweise Todesfälle aufgrund der vielen Folgeerkrankungen des Zigarettenkonsums noch nicht erreicht zu sein [54].

Im gesamten württembergischen Raum hat die BG die Funktion einer traumatologischen Schwerpunkt-klinik der Maximalversorgung und gilt gemeinsam mit der Universität Tübingen als überregionales Level 1 Traumazentrum Südwürttembergs. Nicht nur im Bereich Unfall- und Wiederherstellungschirurgie, sondern auch in der Behandlung schwerstverletzter Polytrauma- und Verbrennungspatienten zählt die BG zu den renommiertesten Adressen Deutschlands. Obwohl die Patienten hier eine

optimale und herausragende chirurgische und interdisziplinäre Leistung erhalten, konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass bei 34,49 % der Patienten der Datenbank, die zwischen Juni 2014 und Oktober 2016 stationär aufgenommen und befragt wurden, Komplikationen nach der jeweiligen Intervention auftraten. Da in der Datenerfassung auch „unerwünscht eingetretene Ereignisse“ wie beispielsweise eine nicht behandlungsbedürftige Anämie und schwerwiegende Komplikationen wie zum Beispiel eine Infektion beziehungsweise der Tod des Patienten gleichwertig als Komplikation gewertet wurden, müssen die Komplikationsraten dieser Studie kritisch diskutiert werden. Mit die wichtigste Einschränkung dieser Arbeit ergibt sich somit aus der Klassifikation der Komplikationen. Im Methodenteil wurden Komplikationen als Infektion, Wundheilungsstörung, notwendige Folgeoperationen, Thrombose, Tod und sonstige (mit Angabe der Komplikation) definiert. Insbesondere der Punkt sonstige Komplikation mit Angabe der Komplikation war möglicherweise zu weit gefasst worden und ließ viel Freiraum für „unerwünschte Ereignisse“. Somit konnten Patienten, beispielsweise mit einem postoperativen Abfall des Hämoglobinwertes oder einer Hyperkaliämie, in die Gruppe „mit Komplikation“ geraten, obwohl Anämie und Elektrolytentgleisung nicht zu den im Methodenteil definierten Formen der hier angewendeten Komplikationen zählten. Ein postoperativer Hämoglobinabfall beispielsweise bei Patienten im Fachbereich der Endoprothetik ist aufgrund des Blutverlustes während des großen Eingriffes eine durchaus zu erwartende Operationsfolge und sollte somit hier nur eingeschränkt als Komplikation gezählt werden [118]. Die vorliegende Arbeit hat somit limitierende Faktoren, die bei möglichen Schlussfolgerungen zu bedenken sind. In weitergehenden Studien sollte somit unbedingt die Art der Komplikation miteinbezogen werden und der Punkt sonstige Komplikationen gegebenenfalls nur aus einer Auswahl an weiteren, im vornherein festgelegten, Punkten bestehen. Möglicherweise müssen auch hier explizit für jeden Fachbereich neue Bewertungssysteme eingeführt werden, um das „unerwünschte Ereignis“ besser quantifizieren und eine klare Abgrenzung zur postoperativen Komplikation finden zu können. Auch wenn die Zahl an Komplikationen möglicherweise zu hoch gefasst wurde, sind Komplikationen schwerwiegende Operationsfolgen für jeden einzelnen Patienten. Umso wichtiger ist es, Patienten, die für das Auftreten von Komplikationen prädestiniert sind, früh an spezifischen Markern erkennen zu können, um die Möglichkeit zur rechtzeitigen Intervention und Senkung der Komplikationsraten zu haben.

Ziel dieser Arbeit war es daher, diese und weitere Hochrisikopatienten der Unfallchirurgie frühestmöglich, das heißt am Aufnahmetag oder bereits in der Vorbereitungszeit auf eine geplante Operation, an bestimmten Parametern des präoperativen Blutbildes erkennen zu können. Aufgrund der großen Anzahl an 1125 in die Studie miteinbezogenen Patienten, zeigten sich nahezu alle Daten normalverteilt. Durch routinemäßige Bluttests vor und nach einem operativen Eingriff entfielen für diese Studie nicht nur das zusätzliche Blutabnehmen, sondern die auch damit verbundenen weiteren Kosten für das Klinikum. Ohne zusätzlichen zeitlichen und finanziellen Aufwand können somit Risikopatienten anhand von Befragungen und routinemäßig erhobenen Blutparametern identifiziert und gegebenenfalls vor einem Eingriff bereits behandelt oder zusätzliche Behandlungsstrategien geplant werden. Dies würde nicht nur die Rate an postoperativen Komplikationen und Todesfällen im Krankenhaus reduzieren, sondern auch sehr wahrscheinlich die Kosten für das Gesundheitssystem enorm senken. Welche Rolle beispielsweise die Prämedikation und insbesondere die Polypharmazie vieler älterer Patienten auch im Sinne einer Blutbildveränderung spielen, muss in weitere Studien miteinbezogen und analysiert werden. So ist zum Beispiel aus der Literatur bekannt, dass Diuretika Elektrolytveränderungen im Blut bewirken können und eine präoperative Eisengabe den Hämoglobinwert künstlich erhöhen kann [119, 120].

In der vorliegenden Arbeit wurden nichtinvasive, auf Interviews basierende, Bewertungsinstrumente wie beispielsweise der NRS Score verwendet. Dass die ausschließliche Befragung mit dem klinischen Bild des Patienten korreliert, konnten bereits erste Publikationen des Siegfried Weller Instituts über das Thema Malnutrition zeigen [83]. Auf dieser Grundlage konnten auch die Datensätze für die hier vorliegende Studie in Form einer Patientenbefragung erhoben werden. Als einfach zu handhabendes Werkzeug lassen sich diese Befragungen gut in den klinischen Alltag integrieren. Sie geben dem behandelnden Arzt außerdem die Möglichkeit, frühzeitig unerwünschte Ereignisse oder Komplikationen erkennen und Risikopatienten vor einer Operation unterstützen zu können. Nach einem ersten Screening können dann Biomarker, wie in dieser Arbeit beispielsweise Blutergebnisse, wichtig sein, um zusätzliche Informationen zu erhalten [83].

Der Anteil an Rauchern in dieser Arbeit war mit 43,02 % deutlich höher als der Bundesdurchschnitt mit 23,90 % [12]. Außerdem lag das Durchschnittsalter der

Raucher im Patientenkollektiv, das für diese Arbeit verwendet wurde, etwa 5 Jahre unter dem der Nichtraucher. In der BG werden im Vergleich zu anderen Kliniken sehr viele Arbeitsunfälle behandelt. Diese entstehen häufiger in körperlich schwer arbeitenden Berufen. Tendenziell arbeiten in diesen Branchen mehr Menschen mit niedrigerem Bildungsabschluss und Einkommen, als in anderen Berufen. In dieser Bevölkerungsschicht konnte wissenschaftlich ein höherer Raucheranteil im Vergleich zur Bevölkerung mit höherem Sozialstatus aufgezeigt werden [121]. Dies könnte möglicherweise grundlegend für den im Vergleich zur Gesamtbevölkerung erhöhten prozentualen Anteil an Rauchern unter den Patienten in der BG sein. Außerdem könnte dies ein Hinweis darauf geben, dass Raucher höhere Hospitalisierungsraten aufweisen als Nichtraucher. Eine höhere Inzidenz osteoporotischer Frakturen bei Rauchern und eine möglicherweise erniedrigte Lebenserwartung aufgrund der vielen Folgeerkrankungen des Zigarettenkonsums könnten darüber hinaus zur höheren Hospitalisierungsraten bei Rauchern beitragen [23, 24, 42, 43, 122]. Schulze *et al.* beschreiben, dass nur 58 % der Raucher das 70. Lebensjahr und sogar nur 26 % das 80. Lebensjahr erreichen, im Vergleich zu 81 % beziehungsweise 59 % der Nichtraucher [123]. Laut dem Robert Koch-Institut zählt der Konsum von Zigaretten zu den führenden Ursachen vorzeitiger Sterblichkeit [124].

Im Raucher-Nichtraucher-Vergleich konnte in der vorliegenden Arbeit nur eine um 3,29 % höhere Auftretenswahrscheinlichkeit von postoperativen Komplikationen in der Raucherpopulation im Vergleich zur Nichtrauchergruppe festgestellt werden. Daher muss kritisch diskutiert werden, ob Raucher überhaupt eine Risikopopulation darstellen und ob die Suche nach präklinischen Immunzellmarkern zur Identifikation von Risikopatienten an dieser Stelle sinnvoll ist. Unter Betrachtung der, mit dem Tabakkonsum assoziierten, Spätfolgen und Krankheiten, sowie dem Einfluss von Zigarettenrauch auf die Knochenheilung und seiner immunsuppressiven Wirkung, scheint der Identifizierung weiterer Komplikations-assoziiierter Risikofaktoren bei Rauchern besonderer Stellenwert zuzukommen. Um hierfür gezielte Vorhersagen machen zu können, muss vorrangig eine einheitlich gültige Definition einer Komplikation gefunden werden, sowie das Bewertungssystem für Komplikationen präzisiert werden. Erst hiernach lassen sich weitere, gezielte Aussagen über Art und Schwere der postoperativen Komplikation bei Rauchern im Vergleich zur nichtrauchenden Kontrollpopulation treffen. Außerdem wäre in zukünftigen Studien die Einführung einer Messmethode sinnvoll, um den Nikotinkonsum quantifizieren zu

können, denn starke Raucher hatten in der vorliegenden Arbeit mit 40,40 % im Vergleich zu mittelstarken Rauchern eine deutlich höhere Komplikationsrate. Demnach scheint nicht nur die Tatsache, ob ein Patient Raucher ist oder nicht eine Rolle zu spielen, sondern auch, über welchen Zeitraum er die angegebene Anzahl an Zigaretten konsumiert hat. Zur Quantifizierung des Tabakkonsums kommt beispielsweise der Nachweis von Cotinin, das Abbauprodukt von Nikotin, in Urinproben der Patienten, oder die Einführung einer Kohlenmonoxid-Testung aus der Ausatemluft des Patienten in Frage [125, 126].

In dieser Arbeit war der durchschnittliche Patient etwa 60 Jahre alt. Einige Studien konnten bereits das in diesem und noch höheren Alter häufigere Auftreten von Komplikationen nach einer Operation zeigen [127, 128]. Außerdem weisen ältere Patienten tendenziell schlechtere Prognosen als junge Patienten nach traumatischen Verletzungen auf [129]. In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls gezeigt werden, dass speziell die Gruppe der älter als oder gleich 75-jährigen am häufigsten postoperative Komplikationen entwickelt. Nahezu jeder zweite dieser Altersgruppe entwickelte im Verlauf des stationären Aufenthaltes Komplikationen. Dies könnte zum einen an einer Überproduktion von proinflammatorischen Zytokinen und der dadurch bedingten Immunsuppression bei älteren Patienten liegen, wodurch diese postoperativ anfälliger für bakterielle Infektionen werden [129, 130]. Zum anderen kann in dieser Altersgruppe die Osteoporose für die steigende Zahl an Knochenbrüchen verantwortlich gemacht werden [131]. Nicht nur bei Patienten in fortgeschrittenem Alter, sondern insbesondere auch bei Rauchern ist die Immunsuppression ein wichtiges Thema, denn Nikotin, ein Hauptbestandteil des Zigarettenrauches, gilt als stark immunsupprimierender Stoff [36, 37]. In weiteren Studien konnten bereits die signifikanten Auswirkungen des Tabakkonsums auf die humorale und zelluläre Immunantwort gezeigt werden [34, 35]. Fortgeschrittenes Alter, Nikotinkonsum, Malnutrition und die Postmenopause bei Frauen spielen eine führende Rolle in der Osteoporoseentwicklung und haben damit großen Einfluss auf den Knochenmetabolismus und die damit verbundene Heilung von Frakturen [132, 133]. Altersabhängige Veränderungen auf molekularer und zellulärer Ebene, unter anderem ein Mangel an Signalmolekülen und extrazellulärer Matrix, führen zusätzlich zu einer schlechteren Knochenheilung bei älteren Erwachsenen im Vergleich zu jüngeren [134]. Erhöhter oxidativer Stress in Granulozyten älterer

Patienten kann laut einer Studie von Wang *et al.* ebenfalls hinweisend auf eine verzögerte Heilung von Hüftfrakturen sein [135].

Mit 64,71 % wiesen in dieser Arbeit etwa zwei von drei Patienten einen BMI oberhalb des Referenzbereiches auf und waren somit übergewichtig beziehungsweise adipös [115]. Damit lag der Durchschnitt des ausgewerteten Kollektivs deutlich über dem Bundesdurchschnitt von 48 % im Jahr 2017 [136]. Im Zuge des demographischen Wandels nahm der Anteil adipöser Männer von 1999 bis 2013 um 40 %, der adipöser Frauen um 24,2 % zu [136]. Die vorliegende Arbeit gibt somit Hinweise darauf, dass Übergewichtige möglicherweise häufiger als Normalgewichtige unfallchirurgisch in der BG hospitalisiert wurden. Ein Erklärungsansatz hierfür könnte beispielsweise das raschere Eintreten von Gelenksarthrosen bei adipösen Patienten sein und der bereits in jüngerem Alter notwendige endoprothetische Gelenkersatz. Eine Studie von Azodi *et al.* zeigte, dass Patienten mit einem erhöhten BMI, die eine Totalendoprothese des Hüftgelenkes bekommen, sowohl im Durchschnitt eine signifikant höhere Anzahl an Tagen im Krankenhaus verweilen, als auch häufiger Komplikationen zeigen [137]. Im Gegensatz zur Studie von Azodi *et al.* zeichnete sich in der vorliegenden Arbeit keine höhere Rate an Komplikationen bei übergewichtigen und adipösen Patienten ab. Das Thema BMI wird allerdings in der Literatur kontrovers diskutiert. Im Jahr 2016 wurde eine Studie von dänischen Forschern publiziert, die zeigte, dass Übergewichtige im Vergleich zu schlanken Menschen länger leben und die Mortalität bei einem BMI von 27 kg/m^2 am geringsten ist [138]. In diesem Zusammenhang könnten zukünftige Arbeiten darauf abzielen, zu klären, ob möglicherweise leichtes Übergewicht auch im Rahmen von unfallchirurgischen Ereignissen protektiv sein kann, beziehungsweise ob die Schwere von postoperativen Komplikationen mit der Höhe des BMI korreliert. Aber übergewichtig oder adipös zu sein, ist wiederum auch mit einem erhöhten Risiko für Tabakmissbrauch verbunden, was eine Studie von Carreras-Torres *et al.* aufzeigte [139]. Jeder Anstieg des BMI um $4,6 \text{ kg/m}^2$ war laut dieser Studie mit einem zwischen 18 und 19 % erhöhten Risiko Tabak zu konsumieren verbunden [139].

Es ist bekannt, dass inhalativer Zigarettenrauch Blutbildveränderungen verursachen kann. Mehrere Studien konnten bereits beispielsweise eine Leukozytose bei Rauchern feststellen [68, 72, 73, 140]. In der vorliegenden Arbeit konnten diese bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern tendenziell höheren Leukozytenzahlen

ebenfalls bestätigt werden. Darüber hinaus konnte hier ebenfalls gezeigt werden, dass diese bei Rauchern mit postoperativer Komplikation präoperativ im Vergleich zu Rauchern ohne Komplikation nochmals höher liegen. Der Einfluss des Tabakkonsums auf das Differentialblutbild des Menschen wurde bereits durch Schwartz *et al.* untersucht und zeigte eine mit der Höhe des Konsums an Tabak überproportional ansteigende Neutrophilenzahl [68]. Gegenteilig verhielten sich hingegen in der Studie von Schwartz *et al.* die Zahlen an Lymphozyten und eosinophilen Granulozyten, denn ihre Anzahl verringerte sich mit zunehmendem Zigarettenkonsum [68]. Auch die Auswertung, der für diese Arbeit herangezogenen Patientenpopulation, ergab den höchsten, sogar außerhalb des Referenzbereiches liegenden, präoperativen Mittelwert an neutrophilen Granulozyten bei der Rauchergruppe mit eintretender Komplikation [113]. Insofern konnten auch in dieser Arbeit die Ergebnisse von Schwartz *et al.* bestätigt werden [68]. Neutrophile Granulozyten zählen zur unspezifischen, angeborenen Immunabwehr und sind mit ihren unterschiedlichen Granula zur Erstabwehr gegen Bakterien befähigt [69]. Aus diesem Grund ist dies ein sehr bedeutender Immunzellmarker, da er eine Infektion möglicherweise bereits im Frühstadium detektieren kann. Im Gegensatz zur Studie von Schwartz *et al.* konnte in der vorliegenden Arbeit eine höhere Anzahl an Lymphozyten im Blut rauchender Patienten im Vergleich zu Nichtrauchern festgestellt werden [68]. Ausgehend von der Gruppe Raucher ohne zu Raucher mit Komplikation stieg dieser Blutwert, in der für diese Arbeit verwendeten Patientenpopulation, weiter an. Diese erhöhten Entzündungswerte könnten die häufig bei Rauchern festgestellte chronische Entzündung, insbesondere der Lunge, widerspiegeln [141]. In der vorliegenden Arbeit wies die Gruppe der älter als oder gleich 75-jährigen Patienten mit Komplikation im ersten Labor bei stationärer Aufnahme Lymphozytenzahlen auf, die unterhalb des in der BG für Lymphozyten gültigen Referenzbereiches lagen [113]. Ebenfalls konnte in dieser Arbeit gezeigt werden, dass präoperativ niedrige Lymphozytenzahlen in Kombination mit niedrigen Hämoglobin- beziehungsweise Erythrozytenwerten im Alter möglicherweise mit dem gehäuften Eintreten von Komplikationen korrelieren. Für die Knochenheilung werden unter anderem Makrophagen, B- und T-Lymphozyten benötigt, sodass auch die Lymphopenie im Alter, wie sie in dieser Arbeit mit dem Patientenkollektiv der BG Klinik gezeigt werden konnte, zu einer verzögerten Frakturheilung führen könnte [142].

In dieser Arbeit konnten im Allgemeinen in einem Raucher-Nichtraucher-Vergleich signifikant erhöhte Hämoglobin- und Hämatokritwerte bei Rauchern berechnet werden. Diese zwei präoperativ gemessenen Blutwerte, sowie der Erythrozytenwert waren jedoch bei Patienten mit Komplikation, des hier verwendeten Kollektivs, signifikant niedriger, als bei Patienten ohne Komplikation. Zum einen konnten Chan-Yeung *et al.* ebenfalls zeigen, dass Rauchen sowohl den Hämoglobin-, als auch den Hämatokritwert erhöht [143]. Zum anderen beschrieb er neben dem Rauchen einen zweiten Faktor, nämlich das zunehmende Lebensalter, das den gleichen Effekt auf den Hämoglobin- und Hämatokritwert hatte [143]. In der Literatur wird der Punkt Anämie im Alter kontrovers diskutiert. So zeigten beispielweise Guralnik *et al.* und Petrosyan *et al.* in Studien auf, dass mit zunehmendem Lebensalter Anämien gehäuft vorkommen und ursächlich dafür insbesondere Eisenmangel, chronische Erkrankungen, Entzündungen und gastrointestinale Blutverluste in Frage kommen [144, 145]. In der vorliegenden Arbeit konnte ebenfalls bestätigt werden, dass in der Gruppe der ältesten Patienten die größte Prävalenz an Anämien vorliegt.

Der Einfluss der Malnutrition auf das Auftreten von Komplikationen im Fachbereich der Unfallchirurgie und Orthopädie wurde bereits in mehreren Studien beschrieben [83, 84]. Der von der ESPEN entwickelte NRS Score dient vor allem im Krankenhaussetting als leicht anwendbares Instrument zur Risikoabschätzung [106]. Das in dieser Arbeit verwendete Bewertungsinstrument des NRS Scores wurde mehrmals in verschiedenen medizinischen Bereichen angewandt und empfohlen, um Patienten, bei denen ein Risiko für Mangelernährung besteht, auf nicht invasive Weise zu identifizieren [83]. Durch die Anwendung dieses Scores im unfallchirurgischen Bereich können viele Patienten mit Malnutrition erkannt werden, was wiederum frühe Interventionen möglich macht [83]. Außerdem können dadurch Folgeerkrankungen vermieden und immense Kosten im Gesundheitssystem eingespart werden [76]. Huang *et al.* konnten zeigen, dass orthopädische, mangelernährte Patienten, die sich einem geplanten endoprothetischen Eingriff unterzogen, signifikant höhere Raten an Komplikationen aufwiesen und häufiger Revisionsoperationen benötigten [146]. In der vorliegenden Arbeit schien der NRS Score vor allem bei weiblichen Patienten älter als oder gleich 75 Jahre mit den untersuchten Immunzellmarkern zu korrelieren. Je niedriger beispielsweise ein Hämoglobin- oder Erythrozytenwert bei Patienten des verwendeten Kollektivs mit Komplikationen war, desto höher war der NRS Score. Folglich könnten anhand der Ergebnisse dieser

Arbeit ältere Patientinnen, die sich in der Klinik anämisch präsentieren für das Auftreten einer Mangelernährung prädestiniert sein. Lambert *et al.* beschrieben, dass nicht nur das höhere Lebensalter, sondern auch krankheitsbedingte Faktoren wie Nebenerkrankungen, Polypharmazie und der Lebensstil Risikofaktoren für Mangelernährung sein können [77]. Inwieweit gerade vor dem Hintergrund des demographischen Wandels und der zunehmend alternden Bevölkerung präoperative Screening- und Präventionsmaßnahmen in Bezug auf die Malnutrition eine Rolle spielen können, müssen weiterführende Studien klären.

Zusammenfassend konnte diese Dissertation aufzeigen, dass kontinuierlicher Tabakrauch scheinbar einen großen Einfluss auf das Blutbild und die Komplikationsrate nach operativen Eingriffen hat und damit ein limitierender Faktor für die Lebensdauer jedes einzelnen Rauchers sein kann. Diese Arbeit zeigte weiterhin, dass ein ausreichender Sauerstofftransport im Blut, sowie ein gutes Immunsystem entscheidend für ältere Patienten und Raucher in Bezug auf die Entwicklung postoperativer Komplikationen sein können. Demzufolge spielen laut der vorliegenden Arbeit folgende drei Faktoren eine tragende Rolle in der Risikoeinschätzung des betreffenden Patienten durch den Chirurgen beziehungsweise aufnehmenden Arzt. Erstens sollte ein präoperativ anämischer Patient, insbesondere, wenn er im Anamnesegespräch angibt starker Raucher zu sein oder in der Altersgruppe größer gleich 75 Jahre liegt, als Risikopatient eingeschätzt werden. Zweitens zählen Patienten, auch hier insbesondere Raucher, zu dieser Gruppe, die Immunzellmarker im Blut wie beispielsweise erhöhte Leukozyten und insbesondere erhöhte Zahlen an neutrophilen Granulozyten aufweisen und damit einen Hinweis auf eine beginnende Infektion liefern könnten. Als dritter Risikofaktor spielt im verwendeten Patientenkollektiv die erniedrigte Zahl an Lymphozyten eine Rolle, die insbesondere bei älteren Patienten hinweisend auf das Eintreten von Komplikationen, insbesondere von Infektionen, sein könnte.

Mit der Etablierung einfachster Blutbild- und Anamnese-Profile könnten somit Risikopatienten effektiv erkannt und Komplikationen durch frühe Interventionen möglicherweise verhindert werden. Inwieweit die in dieser Arbeit aufgezeigten Risikoprofile klinische Relevanz haben können, müssen weitere klinische Studien zeigen. Der Konsum von Nikotin kann im unfallchirurgischen und orthopädischen Bereich zu verzögerter Frakturheilung (*Delayed Union*) oder Pseudarthrosenbildung (*Non Union*)

führen und damit die Rate an postoperativen Komplikationen erhöhen [5, 30, 147, 148]. Lindström *et al.* und Azodi *et al.* konnten zeigen, dass bereits ein vierwöchiger Nikotinverzicht vor und nach einem operativen Eingriff im Fachbereich der Orthopädie die erhöhte Komplikationsrate, die bei Rauchern besteht, senken kann [38, 149]. Diese herausragende positive Wirkung des Rauchstopps auf die Rate an postoperativen Komplikationen sollte die betreffenden Patienten besonders zum Nikotinverzicht und gegebenenfalls zu einem Rauchentwöhnungsprogramm motivieren. Insbesondere im Bereich der elektiven Chirurgie, bei der orthopädische Eingriffe weit im Voraus geplant werden, sollten die Patienten durch die aufnehmenden Ärzte dazu ermutigt werden, einige Wochen vor und in der Rehabilitationsphase auf das Tabakrauchen zu verzichten, um die Heilung der Wunden und Frakturen nicht zu verzögern.

Eine Studie der britischen Gesundheitsagentur *Public Health England* empfiehlt nun entgegen vieler Mythen den Gebrauch von E-Zigaretten und betont dabei die, aufgrund der teerfreien Variante, „gesündere“ Anwendung [150]. Insbesondere für Langzeitraucher kann die E-Zigarette laut dieser Studie als Entwöhnungsprogramm gesehen werden [150]. Das Deutsche Krebsforschungszentrum Heidelberg sieht den Vorteil in E-Zigaretten allerdings nur bei vollständigem Ersatz des Tabakrauchens [151]. Inwieweit die anderen Inhaltsstoffe, unter anderem Liquide, gesundheitsschädlich und Langzeitwirkungen des „Dampfens“, die kaum 5 % derer des Tabakrauches entsprechen sollen, vollständig bekannt sind, ist fraglich [152]. Auch bezugnehmend auf die vorliegende Arbeit wird es in Zukunft von Interesse sein, in weiteren, wissenschaftlichen Studien der BG zwischen verschiedenen Arten des Nikotinkonsums zu unterscheiden um diese in die Risikoprofile der Patienten miteinzubeziehen um Vorhersagen über das Komplikationsrisiko geben zu können.

7 Ausblick

Die in der Diskussion angesprochenen Limitierungen dieser Studie wie beispielsweise die Komplikationsklassifikation, die Interview basierte Datenauswertung, sowie die Rauchereinteilung anhand ihrer *py* Angabe, veranlassen dazu, neue, spezifischere Methoden zu entwickeln, um diese in zukünftigen Studien anwenden zu können.

Komplikationen sind, unabhängig von der Art der Komplikation, für jeden Patienten individuell belastende Situationen. Um wissenschaftlich fundierte Rückschlüsse ziehen zu können, müssen „unerwünschte Ereignisse“ besser quantifiziert und eine klare Abgrenzung zu postoperativen Komplikationen gefunden werden. Außerdem müssen möglicherweise neue Bewertungssysteme explizit für jeden Fachbereich wie beispielsweise in der Endoprothetik eingeführt werden. Eine Möglichkeit der Klassifikation wäre zum Beispiel die Unterteilung in geringere und schwerwiegendere Arten von Komplikationen anhand von fünf Stufen, vergleichbar mit der Einteilung der Signifikanzgrade. Außerdem möglich wäre eine Klassifikation nicht nach Art der Komplikation, sondern nach der Folge beziehungsweise der Therapiemöglichkeit der Komplikation. Bumm *et al.* beschrieben beispielsweise im Klinikmanual Chirurgie eine nach Clavien *et al.* modifizierte Komplikationsklassifikation [56, 153]. In dieser gliedern sich die Komplikationen in fünf Grade, wobei zwischen medikamentös, chirurgisch, radiologisch und endoskopisch therapierbaren, sowie lebensbedrohlichen Komplikationen mit Organdysfunktion und tödlichen Komplikationen differenziert wird [153]. Neben der einfacheren, klinischen Anwendbarkeit würden diese modernen Klassifikationsmethoden standardisierte und dezidierte Rückschlüsse auf die Art der Komplikation bei Patienten mit assoziierten Risikofaktoren liefern können.

Raucher wurden in dieser Arbeit anhand der *py* Angabe in mittelstarke und starke Raucher unterteilt. Um das Rauchverhalten und insbesondere das in den Körper aufgenommene Nikotin besser quantifizieren zu können, besteht die Möglichkeit Cotinin im Urin der Patienten zu messen oder in der Ausatemluft der Patienten eine Kohlenmonoxid-Testung durchzuführen und diese Messwerte für zukünftige Studien verwenden zu können [125, 126]. Durch das Einbeziehen dieser quantitativ messbaren Werte kann der Bias Patientencompliance weiter verringert werden. Da bereits erste Publikationen des Siegfried Weller Instituts zeigen konnten, dass

nichtinvasive, auf Interviews basierende Bewertungsinstrumente mit dem klinischen Bild des Patienten korrelieren, können diese, einfach anzuwendenden Methoden auch weiterhin Anwendung im klinischen Alltag finden [83].

Wie aus der vorliegenden Arbeit hervorgeht, kann für einige Komplikationen möglicherweise die bereits präoperativ bestehende Anämie ursächlich sein. Die häufigste Anämieform stellt die Eisenmangelanämie, die zu den hypochromen, mikrozytären Anämien zählt, dar [154]. Die Möglichkeiten einer Anämietherapie sind sehr vielfältig und reichen von Eisensubstitution, über die Verabreichung von EPO, bis hin zur Transfusion von Erythrozytenkonzentraten [154].

Die Erythropoese, das heißt die Neubildung von Erythrozyten, unterliegt einer sauerstoffabhängigen Regulation durch den Wachstumsfaktor Erythropoetin [154]. Sauerstoffmangel als physiologischer Reiz stimuliert die peritubulären Fibroblasten der Niere und regt diese zur Erythropoetinbildung an [155]. Mit Hilfe von rekombinantem, gentechnologisch hergestelltem humanem Erythropoetin (r-HuEPO) kann die autologe Produktion von Erythrozyten gesteigert werden [156]. In einer Studie konnte gezeigt werden, dass die Kombination von r-HuEPO mit intravenöser Eisengabe einen signifikant größeren Anstieg der Hämoglobinkonzentration bewirkt als die Kombination von r-HuEPO mit oraler Eisengabe beziehungsweise alleiniger r-HuEPO-Therapie [157]. Außerdem kann durch die gleichzeitige intravenöse Verabreichung von Eisen im Vergleich zur oralen Eisengabe nahezu die Hälfte der teuren r-HuEPO-Dosis eingespart werden, um denselben Effekt zu erreichen [158]. Eine kanadische Studiengruppe zeigte darüber hinaus auf, dass die perioperative Verabreichung von EPO den Transfusionsbedarf elektiver Hüftgelenksarthroplastiken enorm senken kann [159]. Omlor *et al.* schrieben EPO in ihrer tierexperimentellen Studie an der Universität Heidelberg nicht nur eine stimulierende Wirkung auf die Erythropoese, sondern auch auf den Knochenmetabolismus zu [160]. EPO kann nach subkutaner oder lokaler Applikation die Kallusbildung fördern, in der Pseudarthrosetherapie eingesetzt werden, sowie die Angiogenese im Bereich des Frakturspaltes stimulieren und als multipotenter Wachstumsfaktor direkt die Knochenneubildung steigern [160]. Jelkmann *et al.* zeigten allerdings auf, dass eine übermäßige Verabreichung, beziehungsweise eine gesteigerte Produktion von körpereigenem EPO die Blutviskosität erhöhen und damit ein Risiko für Thromboembolien mit sich bringen kann [161].

Inwieweit die aufgezeigten Behandlungsformen, insbesondere die präoperative Verabreichung von EPO, geeignete therapeutische Optionen zur Behandlung anämischer Patienten der BG sind und ob sie das *Outcome* dieser Risikopatienten verbessern beziehungsweise die Komplikationsraten verringern können, muss in weiteren Untersuchungen und Folgestudien geklärt werden.

Die vorliegende Arbeit zeigte auf, dass auch Veränderungen der Leukozytenzahl, also der Zellen, die für die Immunantwort verantwortlich sind, beobachtet werden konnten. Ein ausreichend funktionierendes Immunsystem ist aber für die Heilung von Frakturen, Wunden und die Abwehr von Infektionserregern unerlässlich. Zigarettenrauch kann als extrinsischer Faktor das angeborene Immunsystem beeinträchtigen und damit bevorzugt bei Rauchern zu einem höheren Prozentsatz zu Infektionen der Lunge führen [162]. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass Zigarettenrauch die Induktion von antimikrobiellen Peptiden des angeborenen Immunsystems supprimiert und dies mit der erhöhten Infektionsrate bei Rauchern korreliert [163].

Rink *et al.* beobachteten jedoch bei isolierter Verwendung von niedrig dosiertem Nikotin eine leicht immunstimulierende Wirkung [164]. Dennoch überwogen auch in der Studie von Rink *et al.* eindeutig die negativen Folgen des Nikotins, die im Folgenden betrachtet werden [164]. Alveolarmakrophagen schädigen bei Rauchern, durch die Ausschüttung von Proteasen aus ihren Granula und Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, die Barrierefunktion der Lunge. Hierdurch ergeben sich erhöhte Infektions- und Komplikationsraten bei Rauchern. Die systemische Wirkung von Nikotin kann im Gehirn zu einer verstärkten Cortisolausschüttung führen und damit eine systemische Immunsuppression bewirken [164].

Inwieweit eine frühzeitige Antibiotikatherapie ein bei Risikopatienten unzureichendes Immunsystem unterstützen und postoperative Komplikationen abwenden kann, müssen weitere randomisierte, klinische Studien zeigen. Gerade im Bereich elektiver orthopädischer Eingriffe muss ebenfalls untersucht werden ob beispielsweise präoperative Physiotherapie oder ein der Mangelernährung vorbeugender präoperativer Ernährungsplan eine Risikoreduktion für das Auftreten von postoperativen Komplikationen bewirken kann. So gibt es beispielsweise im Bereich der Orthopädie Ansätze, bei denen Patienten schon wochenlang vor einer geplanten Operation physiotherapeutische Behandlungen erhalten, um eine Kräftigung des

Knochen- und Stützgewebes zu erreichen und dadurch eine schnellere Remobilisation des Patienten zu ermöglichen [165].

Darüber hinaus besteht mit Hilfe von Risikofaktoren beziehungsweise Risikoscores die Möglichkeit, das Operationsrisiko und dessen Verlauf abschätzen und die Patienten frühzeitig darüber aufklären zu können. Auch um die in Deutschland gesetzlich verpflichtenden Vergleiche zwischen Kliniken anstellen zu können, sind einheitliche Scores ein enormer Vorteil. Im modernen Abrechnungssystem mit Fallpauschalen bietet ein Risikoscore darüber hinaus die Möglichkeit, Hochrisikopatienten präoperativ zu erfassen und sie der Sonderentgeltabrechnung zuführen zu können [166].

Um klare Schlussfolgerungen ziehen und evidenzbasierte Empfehlungen geben zu können, sind auch in Zukunft neue Erkenntnisse in den Forschungsbereichen des Nikotinkonsums und dessen Einfluss auf die Frakturheilung unverzichtbar. Den Themen Nikotinkonsum, postoperative Komplikationen und verzögerte Frakturheilung sollte das im medizinischen Bereich arbeitende Personal bewusster begegnen, um Risikopatienten effizient zu erkennen, Präventionsmaßnahmen zu ermöglichen und gegebenenfalls Therapien einleiten zu können, um Komplikationen zu vermeiden. Zielführend sollen Behandlungskonzepte oder zusätzliche Behandlungsstrategien gefunden werden, die Morbidität und Mortalität senken und auch in wirtschaftlicher Hinsicht längerfristig Gesundheitskosten einsparen. Nikotinkonsum, seine gesundheitsschädigenden Folgen und negativen Auswirkungen auf das klinische beziehungsweise postoperative *Outcome* wurden bereits in zahlreichen Studien untersucht und aufgezeigt [7, 30, 42, 167, 168]. Mit dieser Arbeit konnte darüber hinaus gezeigt werden, dass es durchaus möglich ist, Risikopatienten für postoperative Komplikationen ohne zusätzliche Kosten und Mühe bereits bei stationärem Eintritt zu identifizieren. Insofern kommt der Prävention dieser Komplikationen eine enorme medizinische und wirtschaftliche Bedeutung zu. In weiteren Studien muss nun explizit untersucht werden, welche Kausalitäten zwischen klinischen Parametern und entstandenen Komplikationen bei Risikopatienten vorhanden und somit therapierbar sind.

8 Literatur

1. Biberthaler P, van Griensven M (2017) Knochendefekte und Pseudarthrosen
2. Hoogendoorn JM, Simmermacher RKJ, Schellekens PPA, van der Werken C (2002) Rauchen ist nachteilig für die Heilung von Knochen und Weichteilen. *Der Unfallchirurg* 105(1):76–81. DOI 10.1007/s1113-002-8170-8
3. Guo S, Dipietro LA (2010) Factors affecting wound healing. *Journal of dental research* 89(3):219–229. DOI 10.1177/0022034509359125
4. Lee JJ, Patel R, Biermann JS, Dougherty PJ (2013) The musculoskeletal effects of cigarette smoking. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 95(9):850–859. DOI 10.2106/JBJS.L.00375
5. Patel RA, Wilson RF, Patel PA, Palmer RM (2013) The effect of smoking on bone healing. A systematic review. *Bone & joint research* 2(6):102–111. DOI 10.1302/2046-3758.26.2000142
6. Kwiatkowski TC, Hanley EN, Ramp WK (1996) Cigarette smoking and its orthopedic consequences. *American journal of orthopedics (Belle Mead, N.J.)* 25(9):590–597
7. Scolaro JA, Schenker ML, Yannascoli S, Baldwin K, Mehta S, Ahn J (2014) Cigarette smoking increases complications following fracture. A systematic review. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 96(8):674–681. DOI 10.2106/JBJS.M.00081
8. Shibli JA, Piattelli A, Iezzi G et al (2010) Effect of smoking on early bone healing around oxidized surfaces. A prospective, controlled study in human jaws. *Journal of periodontology* 81(4):575–583. DOI 10.1902/jop.2010.090493
9. Sloan A, Hussain I, Maqsood M, Eremin O, El-Sheemy M (2010) The effects of smoking on fracture healing. *The surgeon : journal of the Royal Colleges of Surgeons of Edinburgh and Ireland* 8(2):111–116. DOI 10.1016/j.surge.2009.10.014
10. Müller D, Uibel S, Groneberg DA (2012) Umweltmedizinische Aspekte des Tabakrauches Teil 1. Geschichte, Entstehung und Zusammensetzung. *Zbl Arbeitsmed* 62(2):86–91. DOI 10.1007/BF03346139
11. *Journal of Health Monitoring* | 2017/2 | Rauchen bei Erwachsenen - JoHM_2017_02_Rauchen_Erwachsene.pdf (2017).
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsJ/FactSheets/JoHM_2017_02_Rauchen_Erwachsene.pdf;jses

sionid=33804CE2150E5E23CB7930F52F911CFB.2_cid298?__blob=publicationFile. Zugegriffen: 04. Januar 2019

12. Kuntz B et al (2016) DHS: Tabak Zahlen und Fakten zum Konsum. <http://www.dhs.de/datenfakten/tabak.html>. Zugegriffen: 04. Januar 2019
13. Rodgman A, Perfetti TA (2013) The chemical components of tobacco and tobacco smoke, 2nd ed. CRC Press, Boca Raton, FL
14. Prignot JJ, Sasco AJ, Poulet E, Gupta PC, Aditama TY (2008) Alternative forms of tobacco use. The international journal of tuberculosis and lung disease : the official journal of the International Union against Tuberculosis and Lung Disease 12(7):718–727
15. Benowitz NL, Hukkanen J, Jacob P (2009) Nicotine chemistry, metabolism, kinetics and biomarkers. Handbook of experimental pharmacology(192):29–60. DOI 10.1007/978-3-540-69248-5_2
16. Jha P, Peto R (2014) Global effects of smoking, of quitting, and of taxing tobacco. The New England journal of medicine 370(1):60–68. DOI 10.1056/NEJMra1308383
17. Aspera-Werz RH, Ehnert S, Heid D et al (2018) Nicotine and Cotinine Inhibit Catalase and Glutathione Reductase Activity Contributing to the Impaired Osteogenesis of SCP-1 Cells Exposed to Cigarette Smoke. Oxidative medicine and cellular longevity 2018:3172480. DOI 10.1155/2018/3172480
18. Spornitz UM (2009) Anatomie und Physiologie — Arbeitsbuch. Springer Berlin Heidelberg
19. Yoon V, Maalouf NM, Sakhaee K (2012) The effects of smoking on bone metabolism. Osteoporosis international : a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA 23(8):2081–2092. DOI 10.1007/s00198-012-1940-y
20. Schenk R, Willenegger H (1964) Zur Histologie der primären Knochenheilung. Arch. f. klin. Chir 308(1):440–452. DOI 10.1007/BF01576559
21. Einhorn TA, Gerstenfeld LC (2015) Fracture healing. Mechanisms and interventions. Nature reviews. Rheumatology 11(1):45–54. DOI 10.1038/nrrheum.2014.164

22. Claes L (2017) Mechanobiologie der Frakturheilung Teil 1. Grundlagen (Mechanobiology of fracture healing part 1 : Principles). *Der Unfallchirurg* 120(1):14–22. DOI 10.1007/s00113-016-0280-3
23. Bartl R (2010) Osteoporose. Prävention, Diagnostik, Therapie, 4. Aufl. Georg Thieme Verlag KG
24. Abate M, Vanni D, Pantalone A, Salini V (2013) Cigarette smoking and musculoskeletal disorders. *Muscles, ligaments and tendons journal* 3(2):63–69. DOI 10.11138/mltj/2013.3.2.063
25. Sreekumar V, Aspera-Werz R, Ehnert S et al (2018) Resveratrol protects primary cilia integrity of human mesenchymal stem cells from cigarette smoke to improve osteogenic differentiation in vitro. *Archives of toxicology* 92(4):1525–1538. DOI 10.1007/s00204-017-2149-9
26. Garcia P, Langer M, Raschke M (2015) Das biologische Skalpell I--Frakturheilung und patientenbezogene Einflussfaktoren (The Biological Knife I--Fracture Healing and Patient-Dependent Influencing Factors). *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 153(4):433–440. DOI 10.1055/s-0035-1546139
27. Schröter S, Freude T, Kopp MM et al (2015) Smoking and unstable hinge fractures cause delayed gap filling irrespective of early weight bearing after open wedge osteotomy. *Arthroscopy : the journal of arthroscopic & related surgery : official publication of the Arthroscopy Association of North America and the International Arthroscopy Association* 31(2):254–265. DOI 10.1016/j.arthro.2014.08.028
28. Runkel M, Rommens PM (2000) Pseudarthrosen. *Der Unfallchirurg* 103(1):51–63. DOI 10.1007/s001130050008
29. Raschke MJ, Gasch A (2012) Verzögerte Frakturheilung. *Trauma und Berufskrankheit* 14(S1):85–89. DOI 10.1007/s10039-011-1774-4
30. Castillo RC, Bosse MJ, MacKenzie EJ, Patterson BM (2005) Impact of smoking on fracture healing and risk of complications in limb-threatening open tibia fractures. *Journal of orthopaedic trauma* 19(3):151–157
31. Haustein UF, Anderegg U (2000) Vorzeitige Hautalterung durch Tabakrauchen (Premature skin aging caused by smoking). *Der Hautarzt; Zeitschrift für Dermatologie, Venerologie, und verwandte Gebiete* 51(11):807–808
32. Haverstock BD, Mandracchia VJ (1998) Cigarette smoking and bone healing. Implications in foot and ankle surgery. *The Journal of foot and ankle surgery :*

- official publication of the American College of Foot and Ankle Surgeons 37(1):69-74; discussion 78
33. Wagner P, Hopf C, Winker K (2005) Allgemeine Infektionsrisiken und ihr Einfluss auf die Heilung von Knochen und Weichteilen. *OP-Journal* 21(3):214–219. DOI 10.1055/s-2007-977774
 34. Holt PG, Keast D (1977) Environmentally induced changes in immunological function. Acute and chronic effects of inhalation of tobacco smoke and other atmospheric contaminants in man and experimental animals. *Bacteriological reviews* 41(1):205–216
 35. Sopori M (2002) Effects of cigarette smoke on the immune system. *Nature reviews. Immunology* 2(5):372–377. DOI 10.1038/nri803
 36. Sopori ML, Kozak W, Savage SM et al (1998) Effect of nicotine on the immune system. Possible regulation of immune responses by central and peripheral mechanisms. *Psychoneuroendocrinology* 23(2):189–204
 37. Geng Y, Savage SM, Razani-Boroujerdi S, Sopori ML (1996) Effects of nicotine on the immune response. II. Chronic nicotine treatment induces T cell anergy. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)* 156(7):2384–2390
 38. Lindström D, Sadr Azodi O, Wladis A et al (2008) Effects of a perioperative smoking cessation intervention on postoperative complications. A randomized trial. *Annals of surgery* 248(5):739–745. DOI 10.1097/SLA.0b013e3181889d0d
 39. Centers for Disease Control and Prevention (US), Office on Smoking and Health (2014) *The Health Consequences of Smoking—50 Years of Progress. A Report of the Surgeon General*, Atlanta (GA)
 40. Pappas RS (2011) Toxic elements in tobacco and in cigarette smoke. Inflammation and sensitization. *Metallomics : integrated biometal science* 3(11):1181–1198. DOI 10.1039/c1mt00066g
 41. Wahl EA, Schenck TL, Machens H-G, Egaña JT (2016) Acute stimulation of mesenchymal stem cells with cigarette smoke extract affects their migration, differentiation, and paracrine potential. *Scientific reports* 6:22957. DOI 10.1038/srep22957
 42. Stämpfli MR, Anderson GP (2009) How cigarette smoke skews immune responses to promote infection, lung disease and cancer. *Nature reviews. Immunology* 9(5):377–384. DOI 10.1038/nri2530

43. Kuper H, Adami H-O, Boffetta P (2002) Tobacco use, cancer causation and public health impact. *Journal of internal medicine* 251(6):455–466
44. Dye JA, Adler KB (1994) Effects of cigarette smoke on epithelial cells of the respiratory tract. *Thorax* 49(8):825–834
45. Staat & Gesellschaft - Todesursachen - Die 10 häufigsten Todesursachen - Statistisches Bundesamt (Destatis).
<https://www.destatis.de/DE/ZahlenFakten/GesellschaftStaat/Gesundheit/Todesursachen/Tabellen/HaeufigsteTodesursachen.html>. Zugegriffen: 04. Januar 2019
46. Schmähel D (1991) Ätiologie des Bronchialkarzinoms. In: Drings P, Vogt-Moykopf I (Hrsg) *Thoraxtumoren. Diagnostik - Staging - gegenwärtiges Therapiekonzept*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, S 25–29
47. Jacobs DR, Adachi H, Mulder I et al (1999) Cigarette Smoking and Mortality Risk. Twenty-five-Year Follow-up of the Seven Countries Study. *Arch Intern Med* 159(7):733–740. DOI 10.1001/archinte.159.7.733
48. Wynder EL, Hoffmann D (1964) Experimental Tobacco Carcinogenesis. In: Haddow A, Weinhouse S (Hrsg) *Advances in cancer research. Advances in Cancer Research, Band 8*. Academic Press, New York, S 249–453
49. Pabst A, Kraus L, Matos EGd, Piontek D (2013) Substanzkonsum und substanzbezogene Störungen in Deutschland im Jahr 2012. *SUCHT* 59(6):321–331. DOI 10.1024/0939-5911.a000275
50. Stellman SD, Muscat JE, Hoffmann D, Wynder EL (1997) Impact of filter cigarette smoking on lung cancer histology. *Preventive medicine* 26(4):451–456. DOI 10.1006/pmed.1997.0212
51. Ezzati M, Lopez AD (2004) Regional, disease specific patterns of smoking-attributable mortality in 2000. *Tobacco control* 13(4):388–395. DOI 10.1136/tc.2003.005215
52. KHAZAEI S, MOHAMMADIAN-HAFSHEJANI A, AHMADI PISHKUHI M, SALEHINIYA H (2016) Proportion of Mortality Attributable to Tobacco Worldwide. *Iranian Journal of Public Health* 45(3):399–400
53. Deutsches Krebsforschungszentrum, Pabst Science Publishers (2015) *Tabakatlas Deutschland 2015*. Pabst Science Publishers, Lengerich, Westf
54. Mathers CD, Loncar D (2006) Projections of global mortality and burden of disease from 2002 to 2030. *PLoS medicine* 3(11):442. DOI 10.1371/journal.pmed.0030442

55. Dindo D, Demartines N, Clavien P-A (2004) Classification of Surgical Complications. *Annals of surgery* 240(2):205–213. DOI 10.1097/01.sla.0000133083.54934.ae
56. Clavien PA, Barkun J, Oliveira ML de et al (2009) The Clavien-Dindo classification of surgical complications. Five-year experience. *Annals of surgery* 250(2):187–196. DOI 10.1097/SLA.0b013e3181b13ca2
57. Tønnesen H, Faurschou P, Ralov H, Mølgaard-Nielsen D, Thomas G, Backer V (2010) Risk reduction before surgery. The role of the primary care provider in preoperative smoking and alcohol cessation. *BMC health services research* 10:121. DOI 10.1186/1472-6963-10-121
58. Tønnesen H (2003) Alcohol abuse and postoperative morbidity. *Danish medical bulletin* 50(2):139–160
59. Durand F, Berthelot P, Cazorla C, Farizon F, Lucht F (2013) Smoking is a risk factor of organ/space surgical site infection in orthopaedic surgery with implant materials. *International orthopaedics* 37(4):723–727. DOI 10.1007/s00264-013-1814-8
60. Roche JJW, Wenn RT, Sahota O, Moran CG (2005) Effect of comorbidities and postoperative complications on mortality after hip fracture in elderly people. Prospective observational cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)* 331(7529):1374. DOI 10.1136/bmj.38643.663843.55
61. Nettleman MD, Alsip J, Schrader M, Schulte M (1996) Predictors of mortality after acute hip fracture. *Journal of general internal medicine* 11(12):765–767
62. Simunovic N, Devereaux PJ, Sprague S et al (2010) Effect of early surgery after hip fracture on mortality and complications. Systematic review and meta-analysis. *CMAJ : Canadian Medical Association journal = journal de l'Association medicale canadienne* 182(15):1609–1616. DOI 10.1503/cmaj.092220
63. Zuckerman JD, Skovron ML, Koval KJ, Aharonoff G, Frankel VH (1995) Postoperative complications and mortality associated with operative delay in older patients who have a fracture of the hip. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 77(10):1551–1556
64. Khan NA, Quan H, Bugar JM, Lemaire JB, Brant R, Ghali WA (2006) Association of postoperative complications with hospital costs and length of stay in a tertiary care center. *Journal of general internal medicine* 21(2):177–180. DOI 10.1111/j.1525-1497.2006.00319.x

65. Vonlanthen R, Slankamenac K, Breitenstein S et al (2011) The impact of complications on costs of major surgical procedures. A cost analysis of 1200 patients. *Annals of surgery* 254(6):907–913. DOI 10.1097/SLA.0b013e31821d4a43
66. Dimick JB, Pronovost PJ, Cowan JA, Lipsett PA (2003) Complications and costs after high-risk surgery. Where should we focus quality improvement initiatives? *Journal of the American College of Surgeons* 196(5):671–678. DOI 10.1016/S1072-7515(03)00122-4
67. Dimick JB, Chen SL, Taheri PA, Henderson WG, Khuri SF, Campbell DA (2004) Hospital costs associated with surgical complications. A report from the private-sector National Surgical Quality Improvement Program. *Journal of the American College of Surgeons* 199(4):531–537. DOI 10.1016/j.jamcollsurg.2004.05.276
68. Schwartz J, Weiss ST (1994) Cigarette smoking and peripheral blood leukocyte differentials. *Annals of Epidemiology* 4(3):236–242. DOI 10.1016/1047-2797(94)90102-3
69. Dörner K, Battista H-J (2006) *Klinische Chemie und Hämatologie. 69 Tabellen. Taschenlehrbuch, 6., aktualisierte Aufl.* Thieme, Stuttgart
70. Bergmann F, Böll B, Braun J, Bruch H-R, Brüggemann M, Lehmsberg K (2019) *Referenz Hämatologie. 224 Abbildungen. Referenz.* Georg Thieme Verlag, Stuttgart, New York
71. Nobili L, Lionetti M, Neri A (2016) Long non-coding RNAs in normal and malignant hematopoiesis. *Oncotarget* 7(31):50666–50681. DOI 10.18632/oncotarget.9308
72. Parry H, Cohen S, Schlarb JE et al (1997) Smoking, alcohol consumption, and leukocyte counts. *American journal of clinical pathology* 107(1):64–67
73. Scheer P (1940) Über den Einfluß des Nicotins auf das leukocytäre Blutbild des Menschen. *Z. Ges. Exp. Med.* 107(2):219–227. DOI 10.1007/BF02611747
74. Tollerud DJ, Clark JW, Brown LM et al (1989) Association of cigarette smoking with decreased numbers of circulating natural killer cells. *The American review of respiratory disease* 139(1):194–198. DOI 10.1164/ajrccm/139.1.194
75. Lowe GD, Drummond MM, Forbes CD, Barbenel JC (1980) The effects of age and cigarette-smoking on blood and plasma viscosity in men. *Scottish medical journal* 25(1):13–17. DOI 10.1177/003693308002500103

76. Wintermeyer E, Ihle C, Ehnert S et al (2018) Einschätzung der Auswirkungen eines Diabetes mellitus und einer Mangelernährung auf die postoperative Komplikationsrate und Lebensqualität von Patienten in einer unfallchirurgischen Schwerpunktambulanz (Assessment of the Influence of Diabetes mellitus and Malnutrition on the Postoperative Complication Rate and Quality of Life of Patients in a Clinic Focused on Trauma Surgery). *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. DOI 10.1055/a-0654-5504
77. Lambert C, Nüssler A, Biesalski HK et al (2017) Age-dependent risk factors for malnutrition in traumatology and orthopedic patients. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 37:60–67. DOI 10.1016/j.nut.2016.12.013
78. Gariballa S, Forster S (2009) Effects of smoking on nutrition status and response to dietary supplements during acute illness. *Nutrition in clinical practice : official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 24(1):84–90. DOI 10.1177/0884533608329441
79. Engelheart S, Brummer R (2018) Assessment of nutritional status in the elderly. A proposed function-driven model. *Food & nutrition research* 62. DOI 10.29219/fnr.v62.1366
80. Pirlich M, Schwenk A, Müller MJ (2003) DGEM-Leitlinie Enterale Ernährung. Ernährungsstatus. *Akt Ernähr Med* 28:10–25. DOI 10.1055/s-2003-36934
81. Pirlich M, Schütz T, Norman K et al (2006) The German hospital malnutrition study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 25(4):563–572. DOI 10.1016/j.clnu.2006.03.005
82. Volkert D, Berner YN, Berry E et al (2006) ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition. *Geriatrics. Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 25(2):330–360. DOI 10.1016/j.clnu.2006.01.012
83. Ihle C, Weiß C, Blumenstock G et al (2018) Interview based malnutrition assessment can predict adverse events within 6 months after primary and revision arthroplasty - a prospective observational study of 351 patients. *BMC musculoskeletal disorders* 19(1):83. DOI 10.1186/s12891-018-2004-z
84. Jensen JE, Jensen TG, Smith TK, Johnston DA, Dudrick SJ (1982) Nutrition in orthopaedic surgery. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 64(9):1263–1272

85. Golladay GJ, Satpathy J, Jiranek WA (2016) Patient Optimization-Strategies That Work. *Malnutrition. The Journal of arthroplasty* 31(8):1631–1634. DOI 10.1016/j.arth.2016.03.027
86. Löser C (2010) Malnutrition in hospital. The clinical and economic implications. *Deutsches Arzteblatt international* 107(51-52):911–917. DOI 10.3238/arztebl.2010.0911
87. Pirlich M, Schütz T, Kemps M et al (2003) Prevalence of malnutrition in hospitalized medical patients. Impact of underlying disease. *Digestive diseases (Basel, Switzerland)* 21(3):245–251. DOI 10.1159/000073342
88. Mullen JL, Buzby GP, Matthews DC, Smale BF, Rosato EF (1980) Reduction of operative morbidity and mortality by combined preoperative and postoperative nutritional support. *Annals of surgery* 192(5):604–613
89. Drey M, Kaiser MJ (2011) Mangelernährung im Alter (Malnutrition in the elderly). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 136(5):176–178. DOI 10.1055/s-0031-1272503
90. Ihle C, Freude T, Bahrs C et al (2017) Malnutrition - An underestimated factor in the inpatient treatment of traumatology and orthopedic patients. A prospective evaluation of 1055 patients. *Injury* 48(3):628–636. DOI 10.1016/j.injury.2017.01.036
91. Felder S, Lechtenboehmer C, Bally M et al (2015) Association of nutritional risk and adverse medical outcomes across different medical inpatient populations. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 31(11-12):1385–1393. DOI 10.1016/j.nut.2015.06.007
92. Tangvik RJ, Tell GS, Eisman JA et al (2014) The nutritional strategy. Four questions predict morbidity, mortality and health care costs. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 33(4):634–641. DOI 10.1016/j.clnu.2013.09.008
93. Thomas MN, Kufeldt J, Kisser U et al (2016) Effects of malnutrition on complication rates, length of hospital stay, and revenue in elective surgical patients in the G-DRG-system. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 32(2):249–254. DOI 10.1016/j.nut.2015.08.021
94. Norman K, Pichard C, Lochs H, Pirlich M (2008) Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 27(1):5–15. DOI 10.1016/j.clnu.2007.10.007

95. Correia MITD, Waitzberg DL (2003) The impact of malnutrition on morbidity, mortality, length of hospital stay and costs evaluated through a multivariate model analysis. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 22(3):235–239
96. Reilly JJ, Hull SF, Albert N, Waller A, Bringardener S (1988) Economic impact of malnutrition. A model system for hospitalized patients. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 12(4):371–376. DOI 10.1177/0148607188012004371
97. Müller MC, Uedelhofen KW, Wiedemann UCH (2007) Mangelernährung in Deutschland. Eine Studie zu den ökonomischen Auswirkungen krankheitsbedingter Mangelernährung und beispielhafte Darstellung des Nutzenbeitrags enteraler Ernährungskonzepte. *Cepton Strategies*, 1. Aufl. Cepton, München
98. Bauer JM, Volkert D, Wirth R et al (2006) Diagnostik der Mangelernährung des älteren Menschen. Ergebnisse eines internationalen Experten-Meetings der BANSS-Stiftung (Diagnosing malnutrition in the elderly). *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 131(5):223–227. DOI 10.1055/s-2006-924953
99. Jensen GL, Kita K, Fish J, Heydt D, Frey C (1997) Nutrition risk screening characteristics of rural older persons. Relation to functional limitations and health care charges. *The American journal of clinical nutrition* 66(4):819–828. DOI 10.1093/ajcn/66.4.819
100. Nelson CL, Elkassabany NM, Kamath AF, Liu J (2015) Low Albumin Levels, More Than Morbid Obesity, Are Associated With Complications After TKA. *Clinical orthopaedics and related research* 473(10):3163–3172. DOI 10.1007/s11999-015-4333-7
101. Morey VM, Song YD, Whang JS, Kang YG, Kim TK (2016) Can Serum Albumin Level and Total Lymphocyte Count be Surrogates for Malnutrition to Predict Wound Complications After Total Knee Arthroplasty? *The Journal of arthroplasty* 31(6):1317–1321. DOI 10.1016/j.arth.2015.12.004
102. Bohl DD, Shen MR, Kayupov E, Della Valle CJ (2016) Hypoalbuminemia Independently Predicts Surgical Site Infection, Pneumonia, Length of Stay, and Readmission After Total Joint Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 31(1):15–21. DOI 10.1016/j.arth.2015.08.028
103. Raslan M, Gonzalez MC, Dias MCG et al (2010) Comparison of nutritional risk screening tools for predicting clinical outcomes in hospitalized patients. *Nutrition*

- (Burbank, Los Angeles County, Calif.) 26(7-8):721–726. DOI 10.1016/j.nut.2009.07.010
104. Kuzu MA, Terzioğlu H, Genç V et al (2006) Preoperative nutritional risk assessment in predicting postoperative outcome in patients undergoing major surgery. *World journal of surgery* 30(3):378–390. DOI 10.1007/s00268-005-0163-1
 105. Cederholm T, Barazzoni R, Austin P et al (2017) ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 36(1):49–64. DOI 10.1016/j.clnu.2016.09.004
 106. Kondrup J (2003) ESPEN Guidelines for Nutrition Screening 2002. *Clinical Nutrition* 22(4):415–421. DOI 10.1016/S0261-5614(03)00098-0
 107. Ihle C, Bahrs C, Freude T et al (2017) Die Erfassung des Ernährungsstatus alterstraumatologischer Patienten – ein Vergleich zweier etablierter Screeningmethoden (Malnutrition in Elderly Trauma Patients - Comparison of Two Assessment Tools). *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 155(2):184–193. DOI 10.1055/s-0042-116822
 108. Kondrup J, Rasmussen HH, Hamberg O, Stanga Z (2003) Nutritional risk screening (NRS 2002). A new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 22(3):321–336
 109. Cederholm T, Bosaeus I, Barazzoni R et al (2015) Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 34(3):335–340. DOI 10.1016/j.clnu.2015.03.001
 110. Kondrup J (2003) Nutritional risk screening (NRS 2002). A new method based on an analysis of controlled clinical trials. *Clinical Nutrition* 22(3):321–336. DOI 10.1016/S0261-5614(02)00214-5
 111. Rasmussen HH, Holst M, Kondrup J (2010) Measuring nutritional risk in hospitals. *Clinical epidemiology* 2:209–216. DOI 10.2147/CLEP.S11265
 112. Marrero JA, Fontana RJ, Fu S, Conjeevaram HS, Su GL, Lok AS (2005) Alcohol, tobacco and obesity are synergistic risk factors for hepatocellular carcinoma. *Journal of hepatology* 42(2):218–224. DOI 10.1016/j.jhep.2004.10.005
 113. Labor der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen (Stand 2019) Referenzbereiche der Laborparameter des Menschen
 114. Prism - graphpad.com. <https://www.graphpad.com/scientific-software/prism/>. Zugegriffen: 28. Februar 2019

115. Wirth A, Hauner H (2013) Adipositas. Ätiologie, Folgekrankheiten, Diagnose, Therapie ; mit 66 Tabellen, 4., vollst. überarb. u. aktualisierte Aufl.
116. ONLINE S (2018) Warnung der WHO: Raucherrate sinkt zu langsam - E-Zigaretten auch schädlich.
<http://www.spiegel.de/gesundheit/ernaehrung/weltnichtrauchertag-2018-raucher-rate-sinkt-laut-who-zu-langsam-a-1210428.html>. Zugegriffen: 04. Januar 2019
117. Effertz T (2015) Die volkswirtschaftlichen Kosten gefährlichen Konsums. Eine theoretische und empirische Analyse für Deutschland am Beispiel Alkohol, Tabak und Adipositas. Schriftenreihe Ökonomische Analyse des Rechts. Law and Economics, Band 15, 1st, New ed. Peter Lang GmbH Internationaler Verlag der Wissenschaften, Frankfurt a.M
118. Borisov DB, Iudin SV, Tiuriapin AA, Kapinos AA, Vyl'iuov IV, Kazakevich EV (2010) Prevention and treatment of anemia during endoprosthetic replacement of large joints. *Anesteziologija i reanimatologija*(2):46–50
119. Cremers B, Böhm M (2006) Diuretika bei Hypertonie und Herzinsuffizienz. Wirkmechanismen und Therapieschemata. *Pharm. Unserer Zeit* 35(4):322–332. DOI 10.1002/pauz.200600179
120. Kosch M, Schaefer RM, Bahner U (2002) Substitution mit Mineralstoffen und Spurenelementen Eisen, Zink und Selen. *Internist* 43(10):1299–1307. DOI 10.1007/s00108-002-0720-8
121. Avoxa – Mediengruppe Deutscher Apotheker GmbH Tabakstudie: Vor allem sozial Schwache rauchen. <https://www.pharmazeutische-zeitung.de/ausgabe-152018/vor-allem-sozial-schwache-rauchen/>. Zugegriffen: 28. Dezember 2018
122. Pfeilschifter J (2008) Wie Sie vor Knochenbrüchen schützen
Osteoporosetherapie in der Hausarztpraxis. *MMW - Fortschritte der Medizin* 150(12):40–43. DOI 10.1007/BF03365400
123. Schulze A, Mons U, Lampert T (2007) Ausmaß und Folgen des Tabakkonsums und Passivrauchens in Deutschland. *J. Verbr. Lebensm.* 2(3):323–330. DOI 10.1007/s00003-007-0192-9
124. RKI - Themenschwerpunkt Rauchen.
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Rauchen/Rauchen_node.html. Zugegriffen: 28. Dezember 2018

125. Gruber D, Schuurmans MM (2018) Biomarker für Rauchen – Welche Cut-off-Werte sind anwendbar? (Biomarkers of Smoking - Which Cut-Off Values Should be Used?). *Praxis* 107(14):758–762. DOI 10.1024/1661-8157/a003026
126. Harke H-P, Mauch A, Frahm B (1975) Dnnschicht-chromatographische Bestimmung von Nicotin und Nicotinmetaboliten im Urin. *Z. Anal. Chem.* 274(4):300. DOI 10.1007/BF00424253
127. Ozrazgat-Baslanti T, Blanc P, Thottakkara P et al (2016) Preoperative assessment of the risk for multiple complications after surgery. *Surgery* 160(2):463–472. DOI 10.1016/j.surg.2016.04.013
128. Claus A, Asche G, Brade J et al (2006) Identifizierung von Risikofaktoren postoperativer Komplikationen in der primären Knieendoprothetik (Risk profiling of postoperative complications in 17,644 total knee replacements). *Der Unfallchirurg* 109(1):5–12. DOI 10.1007/s00113-005-0992-2
129. Kovacs EJ (2005) Aging, traumatic injury, and estrogen treatment. *Experimental gerontology* 40(7):549–555. DOI 10.1016/j.exger.2005.04.009
130. Sutherland AG, Cook A, Miller C et al (2015) Older Patients Are Immunocompromised by Cytokine Depletion and Loss of Innate Immune Function After HIP Fracture Surgery. *Geriatric orthopaedic surgery & rehabilitation* 6(4):295–302. DOI 10.1177/2151458515605564
131. Jones G, Nguyen T, Sambrook P, Kelly PJ, Eisman JA (1994) Progressive loss of bone in the femoral neck in elderly people. Longitudinal findings from the Dubbo osteoporosis epidemiology study. *BMJ* 309(6956):691–695. DOI 10.1136/bmj.309.6956.691
132. Syftestad GT, Urist MR (1982) Bone aging. *Clinical orthopaedics and related research*(162):288–297
133. Jørgensen NR, Schwarz P (2011) Effects of anti-osteoporosis medications on fracture healing. *Current osteoporosis reports* 9(3):149–155. DOI 10.1007/s11914-011-0065-0
134. Gruber R, Koch H, Doll BA, Tegtmeier F, Einhorn TA, Hollinger JO (2006) Fracture healing in the elderly patient. *Experimental gerontology* 41(11):1080–1093. DOI 10.1016/j.exger.2006.09.008
135. Wang Z, Ehnert S, Ihle C et al (2014) Increased oxidative stress response in granulocytes from older patients with a hip fracture may account for slow

- regeneration. *Oxidative medicine and cellular longevity* 2014:819847. DOI 10.1155/2014/819847
136. Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (2017) So dick war Deutschland noch nie, Ergebnisse des 13. DGE-Ernährungsberichts zur Übergewichtsentwicklung. <https://www.dge.de/presse/pm/so-dick-war-deutschland-noch-nie/>. Zugegriffen: 04. Januar 2019
137. Azodi O, Bellocco R, Eriksson K, Adami J (2006) The impact of tobacco use and body mass index on the length of stay in hospital and the risk of post-operative complications among patients undergoing total hip replacement. *The Journal of bone and joint surgery. British volume* 88(10):1316–1320. DOI 10.1302/0301-620X.88B10.17957
138. Afzal S, Tybjaerg-Hansen A, Jensen GB, Nordestgaard BG (2016) Change in Body Mass Index Associated With Lowest Mortality in Denmark, 1976-2013. *JAMA* 315(18):1989–1996. DOI 10.1001/jama.2016.4666
139. Carreras-Torres R, Johansson M, Haycock PC et al (2018) Role of obesity in smoking behaviour. Mendelian randomisation study in UK Biobank. *BMJ (Clinical research ed.)* 361:k1767. DOI 10.1136/bmj.k1767
140. Corre F, Lellouch J, Schwartz D (1971) Smoking and leucocyte-counts. *The Lancet* 298(7725):632–634. DOI 10.1016/S0140-6736(71)80071-5
141. Gillissen A (2008) Tabakrauchen und Lungenerkrankungen. *Pneumologie* 5(6):378–385. DOI 10.1007/s10405-008-0253-5
142. Schlundt C, Schell H, Goodman SB, Vunjak-Novakovic G, Duda GN, Schmidt-Bleek K (2015) Immune modulation as a therapeutic strategy in bone regeneration. *Journal of experimental orthopaedics* 2(1):1. DOI 10.1186/s40634-014-0017-6
143. Chan-Yeung M, Ferreira P, Frohlich J, Schulzer M, Tan F (1981) The effects of age, smoking, and alcohol on routine laboratory tests. *American journal of clinical pathology* 75(3):320–326
144. Guralnik JM, Eisenstaedt RS, Ferrucci L, Klein HG, Woodman RC (2004) Prevalence of anemia in persons 65 years and older in the United States. Evidence for a high rate of unexplained anemia. *Blood* 104(8):2263–2268. DOI 10.1182/blood-2004-05-1812

145. Petrosyan I, Blaison G, Andrès E, Federici L (2012) Anaemia in the elderly. An aetiologic profile of a prospective cohort of 95 hospitalised patients. *European journal of internal medicine* 23(6):524–528. DOI 10.1016/j.ejim.2012.03.013
146. Huang R, Greenky M, Kerr GJ, Austin MS, Parvizi J (2013) The effect of malnutrition on patients undergoing elective joint arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 28(8 Suppl):21–24. DOI 10.1016/j.arth.2013.05.038
147. Al-Hadithy N, Sewell MD, Bhavikatti M, Gikas PD (2012) The effect of smoking on fracture healing and on various orthopaedic procedures. *Acta orthopaedica Belgica* 78(3):285–290
148. Adams CI, Keating JF, Court-Brown CM (2001) Cigarette smoking and open tibial fractures. *Injury* 32(1):61–65
149. Azodi O, Lindström D, Adami J et al (2009) The efficacy of a smoking cessation programme in patients undergoing elective surgery. A randomised clinical trial. *Anaesthesia* 64(3):259–265. DOI 10.1111/j.1365-2044.2008.05758.x
150. Studie britischer Regierungsagentur widerlegt Mythen über E-Zigaretten. <http://www.reemtsma.com/reethink/neue-studie-der-regierungsagentur-public-health-england-viele-raucher-halten-e-zigarette-faelschlicherweise-fuer-aehnlich-schaedlich-wie-konsum-von-tabak/>. Zugegriffen: 05. März 2019
151. Kahnert S, Schaller K, Mons U (2018) Deutsches Krebsforschungszentrum (2018). E-Zigaretten: Konsumverhalten in Deutschland 2014-2018. Aus der Wissenschaft - für die Politik, Heidelberg
152. Spiegel Online, Hamburg, Germany (2016) Britische Studie: Mediziner halten E-Zigarette für Segen - SPIEGEL ONLINE - Gesundheit. <http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/e-zigarette-ist-ein-segen-sagen-britische-mediziner-a-1089770.html>. Zugegriffen: 05. März 2019
153. Bumm R (2016) Komplikationsklassifikation modifiziert nach Clavien. <http://www.klinikmanual.de/page.php?id=164&category=memo>. Zugegriffen: 03. Januar 2019
154. Herold G (Hrsg) (2015) Innere Medizin 2015. Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis. Herold, Köln
155. Jelkmann W (2011) Regulation of erythropoietin production. *The Journal of physiology* 589(Pt 6):1251–1258. DOI 10.1113/jphysiol.2010.195057

156. Link H, Bokemeyer C (2003) Therapie mit Erythropoetinen in der Onkologie. *Der Onkologe* 9(5):473–481. DOI 10.1007/s00761-003-0505-2
157. Macdougall IC, Tucker B, Thompson J, Tomson CRV, Baker LRI, Raine AEG (1996) A randomized controlled study of iron supplementation in patients treated with erythropoietin. *Kidney International* 50(5):1694–1699. DOI 10.1038/ki.1996.487
158. Fishbane S, Frei GL, Maesaka J (1995) Reduction in recombinant human erythropoietin doses by the use of chronic intravenous iron supplementation. *American Journal of Kidney Diseases* 26(1):41–46. DOI 10.1016/0272-6386(95)90151-5
159. CANADIANORTHOPEDICPERIOPERATIVE (1993) Effectiveness of perioperative recombinant human erythropoietin in elective hip replacement. *The Lancet* 341(8855). DOI 10.1016/0140-6736(93)91143-A
160. Omlor G, Gühring T, Kleinschmidt K, Speicher A, Brohm K, Richter W (Hrsg) (2010) Verbesserung der Knochenheilung durch den multipotenten Wachstumsfaktor Erythropoietin – eine experimentelle Studie am Kaninchen-Radius-Defektmodell. German Medical Science GMS Publishing House
161. Jelkmann W (2013) Körper eigene Produktion von Erythropoietin (EPO). *Dtsch Z Sportmed* 2013(11). DOI 10.5960/dzsm.2013.094
162. Herr C (2009) Suppression of pulmonary innate host defence in smokers
163. Herr C, Beisswenger C, Hess C et al (2008) Suppression des angeborenen Immunsystems der Lunge durch Rauchen. *Pneumologie* 62(S 2). DOI 10.1055/s-2008-1074432
164. Rink L, Kruse A, Haase H (2012) *Immunologie für Einsteiger*. Spektrum Akademischer Verlag, Heidelberg
165. Birk Grüling (2016) Prehabilitation- Fit vor der OP. Große Operationen schlauchen den Körper und schwächen die Muskeln. Prehabilitation soll das verhindern. Bei dem Ansatz trainieren Kranke schon vor dem Eingriff Beweglichkeit und Kraft.
<http://www.spiegel.de/gesundheit/diagnose/knieoperation-und-hueftoperation-trainieren-vor-dem-eingriff-a-1060833.html>. Zugegriffen: 04. Januar 2019
166. Hecker WC, Ring-Mrozik E, Limmer S, Mantel K (1995) Risikoscore und postoperative Komplikationen in der Kinderchirurgie. *Langenbecks Arch Chir* 380(4). DOI 10.1007/BF00207914

167. Sathianathan NJ, Weight CJ, Jarosek SL, Konety BR (2018) Increased Surgical Complications in Smokers Undergoing Radical Cystectomy. *Bladder cancer (Amsterdam, Netherlands)* 4(4):403–409. DOI 10.3233/BLC-180185
168. Novikov DA, Swensen SJ, Buza JA, Gidumal RH, Strauss EJ (2016) The effect of smoking on ACL reconstruction. A systematic review. *The Physician and sportsmedicine* 44(4):335–341. DOI 10.1080/00913847.2016.1216239

9 Anhang

9.1 Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	<i>analysis of variances</i>
BG	Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Tübingen
BMA	<i>bone marrow aspirate</i>
BMI	<i>Body-Mass-Index</i>
BMP	<i>bone morphogenetic protein</i>
c	<i>complication</i>
c-	Ohne Komplikation
c+	Mit Komplikation
CRP	C-reaktives Protein
df	<i>degrees of freedom</i>
DGEM	Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin
EPO	Erythropoetin
ESPEN	<i>European Society for Clinical Nutrition and Metabolism</i>
F	F-Test
Gamma-GT	Gamma-Glutamyl-Transpeptidase
GOT	Glutamat-Oxalat-Transaminase
HIF	Hypoxie-induzierter-Faktor
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD-10	<i>International Statistical Classification of Diseases</i>
J.	Jahre
M	Mittelwert

MCH	<i>mean corpuscular haemoglobine</i>
MCHC	<i>mean corpuscular haemoglobine concentration</i>
MCV	<i>mean corpuscular volume</i>
med	Median
MNA	<i>Mini Nutritional Assessment</i>
n	N-Wert
NRS	<i>Nutritional Risk Screening</i>
OPG	Osteoprotegerin
p	P-Wert
<i>py</i>	<i>pack years</i>
RANKL	<i>Receptor Activator of NF-κB Ligand</i>
r-HuEPO	rekombinantes humanes Erythropoetin
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
s	<i>smoker</i>
s-	Nichtraucher
s+	Raucher
SD	<i>standard deviation</i>
SF-36	<i>Short Form-36</i>
sig.	signifikant
t	t-Test
TGF- β	<i>transforming growth factor-beta</i>
VAS	Visuelle Analogskala
WHO	Weltgesundheitsorganisation

9.2 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Häufigste Todesursachen im Jahr 2015 in Deutschland. Abbildung des Statistischen Bundesamtes (Destatis, 2017) [45].	6
Abbildung 2: Schematische Darstellung der Hämatopoese [71].	9
Abbildung 3: Gruppierung des Patientenkollektivs.	17
Abbildung 4: Nichtraucher und Raucheranteil des gesamten Patientenkollektivs.	21
Abbildung 5: Altersverteilung aller in die Studie eingeschlossener Patienten.	22
Abbildung 6: Altersabhängiges Rauchverhalten der analysierten Patienten.	22
Abbildung 7: Alter als Risikofaktor.	24
Abbildung 8: Hämoglobinwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).	26
Abbildung 9: Hämoglobinwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).	27
Abbildung 10: Hämoglobinwerte im Vergleich Nichtraucher versus starke Raucher zwischen 40 und 69 Jahren.	28
Abbildung 11: Hämoglobinwerte bei weiblichen Patienten im Altersvergleich.	29
Abbildung 12: Hämoglobinwerte bei männlichen Patienten im Altersvergleich.	30
Abbildung 13: <i>ROC curve</i> Hämoglobin.	31
Abbildung 14: Hämatokritwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).	32
Abbildung 15: Hämatokritwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).	33
Abbildung 16: Hämatokritwerte im Vergleich Nichtraucher versus starke Raucher zwischen 40 und 69 Jahren.	34
Abbildung 17: Hämatokritwerte bei weiblichen Patienten im Altersvergleich.	35
Abbildung 18: Hämatokritwerte bei männlichen Patienten im Altersvergleich.	35
Abbildung 19: <i>ROC curve</i> Hämatokrit.	36
Abbildung 20: Erythrozytenwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).	37
Abbildung 21: Erythrozytenwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).	38
Abbildung 22: Erythrozytenwerte im Vergleich Nichtraucher versus starke Raucher zwischen 40 und 69 Jahren.	39
Abbildung 23: Erythrozytenwerte bei weiblichen Patienten im Altersvergleich.	39
Abbildung 24: Erythrozytenwerte bei männlichen Patienten im Altersvergleich.	40
Abbildung 25: <i>ROC curve</i> Erythrozyten.	41
Abbildung 26: MCV-Werte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).	42
Abbildung 27: MCV-Werte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).	42
Abbildung 28: MCV-Werte im Vergleich Nichtraucher versus starke Raucher zwischen 40 und 69 Jahren.	43

Abbildung 29: <i>ROC curve</i> MCV	44
Abbildung 30: Thrombozytenwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).	45
Abbildung 31: Thrombozytenwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).	45
Abbildung 32: Thrombozytenwerte im Altersvergleich.	46
Abbildung 33: <i>ROC curve</i> Thrombozyten.	47
Abbildung 34: Leukozytenwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).	48
Abbildung 35: Leukozytenwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).	49
Abbildung 36: <i>ROC curve</i> Leukozyten.....	49
Abbildung 37: Neutrophile Granulozytenwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).....	50
Abbildung 38: Neutrophile Granulozytenwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).....	51
Abbildung 39: Neutrophile Granulozytenwerte bei Patienten im Alter von ≥75 Jahren.	51
Abbildung 40: Lymphozytenwerte im Vergleich (Gruppe 1 siehe Tabelle 2).....	53
Abbildung 41: Lymphozytenwerte im Vergleich (Gruppe 2 siehe Tabelle 2).....	53
Abbildung 42: Lymphozytenwerte im Altersvergleich.	54
Abbildung 43: <i>ROC curve</i> Lymphozyten.....	55
Abbildung 44: Vergleich zwischen Lymphozyten- und Hämoglobinwerten bei ≥75-jährigen weiblichen Patienten ohne und mit Komplikation.....	56
Abbildung 45: Vergleich zwischen Lymphozyten- und Erythrozytenwerten bei ≥75-jährigen weiblichen Patienten ohne und mit Komplikation.....	57
Abbildung 46: Vergleich zwischen Erythrozyten- und Hämoglobinwerten bei ≥75-jährigen weiblichen Patienten ohne und mit Komplikation.....	58
Abbildung 47: Vergleich zwischen Hämatokrit- und Hämoglobinwerten bei ≥75-jährigen weiblichen Patienten ohne und mit Komplikation.....	58
Abbildung 48: NRS von Patienten im Alter von ≥75 Jahren.....	59
Abbildung 49: NRS Score im Verhältnis zu den Hämoglobinwerten weiblicher Patienten ≥75 Jahre ohne und mit Komplikation.	60
Abbildung 50: NRS Score im Verhältnis zu den Hämoglobinwerten männlicher Patienten ≥75 Jahre ohne und mit Komplikation.	60
Abbildung 51: NRS Score im Verhältnis zu den Hämatokritwerten weiblicher Patienten ≥75 Jahre ohne und mit Komplikation.	61

Abbildung 52: NRS Score im Verhältnis zu den Erythrozytenwerten weiblicher Patienten ≥ 75 Jahre ohne und mit Komplikation.	62
Abbildung 53: NRS Score im Verhältnis zu den Neutrophilen Granulozytenwerten von Patienten ≥ 75 Jahre ohne und mit Komplikation.	63
Abbildung 54: NRS Score im Verhältnis zu den Lymphozytenwerten von Patienten ≥ 75 Jahre ohne und mit Komplikation.	63

9.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Vergleich der gesamten Datenbank mit der Datenbank- Auswahl zur statistischen Auswertung.....	15
Tabelle 2: Gruppenbildung zur Veranschaulichung der Vergleiche, die in der statistischen Auswertung durchgeführt wurden.	18
Tabelle 3: Darstellung der Signifikanzen mit Graph Pad Prism.	19

9.4 Erklärung zum Eigenanteil

Diese Arbeit wurde am Siegfried Weller Institut für Unfallmedizinische Forschung in Kooperation mit der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. Andreas Nüssler durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Prof. Dr. Andreas Nüssler.

Die Daten die zu diesen Ergebnissen geführt haben entstammen der Datenbank der Nutrition-Studie des Siegfried Weller Instituts unter Leitung von Prof. Dr. Andreas Nüssler.

Die Erhebung der Daten von 150 Patienten erfolgte mittels Patientenbefragung in der Berufsgenossenschaftlichen Unfallklinik Tübingen, beziehungsweise im Rahmen des „*Follow up*“ telefonisch und wurde von mir durchgeführt. Die Eingabe dieser pseudonymisierten Patientendaten in die Datenbank erfolgte eigenständig durch mich.

Die statistische Auswertung und die Berechnungen, die zur Entstehung der gezeigten Abbildungen führten, erfolgten nach der Einarbeitung durch Frau Dr. Vrinda Sreekumar und Frau Dr. sc. hum. Sabrina Ehnert eigenständig durch mich.

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

Tübingen, den 14.01.2020

Juliane Schmid

9.5 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die zum guten Gelingen dieser Dissertation auf den unterschiedlichsten Wegen beigetragen haben.

Für das Ermöglichen dieser Arbeit möchte ich insbesondere meinem Doktorvater Prof. Dr. Andreas Nüssler danken. Durch Ihre immerwährende Unterstützung und optimale Betreuung, Anregung zu Diskussionen, sowie sehr zügigen Korrekturen, stand der Finalisierung der Dissertation nichts im Wege.

Ein großes Dankeschön gilt Frau Dr. Vrinda Sreekumar für die engagierte Betreuung meiner Dissertation, die Einarbeitung in die Statistiksoftware, sowie die weitere Unterstützung auch über ihre Arbeit am Siegfried Weller Institut hinaus. An dieser Stelle möchte ich mich auch bei meiner Projektleiterin Frau Dr. sc. hum. Sabrina Ehnert für die ständige Unterstützung bedanken. Einen herzlichen Dank auch an alle aktuellen und ehemaligen Kollegen des Instituts, die mich während der Zeit meiner Dissertation begleitet haben. Besonderer Dank gilt hier Svetlana Gasimova für die Unterstützung und Organisation sämtlicher Präsentationstermine. Für die detaillierte Einarbeitung in die Datenbank des Instituts, sowie die Beantwortung diesbezüglicher Fragen möchte ich mich bei Dr. med. Christoph Ihle bedanken.

An dieser Stelle möchte ich auch einen großen Dank an Frau Dr. phil. Brendel und die hervorragende Beratung durch das Institut für Klinische Epidemiologie und angewandte Biometrie der Universität Tübingen aussprechen.

Herzlich bedanken möchte ich mich bei meiner gesamten Familie. Insbesondere für ihr liebevolle und immerwährende Unterstützung, die es mir ermöglicht hat, meinen eigenen Weg zu gehen.

Andreas, dir gilt besonderer Dank! Ohne dich hätte ich mich nie an eine Dissertation gewagt. Danke für die vielen Stunden, Wochen und Monate, in denen du mich in jeder Hinsicht, ob beim Vorbereiten von Präsentationen, beim Schreiben oder Korrekturlesen dieser Dissertation motiviert und unterstützt hast.

Abschließend möchte ich mich bei allen Patienten der BG für die motivierte und bereitwillige Teilnahme an dieser Studie bedanken. Ohne sie wäre es nicht zu dieser Dissertation gekommen!