

Aus dem Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie (ZOU)  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Analyse und Beurteilung von Mangelernährungszuständen während  
einer akuten postoperativen, bakteriellen Infektion bei  
Osteosynthese- und Endoprothetikverfahren.

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der  
Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von  
Björn Schaper  
aus Bremen

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 06.12.2022

# Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis.....	I
Abkürzungsverzeichnis .....	V
Abbildungsverzeichnis.....	VI
Tabellenverzeichnis.....	VII
1 Einführung.....	1
2 Literaturdiskussion .....	2
2.1 Osteosynthesen.....	2
2.2 Osteosyntheseassoziierte Infektionen (OAI).....	3
2.2.1 Pathogenese .....	3
2.2.2 Klassifikation von OAI .....	4
2.2.3 Therapie von OAI .....	4
2.3 Gelenkendoprothetik.....	5
2.3.1 Epidemiologie.....	7
2.3.2 Symptomatik und klinisches Bild bei Gelenksprotheseninfektion .....	7
2.3.3 Diagnostik .....	8
2.3.4 Klassifikation von Gelenkprotheseninfektionen .....	9
2.3.5 Therapie von Protheseninfektionen.....	9
2.4 Menschlicher Metabolismus.....	11
2.4.1 Anaboler Metabolismus.....	11
2.4.2 Kataboler Metabolismus.....	12
2.4.3 Hyperkataboler Metabolismus bei akuter Infektion.....	12
2.5 Ernährung .....	14
2.5.1 Ernährungsempfehlung .....	15
2.5.2 Personalisierte Ernährung.....	15
2.5.3 Mangelernährung .....	17

2.5.4 Bezug zum Thema .....	17
2.5.6 Diagnostik Mangelernährung .....	19
2.6 Mögliche Tools zur Diagnose einer Mangelernährung.....	20
2.6.1 Serumalbumin .....	20
2.6.2 Serumpräalbumin .....	21
2.6.3 Serum-Transferrin .....	22
2.6.4 Gesamteiweiß im Serum .....	23
2.6.5 Vitamin D.....	23
2.6.6 Zinkkonzentration im Blutserum .....	26
2.6.7 Fragebogen Mini Nutritional Assessment.....	27
2.6.8 Gewichtsbestimmung und Body-Mass-Index .....	28
2.6.9 Bioelektrische Impedanzanalyse .....	29
3 Material und Methoden.....	33
3.1 Material.....	33
3.2 Studiendesign .....	33
3.3 Ablauf.....	34
3.4 Mini Nutritional Assessment - Long Form .....	34
3.5 Charlson Komorbiditätsindex .....	35
3.6 Ethikantrag.....	36
3.7 Klinische Endpunkte .....	37
3.8 Statistische Analyse.....	37
4 Ergebnisse .....	39
4.1 Geschlechterverteilung der Probandengruppe .....	39
4.2 Altersverteilung der Probandengruppe .....	39
4.3 Anteil der Infektarten in der Probandengruppe .....	40
4.4 Deskriptive Statistik der MNA-LF und Biomarker Werten bei Aufnahme .....	40
4.5 Deskriptive Statistik in Abhängigkeit zum MNA-LF .....	41
4.5.1 Altersverteilung der Probanden nach MNA-LF Werten .....	41

4.5.2 Vergleich der Probanden nach MNA-LF Werten und dem Charlson-Komorbiditätsindex .....	42
4.5.3 Vergleich der Anzahl an chirurgischen Revisionen nach dem MNA-LF gruppiert .....	43
4.5.4 Vergleich der Probanden nach stationärer Therapiedauer und MNA-LF Werten .....	44
4.6 Analyse der Entwicklung des Ernährungsstatus im Therapieverlauf .....	45
4.6.1 Entwicklung des MNA-LF Scores während der stationären Behandlung ..	45
4.6.2 Appetitverhalten vor und während der Therapie .....	46
4.6.3 Verhalten von Gewicht und BMI während der Therapie .....	47
4.7 Biomarker Vergleich mit dem MNA-LF sowie Verlauf während der stationären Therapie.....	48
4.7.1 Analyse der Biomarker nach MNA-LF .....	48
4.7.2 Analyse der Biomarker nach Infektionsart.....	50
4.7.3 Analyse der Biomarker bei Aufnahme im Vergleich zum Follow-Up.....	51
4.8 Vergleich der Biomarker mit den MNA-LF Werte zur Detektion einer Mangelernährung bei Probanden mit implantatassoziierten Infektionen .....	52
4.8.1 Biomarker Gesamteiweiß .....	52
4.8.2 Biomarker Albumin .....	53
4.8.3 Biomarker Präalbumin.....	54
4.8.3 Biomarker Transferrin.....	55
4.8.4 Rainey-McDonald Nutritional Index .....	56
4.8.5 Biomarker Vitamin D .....	57
4.8.6 Biomarker Zink .....	58
4.9 Bio Impedanzanalyse.....	59
4.9.1 Vergleich des extrazellulären Wassers in Prozent bei Aufnahme und Follow-Up .....	59

4.9.2 Vergleich BIA Daten bei Aufnahme und Follow-Up .....	60
4.9.3 Vergleich der BIA Daten mit den MNA-LF Werten in Form von bioelektrischen Impedanz-Vektoranalysen.....	61
5 Ergebnisdiskussion .....	63
5.1 Einführung .....	63
5.2 Ergebnisdiskussion Fragebogen MNA-LF .....	63
5.3 Ergebnisdiskussion BIA .....	65
5.4 Ergebnisdiskussion Biomarker.....	67
5.4.1 Zusammenhang zwischen Serumproteine und Mangelernährung .....	67
5.4.2 Interpretation der Vitamin D Serumwerte .....	68
5.4.3 Analyse der Zinkserumwerte im Rahmen einer Mangelernährung.....	69
6 Zusammenfassung.....	71
7 Literaturverzeichnis .....	72
8 Danksagung .....	91

## Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
BCM	Körperzellmasse
BIA	bioelektrische Impedanzanalyse
BIVA	bioelektrische Impedanzvectoranalyse
BMI	Body-Mass-Index
CCI	Charlson Komorbiditätsindex
CRP	C-reaktive Protein
CT	Computer Tomographie
DEXA	Doppelröntgen-Absorptiometrie
DGE	Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.
ECW	Extrazelluläres Wasser
ESPEN	European Society for clinical Nutrition and Metabolism
et al.	Et alii (lat.: und andere)
FFM	Fettfreie Masse
GLIM	Global Leadership Initiative on Malnutrition
ICW	Intrazelluläres Wasser
IL-1	Interleukin 1
IL-6	Interleukin 6
MNA	Mini Nutritional Assessment
MNA-LF	Mini Nutritional Assessment-Long Form
MNA-SF	Mini Nutritional Assessment-Short Form
OAI	Osteosynthese Assoziierte Infektion
RNMI	Rainey-McDonald Nutritional Index
Rz	Resistanz
SGA	Subjective Global Assessment
Tbl.	Tabelle
TBW	Gesamtkörperwasser
TNF-a	Tumornekrosefaktor Alpha
VDR	Vitamin D Rezeptor
Vgl.	vergleiche
Xc	Reaktanz
Z	Impedanz

## Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: BEISPIELE FÜR UNTERSCHIEDLICHE OSTEOSYNTHESE VERFAHREN. ....	2
ABBILDUNG 2: THERAPIE-MANAGEMENT BEI PERIIMPLANTÄRER INFEKTIONEN .....	5
ABBILDUNG 3: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG EINER HÜFT-TOTALENDOPROTHESE .....	6
ABBILDUNG 4: THERAPIE-MANAGEMENT BEI PERIPROTHETISCHEN INFEKTIONEN .....	11
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER METABOLISCHEN VERÄNDERUNGEN IM ORGANISMUS BEI STRESSOREN WIE BEISPIELSWEISE AKTIVE INFEKTIONEN ODER VORHERIGE TRAUMAEREIGNISSE.....	13
ABBILDUNG 6: VITAMIN D STOFFWECHSEL IM MENSCHLICHEN ORGANISMUS .....	24
ABBILDUNG 7: BIVA NOMOGRAMM UND DEREN INTERPRETATION .....	31
ABBILDUNG 8: GESCHLECHTERVERTEILUNG DER STUDIENPOPULATION IN PROZENT. ....	39
ABBILDUNG 9: DARSTELLUNG DER ALTERSVERTEILUNG IN DER STUDIENPOPULATION. ....	40
ABBILDUNG 10: VERTEILUNG DER INFEKTIONSARTEN IN DER STUDIENPOPULATION IN PROZENT. ....	40
ABBILDUNG 11: DIE ABBILDUNG ZEIGT DIE ALTERSVERTEILUNG NACH DEN MNA-LF WERTEN GRUPPIERTEN PROBANDEN AN.....	42
ABBILDUNG 12: VERGLEICH DIE CHARLSON-KOMORBIDITÄTSINDEX BEWERTUNG NACH MNA- LF GRUPPIERTEN PROBANDEN.. ....	43
ABBILDUNG 13: DIE ABBILDUNG ZEIGT DIE ANZAHL DER CHIRURGISCHEN REVISIONEN BEI DEN PROBANDEN NACH DEM MNA-LF WERTEN GRUPPIERT.....	44
ABBILDUNG 14: IN DER ABBILDUNG WIRD DIE JEWEILIGE BEHANDLUNGSZEIT IN TAGEN MIT DEN PROBANDEN NACH DEM MNA-LF WERTEN GRUPPIERT VERGLEICHEN.....	45
ABBILDUNG 15: DIE ABBILDUNG VERGLEICH DIE MNA-LF WERTE BEI DEN PROBANDEN MIT DEM AUFNAHME- UND DEN FOLLOW UP ZEITPUNKT. ....	46
ABBILDUNG 16: ANALYSE DES APPETITVERHALTENS IM VERGLEICH VOR UND WÄHREND DER 14 TÄGIGEN THERAPIEPHASE.....	47
ABBILDUNG 17: VERGLEICH VOM KÖRPERGEWICHT UND ENTSPRECHENDEN BMI WERTEN ZWISCHEN AUFNAHME UND FOLLOW-UP ZEITPUNKT. ....	48
ABBILDUNG 18: DARSTELLUNG SOWIE DIE VERTEILUNG DER GESAMTEIWEIß UND MNA-LF WERTE. ....	53
ABBILDUNG 19: DIE ABB. ZEIGT DIE VERTEILUNG DER PROBANDEN FÜR SERUM ALBUMIN UND MNA-LF WERTE. ....	54

ABBILDUNG 20: ES WERDEN DIE PROBANDENDATEN VON PRÄALBUMIN SOWIE MNA-LF WERTE IM SÄULENDIAGRAMM ABGEBILDET.....	55
ABBILDUNG 21: DARSTELLUNG SOWIE DIE ABSOLUTE VERTEILUNG DER PROBANDEN NACH TRANSFERRIN UND MNA-LF WERTE.....	56
ABBILDUNG 22: DARSTELLUNG SOWIE ABSOLUTE VERTEILUNG DER PROBANDEN NACH RMNI UND MNA-LF WERTE. ....	57
ABBILDUNG 23: DIE ABB. ZEIGT DIE ABSOLUTE VERTEILUNG DER PROBANDEN DER VITAMIN D SOWIE MNA-LF WERTE.....	58
ABBILDUNG 24: DIE ABB. ZEIGT DIE EINORDNUNG DER PROBANDEN NACH ZINK UND MNA-LF WERTEN IN DIE JEWEILIGE SÄULE.....	59
ABBILDUNG 25: DIE ABB. ZEIGT DEN VERGLEICH DAS EXTRAZELLULÄRE WASSER DER PROBANDEN ZUM AUFNAHME- UND FOLLOW-UP ZEITPUNKT.....	60
ABBILDUNG 26: VERGLEICH DER BIA-DATENSÄTZE ZUM AUFNAHME- UND FOLLOW-UP ZEITPUNKT.....	61
ABBILDUNG 27: DIE GRAPHIK ZEIGT UND VERGLEICHT DIE BIA-DATEN NACH MNA-LF WERTE KLASSIFIZIERT ZUM AUFNAHMEZEITPUNKT.....	62

## **Tabellenverzeichnis**

TABELLE 1: GEWICHTUNGSFAKTOREN VON GRUNDERKRANKUNGEN ZUR BESTIMMUNG DES CHARLSON KOMORBIDITÄTSINDEX IN ANLEHNUNG AN (M E CHARLSON ET AL., 1987)	36
TABELLE 2: DESKRIPTIVE STATISTIK DER MNA-LF WERTE UND DER ERHOBENEN BIOMARKER BEI AUFNAHME .....	41
TABELLE 3: VERGLEICH DER BIOMARKER ZWISCHEN NICHT MANGELERNÄHRTEN (MNA NORMAL) UND MANGELERNÄHRTEN PATIENTEN (MNA MANGEL). ....	49
TABELLE 4: VERGLEICH DER BIOMARKER NACH AKUTER UND CHRONISCHER INFEKTION. ....	50
TABELLE 5: VERGLEICH DER BIOMARKER ZUM AUFNAHMEZEITPUNKT UND FOLLOW-UP .....	51

# 1 Einführung

Mangelernährung stellt einen Zustand der Fehlernährung dar, bei welcher ein Patient nicht in der Lage ist, den physiologischen Bedarf an Proteinen, Kohlenhydraten und Nährstoffen über die Nahrung ausreichend aufzunehmen (Cederholm et al., 2017). Eine daraus resultierende Mangelernährung stellt im klinischen Alltag ein komplexes Problem dar. Insbesondere bei älteren Patienten besteht ein auffälliger Zusammenhang zwischen einer unerkannten Mangelernährung im stationären Aufenthalt und daraus resultierenden Komorbiditäten (Drevet et al., 2014; Hong et al., 2019). Neben der Beeinflussung der Fragilität belegten Studien auch das erhöhte Risiko einer postoperativen Infektion bei Mangelernährung (Yi et al., 2015; Gu et al., 2019).

In dieser Dissertation soll eine krankheitsassoziierte Mangelernährung im Zusammenhang mit periimplantären und endoprothetischen Infektionen analysiert werden. Im Vergleich zu bisherigen Studien wird sich diese Arbeit jedoch nicht auf eine einmalige Erhebung des Ernährungsstatus beschränken, sondern ein Follow-Up über den gesamten stationären Aufenthalt erheben.

Um eine krankheitsassoziierte Mangelernährung zu objektivieren, eignen sich mehrere Parameter. In dieser Arbeit wird eine Ernährungsanamnese mit dem Mini Nutritional Assessment (MNA) durchgeführt (Vellas et al., 1999). Zusätzlich wird die segmentale bioelektrische Impedanzanalyse angewandt, welche über unterschiedliche elektrische Leitfähigkeiten von verschiedenen Körpergeweben Rückschlüsse auf die körperliche Zusammensetzung ermöglicht (Kyle et al., 2004). Weiterhin wird der Status des Ernährungszustandes auf Grundlage von entsprechenden Laborparametern erhoben (Bharadwaj et al., 2016).

Das Ziel dieser Arbeit ist es, zu überprüfen, ob die stationäre Versorgung den Ernährungszustand von Infektpatienten beeinflusst und ob eine Mangelernährung zu einem verminderten Therapieerfolg beziehungsweise einem verzögerten Einsetzen dessen führt.

Interessant ist hierbei auch die Anwendung der bioelektrischen Impedanzanalyse, welche bei einer derartigen Fragestellung bisher noch nicht als mögliche sinnvolle Evaluationsmethode geprüft wurde.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Osteosynthesen

Unter einer Osteosynthese wird die operative Frakturversorgung verstanden. Dabei wird zunächst die Fraktur offen repositioniert und anschließend mit Implantaten stabilisiert. Je nach Frakturtyp stehen unterschiedliche Implantate (Schrauben, Platten, Marknägel, Kirschner Drähte) zu Verfügung (Abb. 1). Neben allgemeinen operativen Risiken wie beispielsweise Blutungen, Nervenläsionen und Wundheilungsstörungen besteht trotz geringer Prävalenz immer ein Risiko für osteosyntheseassoziierte Infektionen (OAI). Die Abbildung zeigt beispielhafte Frakturversorgungen mit unterschiedlichen Osteosyntheseverfahren (Abb. 1).

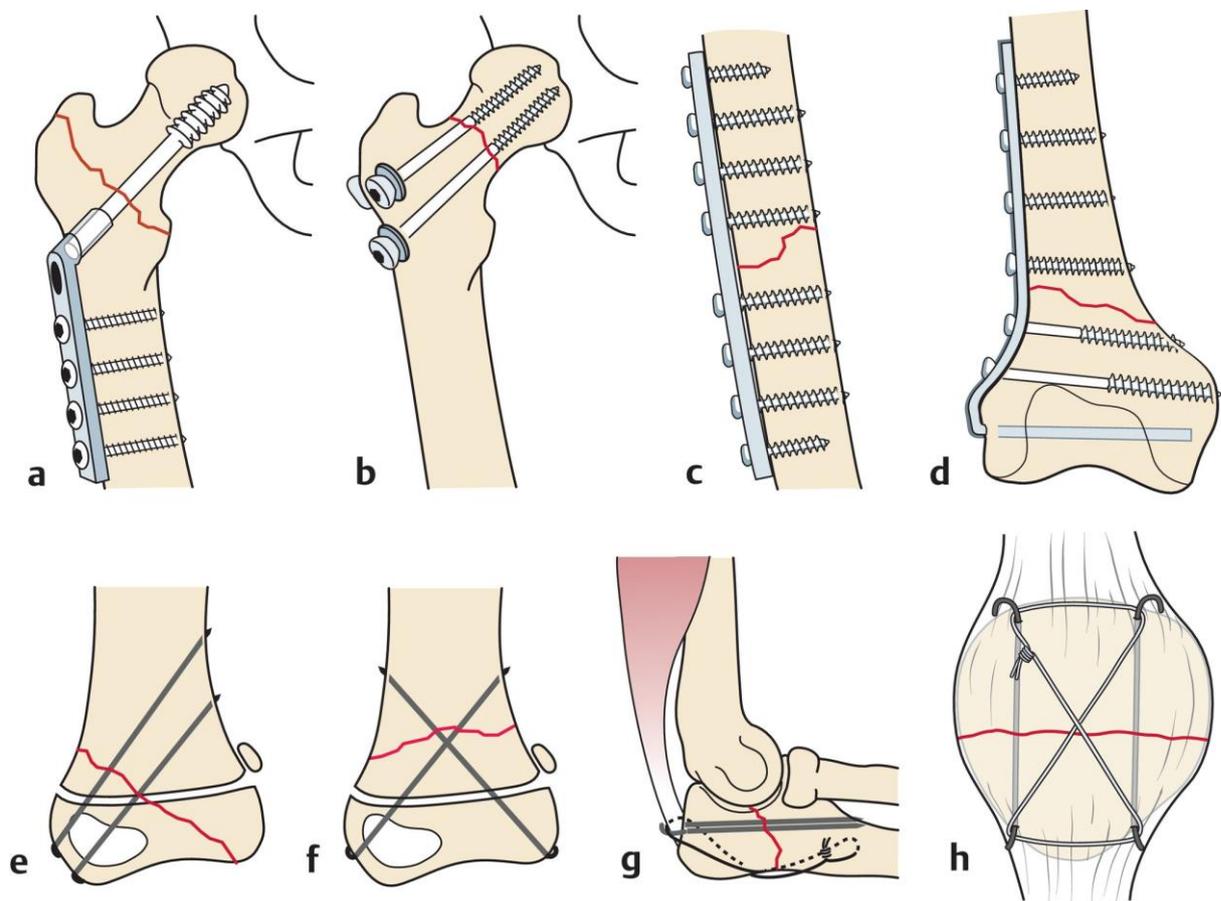


Abbildung 1: Beispiele für unterschiedliche Osteosynthese Verfahren. a) Dynamische Hüftschraube, b) Schraubenosteosynthese, c u. d) Plattenosteosynthesen, e u. f) K-Draht Osteosynthesen, g u. h) Zuggurtungsosteosynthesen (Schumpelick et al., 2010)

## **2.2 Osteosyntheseassoziierte Infektionen (OAI)**

Osteosyntheseassoziierte Infektionen (OAI) sind im Vergleich zu anderen Komplikationen relativ selten. Trotz steigender Osteosynthese Implantationen liegt die Prävalenz seit Jahren zwischen 1% bis 5 % (Kleber et al., 2015). Je nach zu versorgender Primärfraktur ist die Prävalenz stark variierend, so ist die Prävalenz bei offenen Frakturen um ein Vielfaches größer (Kleber et al., 2015). Sowohl endogene, als auch exogene Faktoren können die Entstehung einer Infektion begünstigen. Beispielsweise ist bei offenen Frakturen eine sterile Frakturversorgung mittels Osteosynthese durch Verschmutzungen des Operationsfeldes nur bedingt möglich. Andererseits können Keime die Osteosynthese endogen infizieren. Hier zeigen sich beispielsweise Rauchen, Diabetes mellitus und auch Mangelernährung als begünstigende Faktoren (Nasser et al., 2018).

Ätiologisch können OAI von Gelenkprotheseninfektionen abgegrenzt werden. Es ist davon auszugehen, dass es sich bei OAI häufig um Frühinfekte (< 10 Wochen postoperativ) handelt, während gelenkprophetische Infektionen verspätet auftreten und mutmaßlich häufiger durch endogene Ursachen ausgelöst werden (Fang et al., 2017). Die Behandlung einer OAI ist für die Gesellschaft mit einem enormen Ressourcenverbrauch verbunden. Darouiche publizierte, dass eine Behandlung pro Patienten ungefähr 15.000 US-Dollar kostet (Darouiche, 2004). Deshalb ist die Prävention einer OAI auch aus ökonomischer Sicht sehr sinnvoll.

### **2.2.1 Pathogenese**

OAI entstehen durch Keimkontaminationen, welche durch die Fraktur selbst (präoperativ), während der operativen Versorgung (intraoperativ) oder auch postoperativ. Beispielsweise sind offene Frakturen mit einem erhöhten Infektionsrisiko behaftet, abhängig vom Ausmaß der Verschmutzung und der Weichteilverletzung. Die postoperative Keimkontamination kann entweder durch Wundheilungsstörung oder durch eine hämatogene Streuung verursacht sein (Borens & Helmy, 2016). Die Folge ist eine keimverursachte Biofilmproduktion auf den Implantaten. Problematisch ist, dass der Biofilm eine erfolgreiche Immunantwort und Antibiotikawirkung reduziert (Gristina & Costerton, 1984). Beispielsweise sind Bakterien in Biofilmen von einer negativ geladenen Polymer Matrix umhüllt, welche eine Diffusionsbarriere für immunologische und antibiotische Moleküle darstellen kann (Trampuz et al., 2003; Darouiche, 2004). Des Weiteren befinden sich einige umhüllte Bakterien in einem

stoffwechsellinaktiven Zustand, so dass Bakterienstoffwechsel-abhängige Antibiotika wirkungslos bleiben (Trampuz et al., 2003).

### **2.2.2 Klassifikation von OAI**

Die OAI wird je nach Literatur unterschiedlich klassifiziert. Allerdings scheint die Einteilung in frühe (unter 2 Wochen), verzögerte (zwischen 2 – 10 Wochen) und späte (>10 Wochen) postoperative Infektionen sehr sinnvoll zu sein (Trampuz & Zimmerli, 2006). Es kann beobachtet werden, dass je nach Infektionsdauer unterschiedliche klinische Symptome auftreten. Neben den allgemeinen klinischen Zeichen einer Infektion (vgl. 2.3.2) kann eine radiologische Diagnostik bei einer vorliegenden OAI Spätinfektion weitere Hinweise liefern. Radiologisch imponieren Spätinfektionen häufig durch Verbreiterung des Frakturspalts sowie Sklerosierung der Fragmente, durch ungewöhnliche Kallusformationen oder Lockerung des Osteosynthesematerials (Kleber et al., 2015).

Des Weiteren zeigen sich charakteristische Assoziationen zwischen Bakterienpopulationen und dem Zeitpunkt des Auftretens der Infektion. Beispielsweise verursacht eine Kontamination mit Staphylococcus Aureus oder gramnegativen Bakterien eher eine frühe postoperative Infektion (Trampuz & Zimmerli, 2006).

Zudem zeigt die Klassifikation eine therapeutische Relevanz, denn je nach Zeitpunkt der Infektion unterscheidet sich das Stadium der Biofilmbildung. So zeigte Kleber et al., dass sich eine postoperative Infektion unter 6 Wochen durchaus Implantat erhaltend therapieren lässt (Kleber et al., 2015).

### **2.2.3 Therapie von OAI**

Die Behandlung einer OAI ist von vielen Faktoren abhängig, so dass jeder Patient bestenfalls nach einem individualisierten Therapieplan behandelt werden sollte. Die Dauer der Keimbelastung ist entscheidend dafür, ob das Osteosynthesematerial erhalten werden kann (Kleber et al., 2015). Weitere entscheidende Faktoren sind beispielsweise der Frakturstatus, die infektionsrelevanten Keime, der Knochenzustand oder auch die Weichteilsituation (Fang et al., 2017).

Dennoch sollten die gewählten Behandlungsstrategien optimalerweise mit einer Keimsanierung sowie Frakturheilung und Erhaltung der Körperfunktion einhergehen (Has et al., 2006). Die Abbildung von Kleber et al. verdeutlicht die Abhängigkeit der Behandlungsstrategien vom Entstehungszeitpunkt der Infektion sowie der

Pathogenität der Keime und dient als Behandlungsalgorithmus für OAI im Zentrum für septische Chirurgie der Charité Universitätsmedizin (Abb. 2).

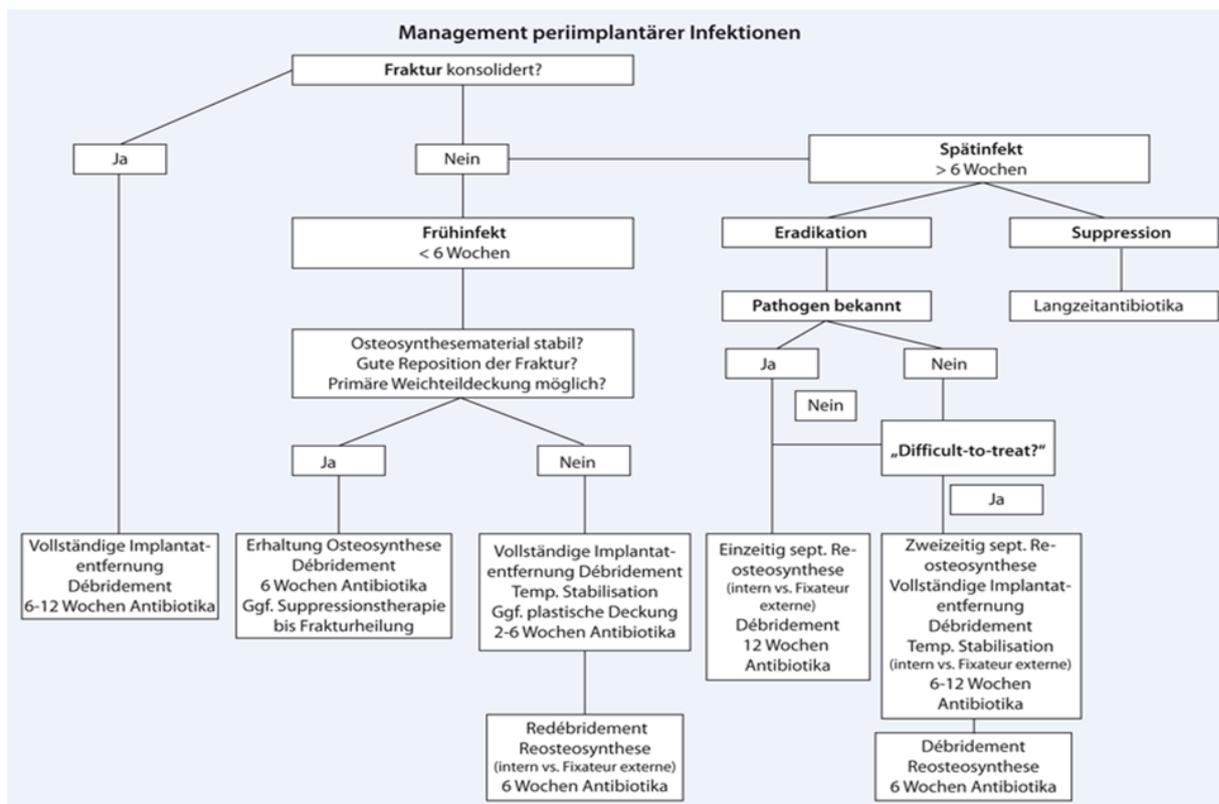


Abbildung 2: Therapie-Management bei periimplantärer Infektionen (Kleber et al., 2015).

### 2.3 Gelenkendoprothetik

Um einen kurzen Überblick über das Thema Gelenkendoprothetik zu geben, wird in diesem Kapitel auf die endoprothetische Versorgung des Hüftgelenkes eingegangen. Die primäre Hüftendoprothesenversorgung zählt im Vergleich zu anderen Gelenkersatzverfahren zu den häufigsten Eingriffen in Deutschland (Endoprothesenregister Deutschland von 2021). Meistens gehen der Implantation einer Hüftendoprothese eine deutliche Bewegungseinschränkung, mangelnde Belastungsfähigkeit sowie Schmerzen durch arthrotische Veränderungen voraus. Um die deutliche Beeinträchtigung der Lebensqualität zu therapieren, erfolgten bereits 1891 in Deutschland erste Versuche eines Gelenkersatzes mit Elfenbein (Knight et al., 2011). Im Verlauf wurden zahlreiche Verfahren und Prothesenmodelle entwickelt, bis sich das derzeit aktuelle 4-Komponenten-Modell durchsetzte (vgl. Abbildung 3). Eine Komponente stellt hierbei der Hüftschaft dar, welcher nach Resektion des Schenkelhalses und Aushöhlung des Femurmarkraumes dort fest verankert wird. Auf den Hüftschaft wird eine mobile Komponente, der sogenannte Hüftkopf, bestehend

aus Keramik oder Metall aufgesteckt. Um die Gelenkartikulation wiederherzustellen, wird im Acetabulum eine Hüftpfanne nach Präparation der natürlichen Gelenkpfanne statisch positioniert. In dieser Gelenkpfanne wird eine weitere Komponente in Form eines Polyethyleninlays verankert. Die statischen Gelenkkomponenten werden direkt ossär oder mittels Knochenzement verankert. Aufgrund regelmäßiger Weiterentwicklung und Optimierung dieser Technik kann die Gelenkartikulation über die mobilen Teile unter minimaler Abnutzung, langer Haltbarkeit und in einem natürlichen Bewegungsausmaß stattfinden. Eine Metaanalyse zeigte, dass aktuell verwendete Hüftendoprothesenmodelle bei etwa 58 % der Patienten mindestens 25 Jahre halten (Evans et al., 2019). Im Zuge einer Infektionsbehandlung ist die Differenzierung zwischen statischen und mobilen Komponenten äußerst wichtig (siehe 2.3.5).



Abbildung 3: Schematische Darstellung einer Hüft-Totalendoprothese modifiziert nach (Nguyen, 2020)

### **2.3.1 Epidemiologie**

Endoprotheseninfektionen sind mit einem enormen therapeutischen Aufwand, einer starken Belastung für den Patienten und mit einer hohen Anforderung für den behandelnden Arzt verbunden. Die Prävalenz für Endoprotheseninfektionen variiert zwischen 0,2% - 2% und zählt somit zu den häufigsten Komplikationen nach einem Gelenkersatz (Otto-Lambertz et al., 2017). Durch den demographischen Wandel in Deutschland und der guten Versorgungslage wird der ältere Bevölkerungsteil zunehmend mobiler. Dies hat zur Folge, dass die Zahl der Endoprothesenversorgungen in Deutschland stetig steigt (Wengler et al., 2014). Es ist davon auszugehen, dass 80% dieser Patienten mindestens einen Risikofaktor für eine postoperative Infektion haben (Marmor et Kerroumi 2016). Neben zahlreichen Risikofaktoren ist unter anderem Mangelernährung mit einem Anteil von 26% eine der häufigsten Ursachen (Pruzansky et al., 2014). Diese Tatsache unterstreicht die Notwendigkeit in Zeiten der präoperativen Risikominimierung, den Ernährungsstatus zu erheben.

### **2.3.2 Symptomatik und klinisches Bild bei Gelenksprotheseninfektion**

Akute periprothetische Infektionen äußern sich häufig durch die typischen Entzündungszeichen Calor, Rubor, Dolor, Tumor und Functio laesa am betroffenen Gelenk. Teilweise können erhöhte Körpertemperaturen gemessen werden (Luthringer et al., 2016). Ein weiteres klinisches Bild von Wundheilungsstörungen ist die persistierende Sekretion oder Fistelbildung (Osmon et al., 2013). Abgesehen von den genannten Symptomen äußern sich Infektionen häufig durch funktionsbedingte Schmerzen, sodass bei hartnäckigen Beschwerden bereits an eine mögliche Infektion gedacht werden sollte (Luthringer et al., 2016). Chronische Infektionen verursacht durch gering virulente Bakterien, können auch ohne typische Entzündungszeichen auftreten (Otto-Lambertz et al., 2017). Meistens werden die Beschwerden einer chronischen Infektion durch Implantatlockerungen verursacht. In Abgrenzung zu einer aseptischen Lockerung, die sich meist durch einen Anlaufschmerz äußert und unter Ruhebedingung symptomfrei ist, sind die infektionsbedingten Lockerungen aktivitätsunabhängig symptomatisch (Luthringer et al., 2016).

Dieses heterogene Bild ist nicht endgültig beweisend für eine Endoprotheseninfektion und verkompliziert die Diagnostik.

### 2.3.3 Diagnostik

Die Diagnostik von Endoprotheseninfektionen beziehungsweise OAI zeigt sich ebenso kompliziert wie die Interpretation der in Kapitel 2.2.2 genannten Symptome. Der mikrobiologische Nachweis von Keimen in einem primär sterilen Bereich gilt als Goldstandard in der Diagnostik. Die Materialgewinnung erfolgt entweder präoperativ durch eine Gelenkpunktion, aus intraoperativen Debridement Material oder von explantiertem Prothesenmaterial. Es kann bei diesen Verfahren von einer Spezifität und Sensitivität von je über 90% ausgegangen werden (Bauer et al., 2006). Dennoch können externe Verunreinigungen zu falschpositiven Werten führen.

Des Weiteren können erhöhte proinflammatorische Serumparameter wie beispielsweise das C-reaktive Protein (CRP) Hinweise auf eine prothetische Infektion liefern (Tetreault et al., 2014). Jedoch ist die Aussagekraft bezüglich eines positiven Befundes eingeschränkt. So konnten Akgün et al. zeigen, dass in der untersuchten Gruppe mit Implantatassoziierten Infektionen 35,8 % normale CRP Werte hatten, trotz eines positiven mikrobiologischen Befundes (Akgün et al., 2018). Diese Konstellation trat besonders in Verbindung mit niedrig virulenten Erregern auf (Akgün et al., 2018). Ebenso ist die direkte postoperative Bestimmung des CRP Spiegels wenig hilfreich, da infektionsunabhängig mit pathologischen CRP Werten gerechnet werden kann. Allerdings sollte der Spiegelhöchststand nach 2-3 Tagen erreicht sein und anschließend kontinuierlich fallen. Tritt jedoch ein zweiter Anstieg im postoperativen Verlauf auf, kann dieser mit einer Komplikation zusammenhängen (Neumaier et al., 2015).

In Anbetracht dessen sind die CRP Werte leicht und komplikationsarm zu erheben, und unter Berücksichtigung der begrenzten Aussagekraft sollte diese Bestimmung weiterhin für die Diagnostik verwendet werden.

Eine weitere hilfreiche Methode ist die radiologische Diagnostik. Bei einem routinemäßigem Röntgen können sichtbare periprothetische Osteolysen oder auch periartikuläre Verkalkungen auf einen entzündlichen Prozess hindeuten (Otto-Lambertz et al., 2017).

Jedoch sollte das klinische Bild immer mit den diagnostischen Befunden konform sein, bevor eine mögliche Intervention vorgenommen wird.

### **2.3.4 Klassifikation von Gelenkprotheseninfektionen**

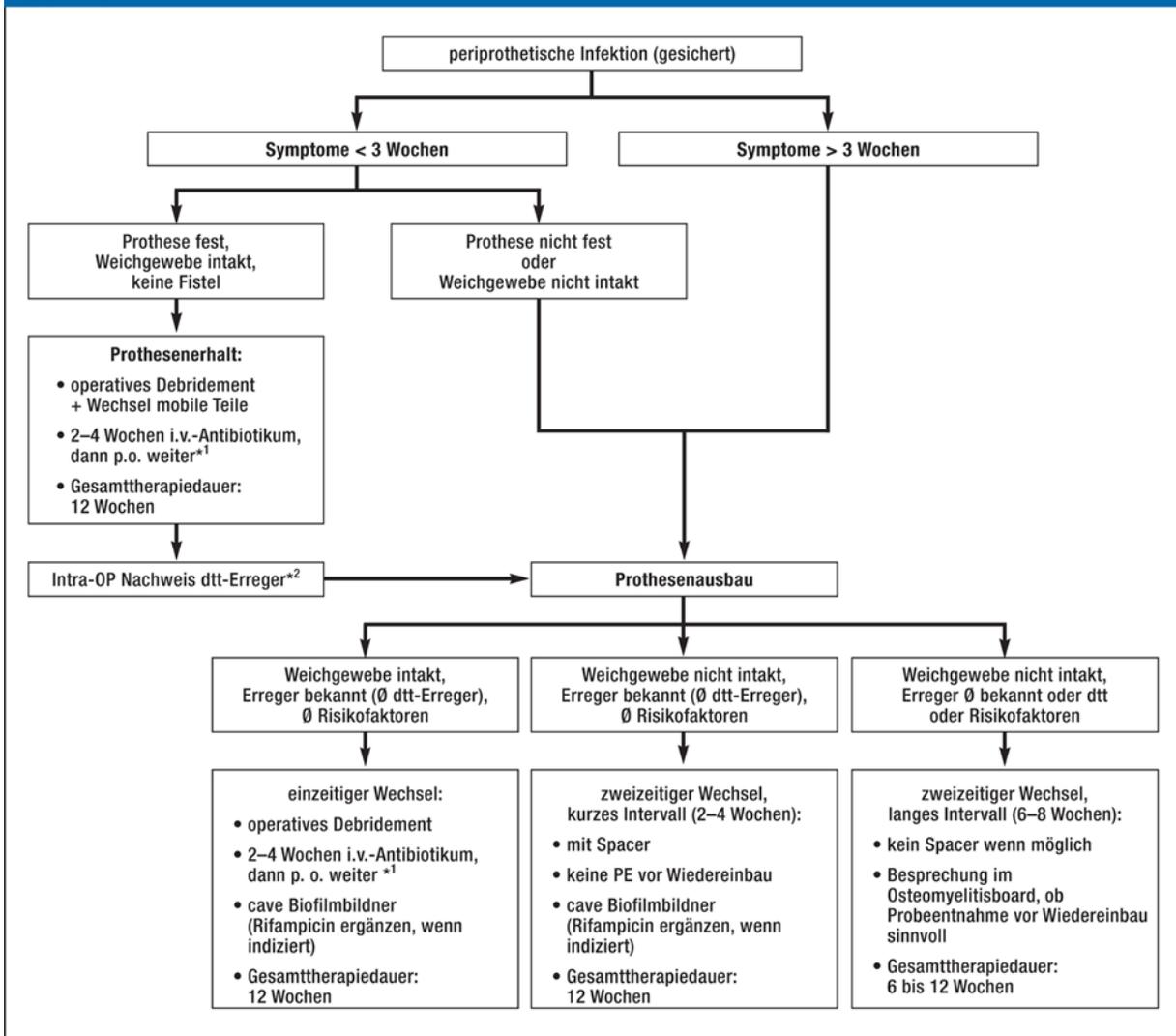
Gelenkprotheseninfektionen werden üblicherweise in Früh-, Verzögert- und Spätinfektionen klassifiziert. Frühinfektionen treten dabei in einem Zeitraum von unter 3 Monaten nach der Prothesenimplantation auf, verzögerte Infektionen in einem Zeitraum von 3 bis 24 Monaten und späte Infektionen erst nach mehr als 24 Monaten (Zimmerli et al., 2004). Ätiologisch unterscheiden sich die Infektionszeiträume, da frühe, beziehungsweise verzögerte Infektionen häufig durch eine intraoperative Kontamination verursacht werden (Zimmerli et al., 2004). Anders hingegen verhält es sich bei den späten Infektionen, dort wird häufig eine hämatogene Keimverschleppung zum Implantat beobachtet (Maderazo et al., 1988). Andererseits hängt der Infektionszeitraum auch von der Erregervirulenz ab. So neigen beispielsweise hoch virulente Erreger eher zu einem frühzeitigen Infektionsbeginn (Zimmerli et al., 2004). Die Klassifikation ist unter anderem für die Therapiewahl und den Therapieerfolg entscheidend (siehe 2.3.5).

### **2.3.5 Therapie von Protheseninfektionen**

Die Therapie ist von vielen individuellen Faktoren abhängig, so dass es schwierig ist, die Patienten standardisiert zu behandeln. Beispielsweise richtet sich die Therapie nach der Klassifikation, den mikrobiologischen Befunden, der Patientenkonstitution und nach der Weichteilsituation. Nichtsdestotrotz wurden in der Vergangenheit regelmäßig Versuche unternommen, einen einheitlichen Therapiealgorithmus zu entwerfen. So haben zum Beispiel Otto-Lambertz et al. im Jahr 2017 einen Therapiealgorithmus für periprothetische Infektionen entwickelt, welcher sich an Leitlinienempfehlungen orientiert (Abb. 4). Entscheidende Faktoren innerhalb dieses Behandlungsalgorithmus sind unter anderem der Zeitpunkt, wann eine Infektion auftritt, die Stabilität der Prothese oder auch die Weichteilsituation (Abb. 4). Wie aus der Abbildung ersichtlich ist, setzt sich die Therapie aus chirurgischen Debridements und einer antiinfektiven Therapie zusammen. In Studien gibt es bezüglich der Erfolgchancen der unterschiedlichen chirurgischen Interventionen sehr heterogene Ergebnisse. Beispielsweise berichten Aboltins et al., dass Patienten, die mittels Debridements und Prothesenretention behandelt wurden, eine gute Lebensqualität und Heilungschancen hatten (Aboltins et al., 2016). Im Gegensatz dazu sprechen Lora-Tamayo et al. von einer deutlich höheren Versagensrate. Je nach Krankenhaus lag diese bei bis zu 56 Prozent (Lora-Tamayo et al., 2017).

Des Weiteren zeigte sich, dass bei einer chronischen Infektionssituation oder auch bei einer problematischen Keimbelastung die genannte Therapieoption nicht erfolgsversprechend ist (Otto-Lambertz et al., 2017). In diesen Fällen ist der Prothesenausbau je nach Weichteilsituation, die direkte Reimplantation oder auch eine vorherige Infektionssanierung vorteilhaft (Zimmerli et al., 2004). Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass die letztgenannten Therapieoptionen mit einem erheblichen Funktionsverlust einhergehen können (Ford et al., 2018). Insgesamt betrachtet gehen komplexe Infektionen mit einer geringeren Heilungschance und einer erhöhten Mortalität einher (Roger et al., 2015). Die Berücksichtigung des Algorithmus und der resultierenden Therapie kann eine Erfolgsrate zwischen 80 und 90 % erzielen (Zimmerli et al., 2004; Osmon et al., 2013; Zimmerli 2015). Zusammenfassend stellt die Situationsbeurteilung und die Auswahl der angemessenen Therapieoption eine Herausforderung für den behandelnden Arzt dar.

GRAFIK 2



**Therapiealgorithmus bei gesicherter periprothetischer Infektion, angelehnt an die Leitlinienempfehlungen**

\*1 Oralisierung standardmäßig nach 2 Wochen wenn gutes klinisches Ansprechen (Wunde trocken/reizlos und Schmerz rückläufig) und C-reaktives Protein (CRP) normalisiert; wenn Wunde nicht regelrecht heilend/CRP noch hoch, dann 4 Wochen i.v.-Antibiotikum

\*2 dtt, „difficult to treat“-Erreger (schwer behandelbare Erreger): „small colony variant“ von Staphylokokken, Enterokokken, chinolonresistente Pseudomonas aeruginosa, alle multiresistenten Erreger/Rifampicinresistenz, Erreger ohne oral-bioverfügbares Antibiotikum

i. v., intravenös; OP, Operation; PE, Probenentnahme; p. o., per os

**Abbildung 4: Therapie-Management bei periprothetischen Infektionen (Otto-Lambertz et al., 2017)**

## 2.4 Menschlicher Metabolismus

Der menschliche Metabolismus setzt sich aus dem anabolen und katabolen Metabolismus zusammen. Je nach Nährstoffaufnahme und Energieverbrauch wechselt der Organismus zwischen den beiden Prozessen.

### 2.4.1 Anaboler Metabolismus

Beim anabolen Metabolismus besteht eine Positivbilanz zwischen Energieaufnahme und Energiebedarf (Gesamtumsatz). Diese Positivbilanz verwendet der menschliche Organismus zum einem, um die Organfunktionen aufrecht zu erhalten und zum

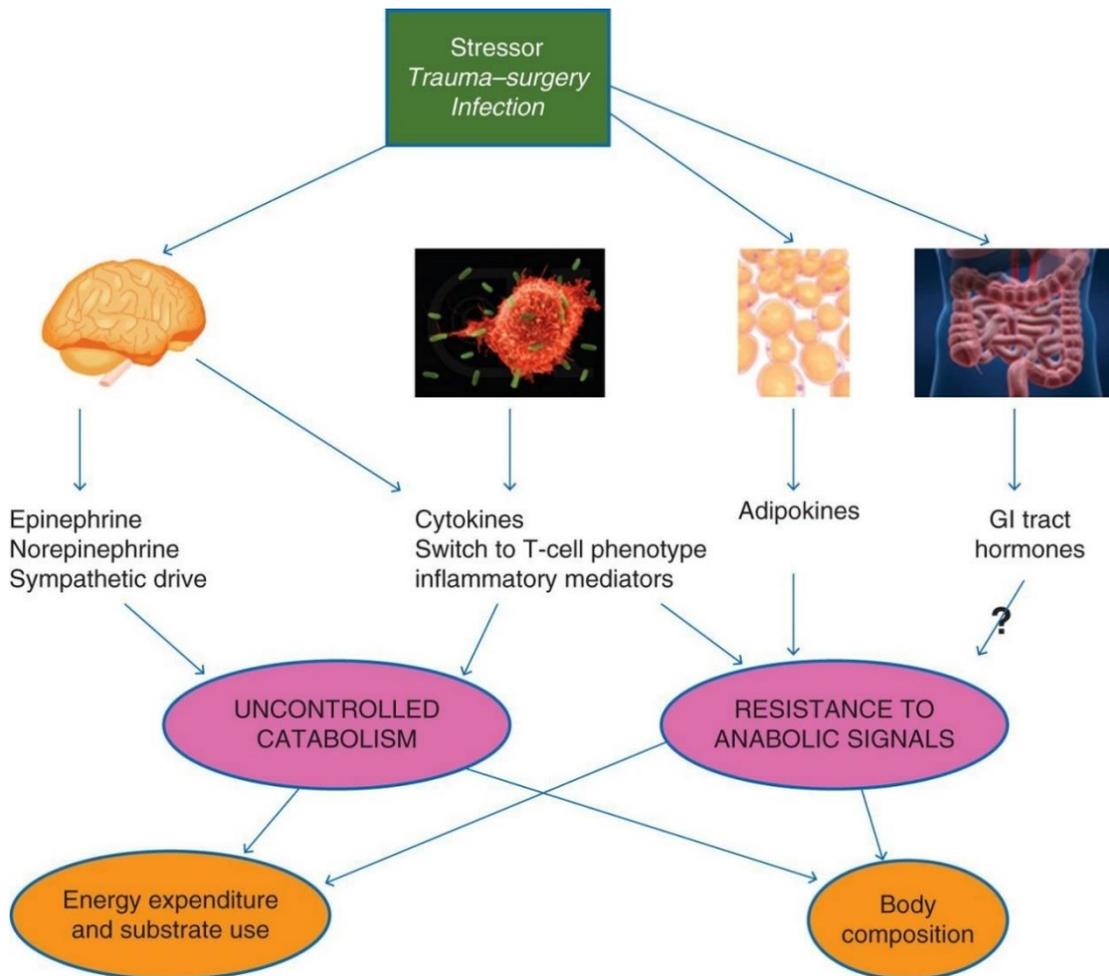
anderen wird die überschüssige Energie gespeichert. Die Speicherung findet vorzugsweise in Form von Glukose, beispielsweise in der Leber, und der Skelettmuskulatur statt. Sind diese Speicher ausreichend gefüllt, wird die überschüssige Glukose in Fettzellen zu Fett umgewandelt und dort gespeichert. Messbar ist ein anaboler Metabolismus unter anderem über die Zunahme des Gesamtkörpergewichts.

#### **2.4.2 Kataboler Metabolismus**

Unter einem katabolen Metabolismus wird verstanden, dass der menschliche Organismus im Bezug zum Gesamtumsatz eine negative Energiebilanz aufzeigt. Dementsprechend stellt der Organismus zum Aufrechterhalten lebenswichtiger Funktionen seinen Stoffwechsel so um, dass vorhandene Energiereserven verbraucht werden. Demzufolge wird während Hungerperioden eingespeichertes Fett als primäre Energiequelle für den Organismus verwendet. Sobald der körpereigene Glucose Speicher verbraucht ist, wird das gespeicherte Fett aus dem Fettgewebe und Aminosäuren aus der Muskulatur zur Energieaufrechterhaltung genutzt (Cahill 1970). Die Folgen sind unter anderem eine Reduzierung der Körperfettmasse oder auch eine Veränderung des Energieverbrauchs (Leibel at al., 1995). Um einen Verlust an Energiereserven zu ermitteln, eignen sich unterschiedlichste Biomarker wie beispielsweise die Bestimmung des Körpergewichtes (Heilbronn at al., 2006; Weigle at al., 1988). Abgesehen von dem Verlust der Körperfettmasse reduziert der Organismus weitere stoffwechselaktive Biomasse, wie zum Beispiel Muskelmasse, Knochen und auch Organmasse (Bosy-Westphal et al., 2009).

#### **2.4.3 Hyperkataboler Metabolismus bei akuter Infektion**

Während einer akuten Infektion befindet sich der menschliche Organismus in einer komplexen Anpassungssituation, welche mit einem erhöhten Energiebedarf einhergeht. Wie bereits im vorherigen Kapitel beschrieben, nutzt der menschliche Organismus sämtliche zur Verfügung stehenden Ressourcen zur Energiegewinnung. Ursächlich für den hyperkatabolen Energiestoffwechsel sind die Stimulation im neurohumoralen System, Freisetzung von Lipidmediatoren und erhöhte Zytokinproduktion (Abb. 5) (Burns 1988, McGuinness 2005).



**Abbildung 5: Schematische Darstellung der metabolischen Veränderungen im Organismus bei Stressoren wie beispielsweise aktive Infektionen oder vorherige Traumaereignisse (Preiser et al., 2014)**

Während akuter Stressphasen erfolgt die Energiegewinnung hauptsächlich aus dem endogenen Speicher (Preiser et al., 2014)

Beispielsweise regulieren die Akutphase-Zytokine die menschliche Immunantwort. In akuten Phasen, wie zum Beispiel nach einer Operation oder während bestehenden bakteriellen Infektionen, werden Tumornekrosefaktor Alpha (TNF- $\alpha$ ), Interleukin-1 (IL1) und Interleukin-6 (IL6) vermehrt ausgeschüttet (Koj 1996). Die genannten Faktoren begünstigen eine proinflammatorische Immunantwort, indem sie Transkriptionsfaktoren auf zellulärer Ebene aktivieren (Koj 1996). Dies führt dazu, dass sich die Stoffwechselaktivität erhöht. Beispielsweise begünstigen die genannten Zytokine eine vermehrte Syntheseleistung von Akute-Phase-Proteinen (Heinrich et al., 1990). Die Akute-Phase-Proteinen werden überwiegend aus Aminosäuren der Skelettmuskulatur synthetisiert. Daraus resultiert ein zunehmender Abbau der Skelettmuskulatur (Burns 1988).

Des Weiteren beeinflussen proinflammatorische Zytokine den Glucosestoffwechsel. Die freigesetzten katabolen Hormone stimulieren demzufolge die Glykogenolyse und Gluconeogenese (Sharma et al., 2019). So können Zellen, welche Glucose als primäres Substrat nutzen, mit ausreichend Energie versorgt werden (Simpson & Cushman, 1986) Des Weiteren wird bei zunehmender Erschöpfung der Glucosespeicher das Glycerol aus Fetten und Aminosäuren zur Gluconeogenese verwendet.

Die freigesetzten humoralen Stresshormone wie zum Beispiel Epinephrin, Norepinephrin und Glucagon sorgen durch die Stimulierung der intrazellulären Lipase für eine Freisetzung von Fettsäuren und Glycerol in den Blutkreislauf (Krogh-Madsen et al., 2008).

## **2.5 Ernährung**

Ein wichtiger Bestandteil unseres Organismus ist die Ernährung, welche zwangsläufig mit dem Überleben assoziiert ist. Ohne die regelmäßige Zufuhr von Nährstoffen kann die Funktionalität des Organismus nicht aufrechterhalten werden. Zwar ist der Organismus in der Lage, einige Nährstoffe im Falle eines Mangels selbst zu synthetisieren, dafür bedarf es jedoch immer anderer körpereigene Nährstoffe. Durch den demografischen Wandel der deutschen Bevölkerung werden das Durchschnittsalter und die Gebrechlichkeit zunehmend ansteigen. Dies resultiert in einer großen Herausforderung für das Gesundheitssystem, da besonders in der älteren Bevölkerungsschicht die regelmäßige Zufuhr der überlebenswichtigen Nährstoffe nur unzureichend gesichert ist (Cruz-Jentoft et al, 2019). Bereits ein Viertel der älteren Menschen ist von einer Inappetenz (Appetitlosigkeit) betroffen (Jadczak et al., 2019). Die Anorexie begünstigt bei dieser Population eine Entwicklung von Mangelernährung, welche von weiteren negativen Gesundheitsfolgen begleitet wird. Das Erschreckende daran ist, dass trotz der hohen Prävalenz eine Anorexie häufig von Mitarbeitern des Gesundheitssystems übersehen wird (Jadczak et al., 2019). Des Weiteren konnte eine weitere Arbeit zeigen, dass eine Sarkopenie häufig bei älteren Personen in den Akutkrankenhäusern iatrogen durch zwischenzeitliche Mobilitätsbeschränkungen verursacht ist (Nagano et al., 2019). Diese Problematik tritt insbesondere in Fachbereichen auf, die keinen spezifischen Fokus auf die Ernährung haben (Nagano et al., 2019).

### **2.5.1 Ernährungsempfehlung**

Die Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V. (DGE) hat eine aktuelle Ernährungsempfehlung zur Gesundheitsförderung der deutschen Gesellschaft veröffentlicht. In dieser Empfehlung sind ausgewogene Alternativen für eine vollwertige Ernährung zu finden. Dabei sind alle lebensnotwendigen Nährstoffe in ausreichender Menge für einen Erwachsenen pro Tag berücksichtigt, beispielsweise in Form des DGE-Ernährungskreises. Des Weiteren ist die Mengenangabe vom DGE-Ernährungskreis an die persönliche Konstitution angelehnt. Jedoch ist zu berücksichtigen, dass die Grammwerte nur als Orientierungswerte zu verstehen sind. Dies lässt einen Spielraum für eine individuelle Anpassung zu.

Insgesamt gliedert sich der DGE-Ernährungskreis in 7 Gruppen auf. In der ersten Gruppe befinden sich Getreide, Getreideprodukte und Kartoffeln. Dort ist beispielsweise eine tägliche Aufnahme von circa 200 - 300g Brot und eine Portion Kartoffeln (200 - 250g) vorgesehen. Gruppe 2 beinhaltet die Mengeneempfehlung für Gemüse und Salat. Für diese Gruppe wird eine tägliche Zufuhr von ungefähr 400g Gemüse, zum Beispiel 300g gegartes Gemüse und 100g Rohkost in 3 Portionen empfohlen. In der nachfolgenden Gruppe 3 werden täglich mindestens 2 Portionen Obst (250g) oder 25 g Nüsse mit einer Portion Obst empfohlen. Milchprodukte oder Milch gehören zur vierten Gruppe. Die tägliche Menge in dieser Gruppe beträgt ungefähr 200 - 250 g Milch/Milchprodukte und 2 Scheiben Käse mit insgesamt 50 - 60 g. Die fünfte Gruppe deckt Empfehlungen für die Aufnahme tierischer Produkte ab. Die wöchentliche Empfehlung für diese Gruppe ist circa 300 - 600g fettfreies Fleisch und Wurstprodukte sowie zwei Portionen Fisch, welche optimalerweise aus einer Portion 80 - 50g Seefisch und 70g fettreichem Fisch (z.B. Makrele oder Hering) bestehen. Zusätzlich sollten zur Nährstoffbedarfsdeckung bis zu 3 Eier wöchentlich verzehrt werden. Die sechste Gruppe empfiehlt unter anderem eine tägliche Zufuhr von 10-15g Öl. In der letzten Gruppe wird die tägliche Flüssigkeitsmenge von rund 1,5 Litern beispielsweise in Form von Wasser dargelegt (DGE Ernährungskreis 2022). Abgesehen von dieser generellen Ernährungsempfehlung, sollte diese je nach aktueller Situation des Organismus angepasst werden.

### **2.5.2 Personalisierte Ernährung**

Die meisten Ernährungsempfehlungen sind für eine gesunde Bevölkerung konzipiert. Dennoch berücksichtigen einige Empfehlungen wie beispielsweise der DGE-

Ernährungskreis eine grobe Anpassung des Nährstoffbedarfes an unterschiedliche Konstitutionen des Organismus. Jedoch werden bei den Empfehlungen keine Erkrankungen wie zum Beispiel eine Infektion berücksichtigt. Mutmaßlich kann bei einer vorliegenden Steigerung des Grundumsatzes die herkömmliche Ernährungsempfehlung nicht ausreichend sein.

Unter anderem bei Sportlern sind intensive Trainingsphasen mit einer Immundepression verbunden. Dadurch ist bei dieser Gruppe das Risiko, an einer opportunistischen Infektion zu erkranken, erhöht. Eine an das Training angepasste Ernährung konnte zeigen, dass die beschriebene Immundepression gemildert wurde (Gleeson et al., 2016). Da sich Personen mit einer akuten Infektion in einer außergewöhnlichen Stressphase befinden, könnte sich hier für eine personalisierte Ernährungsempfehlung ein Vergleich zu Hochleistungssportlern anbieten. Des Weiteren konnte die Arbeit von Rosenberger et al. einen Zusammenhang zwischen einer Stressphase und einer daraus resultierenden Veränderung der Immunantwort zeigen (Rosenberger et al., 2009). Zudem erwähnt eine weitere Arbeit von Gleeson et al., dass eine bedarfsgerechte Nährstoffaufnahme von Zink, Eisen und Vitaminen, wie zum Beispiel Vitamin A, wichtig für eine intakte Immunfunktion ist (Gleeson et al., 2004). Eine weitere Studie konnte unter Vorbehalt zeigen, dass eine Substitution des Nährstoffes Zink innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn einer viralen Influenza Infektion die Symptombdauer verringern kann (Singh et al., 2013). Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass ein Überschuss an bestimmten Nährstoffen eher das Gegenteil bewirken kann (Gleeson et al., 2004).

Insbesondere in Bezug auf ältere Menschen zeigte eine Metaanalyse jedoch, dass diese Gesellschaftsschicht durchaus von Nahrungsergänzungsmitteln profitieren kann (Veronese et al., 2019). Unter anderem können ältere Personen durch Nahrungsergänzungsmittel die körperliche Leistungsfähigkeit verbessern (Veronese et al., 2019). Gerade Personen, die unter Gebrechlichkeit, Sarkopenie oder auch medizinischen Einschränkungen leiden, würden davon profitieren (Veronese et al., 2019). Zudem ist eine Sarkopenie nicht nur bei älteren Personen problematisch, denn eine Sarkopenie kann mit einer körperlichen Behinderung, schlechterer Lebensqualität und eine steigende Mortalität in Verbindung gebracht werden (Santilli et al., 2014). Deshalb sollten auch Personen mit einer Sarkopenie oder Personen mit erhöhtem Risiko für die Entwicklung einer Sarkopenie bedarfsgerechte Ernährung erhalten (Santilli et al., 2014). Eine prospektive Studie an Probanden mit Sarkopenie konnte

zeigen, dass eine tägliche Nahrungsergänzung für 12 Wochen beispielsweise in Form von Molkeprotein (22g), essenziellen Aminosäuren (11,3g) und Vitamin D (2,5 µg) in Verbindung mit körperlicher Aktivität die Kraft und fettfreie Masse erhöhten (Rondanelli et al., 2016). Zusätzlich wurde ein positiver Effekt auf das Wohlbefinden bei einigen Probanden festgestellt (Rondanelli et al., 2016). Auch Erwachsene, die an Übergewicht und einer akuten Erkrankung leiden, können von einer intensiven Ernährungsintervention profitieren (Klein et al., 1997; Rosenbaum et al., 2000; White et al., 2012). Alle hier diskutierten Studien lassen darauf schließen, dass eine personalisierte Ernährung bei Menschen mit einer Infektion die Infektionsbewältigung positiv beeinflussen könnte. Dennoch ist eine pauschale Ernährungsintervention zur Verbesserung des Ernährungsstatus und Therapieerfolges in der Fachliteratur höchst umstritten (Kramer et al., 2019).

### **2.5.3 Mangelernährung**

Nach wie vor gibt es aktuell keine einheitliche Definition für eine Mangelernährung. Nichtsdestotrotz kann eine unzureichende Deckung des Nährstoffbedarfs und damit verbundene Reduzierung der Energiespeicher als Mangelernährung betrachtet werden. Die Gesellschaft *The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism* (ESPEN) veröffentlichte eine allgemeine Definition zu der Problematik. Sie definiert, dass Mangelernährung beziehungsweise Unterernährung durch Zustände wie Hunger, Krankheit oder Alterung verursacht werden kann, welche mit einer mangelhaften Nahrungsaufnahme oder Einnahme verbunden sind (Cederholm et al., 2015). Aufgrund dieser veränderten Nahrungsaufnahme werden die Körperzusammensetzung sowie die Körperzellmasse beeinträchtigt, was wiederum sowohl zu einer Verschlechterung der körperlichen und geistigen Funktion als auch zu einer Beeinträchtigung einer krankheitsbedingten klinischen Therapie führt (Cederholm et al., 2015).

### **2.5.4 Bezug zum Thema**

Ältere Menschen haben gegenüber der jüngeren Bevölkerung eine erhöhte Prävalenz für Mangelernährung. Jedoch unterscheidet sich diese Prävalenz in unterschiedlichen Studien, sodass teilweise starke Diskrepanzen vorhanden sind (Miller et al., 2006; Drevet et al., 2014; Diaz de Bustamante et al., 2018). Eine zusammenfassende Veröffentlichung mit einer Datenlage aus 32 Studien mit Personen ab 65 Jahren

konnte die Prävalenzen aus unterschiedlichen Situationen ermitteln (Artaza-Artabe et al., 2016). Sie kommt zu dem Ergebnis, dass die Prävalenz für eine Gebrechlichkeit bei älteren Menschen von 15 % bis zu 54 % reicht, wobei niedrige Prävalenzen insbesondere bei älteren nicht hospitalisierten Menschen vorlagen (Artaza-Artabe et al., 2016). Des Weiteren wurde festgestellt, dass die Prävalenz einer Gebrechlichkeit bei älteren Menschen mit einer Mangelernährung bei 90 % liegt (Bollwein et al., 2013). Diese Zahlen bestätigen eine im Jahr 2006 veröffentlichte Studie, in welcher 1882 Probanden in 13 deutschen Krankenhäuser auf Mangelernährung untersucht wurden. Hierbei zeigte sich, dass die höchste Prävalenz mit 56,2 % in geriatrischen Abteilungen zu finden ist (Pirlich et al., 2006). Häufig erfolgen unfallchirurgische oder orthopädische Interventionen in Form von operativen Fraktur- oder Endoprothesen Versorgungen an älteren Menschen. Dies hat zur Folge, dass im Bereich der Fraktur- und Endoprothesenversorgung mit einer erhöhten Anzahl von Patienten mit Mangelernährung zu rechnen ist.

Mangelernährung ist ein großer Risikofaktor für die Entstehung einer postoperativen Komplikation in Form einer Wundheilungsstörung oder einer Infektion (dos Santos Junqueira et al., 2003; Adogwa et al., 2014; Gu et al., 2019). Des Weiteren konnten andere Studien zeigen, dass insbesondere ein verminderter Serumalbumin-Wert ein Marker für postoperative Komplikation sein kann (Roche et al., 2018; Hendrickson et al., 2019). Mangelernährung / Unterernährung im Sinne eines Proteinmangels war ein starker Risikofaktor für Krankenhausmorbidity (Sullivan et al., 1995; Li et al., 2019). Prophylaktisch betrachtet kann eine zweiwöchentliche Ernährungsintervention vor geplanten operativen Eingriffen die postoperative Komplikationsrate bei Menschen mit bestehender Mangelernährung beträchtlich senken (Barendregt et al., 2008). Zudem sind Komplikationen mit höherem Kostenmehraufwand, längerer Krankenhausaufenthaltsdauer und einer höheren Mortalität verbunden (Stratton et al., 2003; Norman et al., 2008; Curtis et al., 2017).

Unterstrichen wird die Notwendigkeit einer möglichen Ernährungsanamnese, wenn der Metabolismus während einer vorhandenen Infektion betrachtet wird.

Der menschliche Organismus befindet sich während einer Stressphase, wozu Regenerationen nach Operationen oder auch aktive Infektionen gehören, in einer besonderen Situation. Während einer akuten Infektion befindet sich der menschliche Organismus grundlegend in einer hypermetabolen Phase (vgl. Kapitel 2.4.3). Dennoch kann der Energieumsatz je nach Krankheitsphase variieren, so dass

Patienten mit aktiver Infektion über Wochen einen erhöhten Grundumsatz haben (Chioléro et al., 1997). Gerade zu Beginn der Therapie oder bei bestehender Sepsis fördern erhöhte Katecholaminspiegel den hypermetabolischen Stoffwechsel (Kjaer et al., 1987).

In diesem Zusammenhang konnte eine Arbeit zeigen, dass nach größeren Operationen der Ruheenergieumsatz ca. 10-20% gegenüber den Referenzwerten erhöht ist (Weissman & Kemper, 1992).

Problematisch wird dies für den Organismus, wenn währenddessen längere Fastenzeiten beispielsweise durch präoperative Nüchternphasen auftreten. Häufig treten bei den Patienten mit implantatassoziierten Infektionen zusätzlich medikamenteninduzierte Appetitlosigkeiten durch die antibiotische Therapie auf. Dies wirkt sich unweigerlich begünstigend auf die Entwicklung einer Mangelernährung aus (Chioléro et al., 1997).

In diesem Zusammenhang haben einige Studien die Auswirkung von immunmodulierenden Ernährungsinterventionen auf den Ernährungsstatus untersucht. Dazu wurden Aminosäuren, essenzielle Fettsäuren und auch Nukleotide substituiert, welche während einer aktiven Infektion überwiegend verstoffwechselt werden. Eine Nahrungsergänzung mit angereicherter Arginin, Nucleinsäuren und  $\omega$ -3 mehrfach ungesättigten Fettsäuren scheint sich positiv auf den Genesungszustand bei Patienten mit Sepsis, nach schweren Traumata oder großen Operationen auszuwirken (Kudsk et al., 1996; Grimm & Kraus, 2001; Lopez-Delgado et al., 2022).

### **2.5.6 Diagnostik Mangelernährung**

Die Bestimmung des Ernährungsstatus und die Klassifikation ist nach wie vor schwierig. Eine Schwierigkeit liegt in der ungenauen Definition einer Mangelernährung. Eine weitere Problematik stellt die nicht einheitlich geregelte Diagnostik dar, so dass in den Studien viele unterschiedliche Methoden zur Bestimmung einer Mangelernährung verwendet werden. Wird die Definition der ESPEN aus 2015 als Grundlage verwendet, sind der Body-Mass-Index (BMI) oder ein ungewollter Gewichtsverlust in Zusammenhang mit einer reduzierten Fett-freien Masse bestimmend für eine Mangelernährung (Cederholm et al., 2015). Auch diese Sichtweise ist diskussionswürdig, denn ältere Studien konnten zeigen, dass auch übergewichtige Personen im Falle einer akuten Erkrankung an Mangelernährung leiden können (Klein et al., 1997; Rosenbaum et al., 2000; White et al., 2012). Ein

weiterer Ansatz bezeichnet den Verlust von Muskelmasse als ein wichtiges Diagnostikkriterium für eine Mangelernährung (Mulasi et al., 2015). Aus diesem Grund erscheinen weitere Methoden, wie die Verwendung eines standardisierten Fragebogens (Mini Nutritional Assessment (MNA)), die bioelektrische Impedanzanalyse und die Erhebung von bestimmten Biomarkern für die Bestimmung einer Mangelernährung durchaus praktikabel. Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass jedes Screening Tool je nach Situation Einschränkungen hat. Beispielsweise berichtet Rosenthal et al., dass häufig die Diagnostik einer Mangelernährung durch inflammatorische Prozesse verfälscht werden kann (Rosenthal et al., 1998). In dem Zusammenhang erkannten zahlreichen Fachgesellschaften für Ernährungsmedizin die Problematik bei uneinheitlichen Definitionen eine Mangelernährung zu diagnostizieren. So wurde 2018 ein Konsensus Beschluss der Global Leadership Initiative on Malnutrition in Form von GLIM-Kriterien veröffentlicht, um einheitliche Mangelernährung-Diagnosekriterien zu schaffen (Cederholm et al., 2019). Laut dem Konsensus Beschluss besteht eine Mangelernährung bei negativer Bewertung eines Ernährungsassessments sowie der Erfüllung phänotypischer und ätiologischer Kriterien (Cederholm et al., 2019). Je nach Anzahl der erfüllten Kriterien wurde auch der Schweregrad einer Mangelernährung definiert (Cederholm et al., 2019).

## **2.6 Mögliche Tools zur Diagnose einer Mangelernährung**

In den nachfolgenden Kapiteln werden Screening Tools zur Diagnosestellung eines Mangelernährungszustands unter Berücksichtigung der aktuellen Studienlage diskutiert und auf ihre Aussagekraft bezüglich des Ernährungsstatus geprüft.

### **2.6.1 Serumalbumin**

In der Literatur ist häufig Albumin, welches in der Leber synthetisiert wird, als Biomarker für den Ernährungsstatus zu finden. Eine Metaanalyse von Zhang et al. stellte den Zusammenhang zwischen dem Ernährungsfragebogen MNA und der Serumalbuminkonzentration her. Daraus ist ersichtlich, dass ein signifikanter Zusammenhang zwischen den MNA Abstufungen und der Albuminkonzentration im Serum besteht (Zhang et al., 2017). Durch seine durchschnittliche Halbwertszeit von 18 bis 20 Tagen eignet sich die Bestimmung der Serumalbuminkonzentration besonders für einen langfristigen Überblick des Ernährungsstatus (Cunningham et al.,

2006). Für die Analyse des Ernährungszustands von Patienten in orthopädisch-chirurgischer Behandlung publizierten Blevis et al., dass Albumin im Vergleich zu anderen ernährungsassoziierten Biomarkern einen prädiktiven Vorhersagewert für Gelenkprotheseninfektionen aufweist (Blevis et al., 2018). Des Weiteren konnte eine positive Korrelation zwischen der Konzentration von Albumin und der Quantität an freier Fettmasse festgestellt werden (Sergi et al., 2006).

Mehrere Studien zeigen auf, dass eine Hypoalbuminämie mit postoperativen Komplikationen verbunden ist (Kudsk et al., 2003; Garwe et al., 2016). Jedoch sollte berücksichtigt werden, dass der Serumalbumin-Spiegel durch weitere Einflüsse verändert wird. Beispielsweise sinkt der Albuminspiegel im Blut während einer akuten Infektion, weshalb Albumin zu den Negativ-Akute-Phase-Proteinen gehört (Gabay et al., 1999). Die Beeinflussung der Serumalbuminkonzentration durch Infektionen erschwert die Bewertung der Relevanz dieses Parameters in der Diagnostik einer Mangelernährung, was auch Yeh et al. in ihrer Publikation diskutieren (Yeh et al., 2018).

Nichtsdestotrotz bedarf es zur Bestätigung dieser Ergebnisse weiteren Daten zu Albumin als Biomarker, welche durch weiterführende Studien gewonnen werden können. Idealerweise sollten diese in ähnlichen Populationen durchgeführt werden, um die Vergleichbarkeit zu gewährleisten. Auch in dieser Arbeit wurde der Albuminspiegel in Bezug auf eine mögliche Diagnose einer Mangelernährung analysiert. Hierbei wird insbesondere die Fragestellung betrachtet, ob der Serumalbuminspiegel, trotz seiner Eigenschaft eines Negativ-Akute-Phase-Proteins während einer Infektion, insbesondere in Kombination mit weiteren Screening Tools, die Diagnosestellung einer Mangelernährung ermöglicht.

### **2.6.2 Serumpräalbumin**

Das Serumpräalbumin oder auch Transthyretin genannt, hat gegenüber dem Albumin eine deutlich kürzere Halbwertszeit mit 1,8 Tagen (Cunningham et al., 2006). Präalbumin wird nicht ausschließlich in der Leber synthetisiert, so dass bei Lebererkrankungen eine geringere Beeinflussung vorliegt. Andererseits ist die Synthese stark von der Proteinzufuhr abhängig. Durch die verkürzte Halbwertszeit und die starke Abhängigkeit von der Proteinzufuhr eignet es sich für ein mittelfristiges Ernährungsmonitoring über den Proteinernährungsstatus (Zhang et al., 2017). Allerdings gehört das Präalbumin ebenfalls zur Gruppe der Negativ-Akute-Phase-

Proteine, so dass für diese Arbeit die Aussagekraft bezüglich einer Mangelernährung begrenzt ist. Jedoch existieren weitere Studienergebnisse, die darauf schließen lassen, dass Präalbumin auch einen Vorhersagewert für die Mortalität der Patienten geben kann (Fuhrman et al., 2004). Zudem wurde gezeigt, dass der Präalbuminspiegel mit dem Genesungserfolg bei Patienten mit Mangelernährungszuständen assoziiert ist (Beck & Rosenthal, 2002). Eine Pilotstudie aus Kanada mit psychiatrisch erkrankten Probanden konnte zeigen, dass die Probanden mit einem niedrigen Präalbuminspiegel von einer Ernährungsintervention profitierten und dadurch eine Kostensenkung von 414 US-Dollar pro Patienten erzielt werden konnte (Potter et Luxton, 1999). Neuere Studien zeigen jedoch auch die begrenzte Wirksamkeit einer Ernährungsintervention und den daraus resultierenden Anstieg des Präalbuminspiegels auf. Devakonda et al. untersuchten Patienten auf der Intensivstation, die einen hohen Risiko für einen hypermetabolen Zustand aufwiesen (Devakonda et al., 2008). Die Ergebnisse zeigen, dass sich bei kritischen kranken Patienten der Präalbuminspiegel nach einer Ernährungsintervention nicht wesentlich veränderte (Devakonda et al., 2008). Aufgrund der ambivalenten Datenlage soll mit dieser Studie auch für den Biomarker Präalbumin geprüft werden, ob eine Bestimmung dieses Wertes in Kombination mit weiteren Screening Tools eine Aussagekraft über die Entwicklung einer Mangelernährung besitzt.

### **2.6.3 Serum-Transferrin**

Das Serum-Transferrin ist ein Glykoprotein, welches hauptsächlich in der Leber synthetisiert wird. Die Hauptaufgabe von Transferrin ist der Transport von Eisen in der Blutbahn. Abgesehen von der Transportfunktion, fungiert Transferrin als Wachstumsfaktor einzelner Zellen (Jong et al., 1990). Transferrin hat eine Halbwertszeit von 8 Tagen (Cunningham et al., 2006). In der Literatur wird dieses Protein häufig als Biomarker für den Ernährungsstatus gewertet, da niedrige Transferrinwerte auf eine Mangelernährung hinweisen (Pré, 1989). Allerdings kann der Transferrinspiegel von vielen Faktoren beeinflusst werden. Beispielsweise sind höhere Werte mit einer Eisenmangelanämie und niedrige Werte mit einer akuten Infektion assoziiert (Pré, 1989). Somit ist die alleinige Bestimmung dieses Biomarkers für diese Arbeit als Diagnosekriterium einer Mangelernährung schwierig, da bei der Betrachtung von Infektpatienten generell niedrige Transferrinwerte zu erwarten sind. Nichtsdestotrotz zeigten Koksäl et al. mit einer Studie im Jahr 2014, dass eine gezielte

Aminosäurezufuhr während einer septischen Phase in der ersten und zweiten Woche den Transferrinwert erhöhen konnte (Koksai et al., 2014). In einer weiteren Studie wurde der Rainey-MacDonaldnutritional index (RMNI) für die Bestimmung einer möglichen Mangelernährung verwendet (Cross et al., 2014). Für diese Formel werden der Serumtransferrinwert, sowie der Albuminwert bestimmt und ermöglichen eine Aussage über einen Nährstoffmangel (Rainey-Macdonald et al., 1983):

RMNI Formel:  $(1.2 \times \text{Albumin [Serum]}) + (0.013 \times \text{Transferrin [Serum]}) - 6.43$

Ergebnisse  $\leq 0$  deuten auf einen Nährstoffmangel hin. Jedoch ist weiterhin fraglich, ob der RMNI durch die infektionsbedingte Suppression sowohl von Transferrin als auch von Albumin innerhalb dieser Studie aussagekräftig ist.

#### **2.6.4 Gesamteiweiß im Serum**

Das Gesamteiweiß im Serum bildet alle im Blut vorhandenen Proteine ab. Das heißt, es werden sowohl Positive- als auch Negative-Akut-Phase-Proteine zusammengefasst. Deshalb ist davon auszugehen, dass die Proteinabbildung nicht wesentlich von einer akuten Infektion beeinträchtigt wird. Somit könnte ein niedriger Gesamteiweißspiegel mit einer Proteinmangelernährung einhergehen und zur Diagnostik einer Proteinmangelernährung verwendet werden. Aktuelle Studien konnten einen signifikanten Zusammenhang zwischen mehreren Serumproteinen und weiteren Ernährungsscreening Tools bezüglich Mangelernährung ermitteln (Zhang et al., 2017, Hong et al., 2019). So waren bei den eingeschlossenen Probanden in der Metaanalyse von Zhang et al. beispielsweise die Serumproteine Albumin, Präalbumin und Gesamteiweiß bei schlechten MNA ebenfalls niedriger als bei hohen MNA Werten (Zhang et al., 2017).

#### **2.6.5 Vitamin D**

Vitamin D gehört zu der Gruppe der fettlöslichen Vitamine. Vitamin D kann sowohl endogen über eine UV-vermittelte Synthese in der Haut produziert als auch exogen über die Nährstoffaufnahme zugeführt werden (Abb. 6). Allerdings besitzen nur sehr wenige Nahrungsmittel eine signifikante Menge an Vitamin D, um hierüber den Nährstoffbedarf decken zu können. Deshalb ist die endogene Vitamin D Synthese die wichtigste Nährstoffquelle für den Organismus ist (Holick,2003; Lamberg-Allardt, 2006).

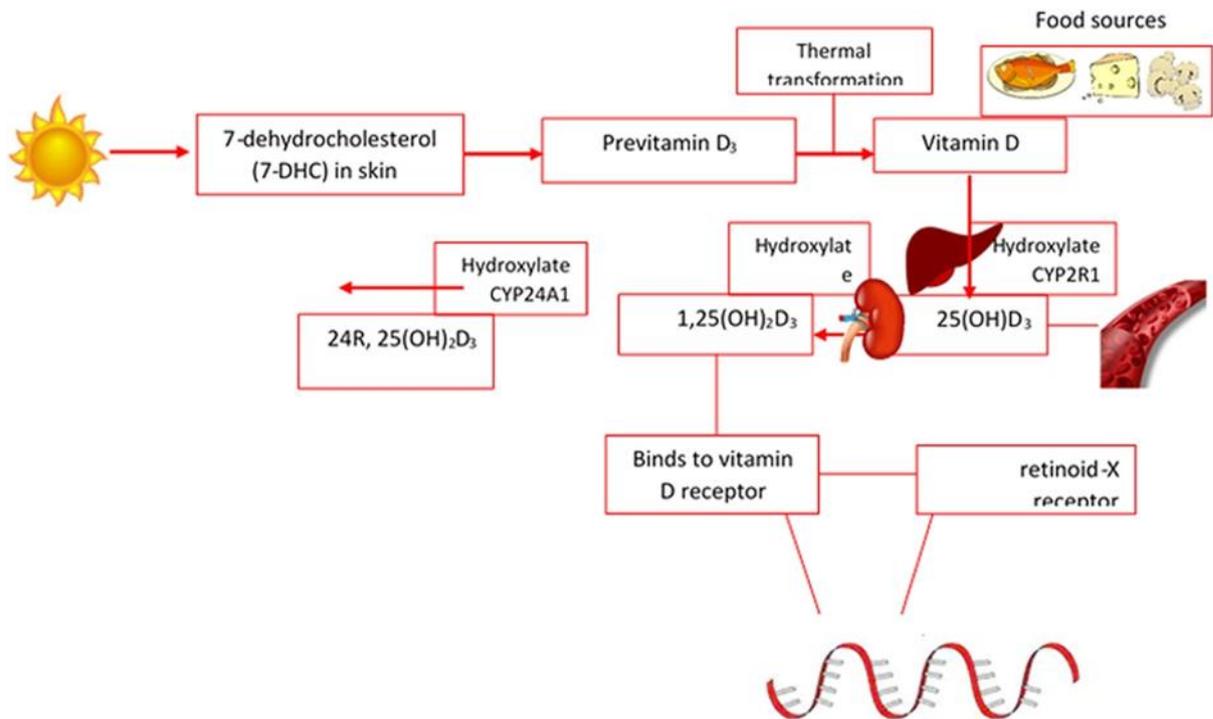


Abbildung 6: Vitamin D Stoffwechsel im menschlichen Organismus (Zendehdel & Arefi, 2019).

Studien zeigen, dass die Prävalenz in der Bevölkerung für eine Vitamin-D-Hypovitaminose zunehmend ist (van der Wielen et al., 1995; Ginde et al., 2009). Zudem zeigte die Publikation von Thomas et al., dass hospitalisierte Personen ein erhöhtes Risiko für einen Vitamin D Mangel haben (Thomas et al., 1998). Um eine Vitamin-D-Hypovitaminose zu diagnostizieren, wurden mehrere Metabolite als Biomarker untersucht. Es zeigte sich, dass der 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel als Biomarker am geeignetsten ist (Zerwekh, 2008). In der Literatur ist ein Vitamin-D-Mangel mit einem 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel unter 32 ng/ml definiert (Hollis et Wagner, 2005).

Eine Hypovitaminose geht mit einer teilweise hohen Beeinträchtigung für den Organismus einher. Beim Vitamin D führt dieses unter anderem zu einem Ungleichgewicht der Knochenhomöostase. Denn die klassische Funktion von Vitamin D ist die Regulation des Kalziumstoffwechsels, in dem es die Darmresorptionskapazität für Kalzium und Phosphat erhöht. Andererseits stimulieren niedrige Vitamin D Spiegel die Parathormonsekretion. Folglich stimulieren hohe Parathormon Spiegel die Osteoklasten und begünstigen die Kalzium- und Phosphatmobilisation aus den mineralisierten Knochen. Im Kontext der Vitamin D Wirkung konnte gezeigt werden, dass 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel über 32 ng/ml die optimale Konzentration für eine gute Darmresorptionskapazität ist (Heaney et al., 2003). Ein zu niedriger Vitamin-D-Spiegel führt zu einer Knochendemineralisierung,

woraus ein erhöhtes Frakturrisiko resultiert. Eine Metaanalyse von Feng et al. stellt einen Zusammenhang zwischen einem niedrigen 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel und dem Frakturrisiko her (Feng et al., 2017). Es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass eine Vitamin D- und Kalziumintervention im Falle eines Mangels das Risiko für Frakturen senkt (Weaver et al., 2016). Abgesehen von der Risikosenkung für Frakturen konnten in Pilotstudien Hinweise für eine verbesserte Frakturheilung nach Interventionen gefunden werden (Sprague et al., 2016).

Des Weiteren nimmt die aktive Form des Vitamin D (1,25-Dihydroxyvitamin D<sub>3</sub> (1,25 (OH) 2D<sub>3</sub>)) einen immunregulatorischen Einfluss auf das Immunsystem (Colotta et al., 2017). Durch die Entdeckung des Vitamin-D-Rezeptors (VDR) an Zellmembranen immunologischer Zellpopulationen, wie beispielsweise an Makrophagen, dendritischen Zellen, T- Lymphozyten und B-Lymphozyten, konnte die regulatorische Eigenschaft belegt und genauer untersucht werden (Colotta et al., 2017). Da der VDR sowohl an Zellen des adaptiven als auch des angeborenen Immunsystems vorhanden ist, ist anzunehmen, dass bei einem Vitamin-D-Mangel die Funktionalität deutlich beeinträchtigt ist (Colotta et al., 2017). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass betreffende Immunzellen nicht nur als Effektor dienen, sondern auch Vitamin D aktivierende Enzyme besitzen und in der Lage sind, das inaktive Vitamin D in 1,25 (OH) 2D<sub>3</sub> umzuwandeln (Prietl et al., 2013). Tiermodelle konnten bestätigen, dass bei niedrigem Vitamin-D-Spiegel die Immunantwort nach Stimulation mit Lipopolysacchariden beeinträchtigt war (Kankova et al., 1991). Gemessen wurde dies mit der Bestimmung von proinflammatorischen Zytokinen (Kankova et al., 1991). Monlezun et al. zeigten, dass niedrige 25-Hydroxyvitamin-D-Spiegel die Entstehung von akuten respiratorischen Infektionen begünstigen (Monlezun et al., 2015).

Andererseits kann bei einer pathologischen Überaktivität des Immunsystems, wie es bei Autoimmunerkrankungen der Fall ist, Vitamin D immunsuppressiv wirken. Eine Behandlung mit Vitamin D bei Autoimmunerkrankungen führt zu einer Hemmung der Entwicklung, sowie der Funktion von Th1-Zellen, während parallel andere Th-Zellen, beispielsweise die Th2-Zellen, induziert werden (Cantorna & Mahon, 2005). Insgesamt betrachtet zeigen die Daten, dass der aktive Vitamin D Metabolit eine wichtige Rolle in der Immunhomöostase spielt.

Für diese Arbeit werden die Vitamin D Spiegel zum einen als Biomarker für den Ernährungsstatus verwendet. Andererseits sollte dieses Vitamin durch die vielfältigen Funktionalitäten genauer betrachtet werden. Um einer Hypovitaminose

entgegenzuwirken, wäre die Applikation von Vitamin D eine mögliche Interventionsmöglichkeit. Mit der Folge, dass die Immunantwort positiv beeinflusst werden könnte (Baeke et al., 2010). Somit ist anzunehmen, dass ein normwertiger Vitamin-D-Spiegel das Outcome für Patienten mit akuten Infektionen verbessert (Salamon et al., 2014). Allerdings wird das Verhalten des Vitamin D Spiegels während einer akuten Inflammation kontrovers diskutiert (Quraishi & Camargo, 2012). Einige randomisierte kontrollierte Studien weisen darauf hin, dass der Vitamin-D-Spiegel sich während einer akuten Infektion reduziert (Quraishi & Camargo, 2012). Andere sprechen jedoch von keiner Beeinflussung (Quraishi & Camargo, 2012).

### **2.6.6 Zinkkonzentration im Blutserum**

Zink ist ein Mikronährstoff, welcher zu den essenziellen Spurenelementen gehört. Dies führte dazu, dass dieses Spurenelement in der Vergangenheit für die menschliche Ernährung und Gesundheit eine große Bedeutung hatte (Hambidge, 2000). Die weltweite Prävalenz für einen Zinkmangel wird ungefähr auf 20,5 % geschätzt (Wuehler et al., 2005). Eine aktuellere norwegische Studie untersuchte einen Teil der älteren Bevölkerung und zeigte, dass etwa bei 10 % der unter Mangelernährung Leidenden auch ein niedriger Serumzinkspiegel vorlag (Kvamme et al., 2015).

Der Plasmazinkspiegel macht etwa 0,1 % der gesamten Zinkvorräte aus. Selbst bei starken Zinkresorptionsschwankungen wird der Plasmaspiegel von 10 - 15 mmol/L konstant gehalten (Tuerk et Fazel, 2009). Des Weiteren ist Zink zu 80 % an Albumin gebunden, so dass die Zinkaufnahme vom Nahrungsproteinanteil abhängig ist (Tuerk et Fazel, 2009). Trotz der geringen Menge im Plasma gegenüber des gesamten Zinkvorrates, ist die Serumbestimmung bisher der beste Biomarker (Roohani et al., 2013). Allerdings ist die Aussagekraft für die Arbeit mit Einschränkungen verbunden. Beispielsweise werden in der Literatur reduzierte Zinkspiegel während einer akuten Infektion beschrieben (Roohani et al., 2013).

So konnte eine Arbeit von 1997 zeigen, dass die Serum Zinkspiegel aufgrund vermehrter Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen sinken (Gaetke et al., 1997). Dennoch gibt es Hinweise, dass der verminderte Zinkserumspiegel trotz erhöhtem Nährstoffbedarf und der beschriebenen Proteinsuppression erst verzögert auftritt (Bresnahan et Tanumihardjo, 2014). Funktionell betrachtet ist Zink ein wesentlicher Faktor für das Immunsystem. Deshalb führt ein Zinkmangel zu Funktionsstörungen des unspezifischen und spezifischen Immunsystems. Daraus

ergibt sich eine erhöhte Infektanfälligkeit für bakterielle-, virale-, und Pilzinfektionen. Selbst ein geringer Zinkmangel begünstigt die Funktionsbeeinträchtigung (Wellinghausen, 2001). Abgesehen von der großen immunologischen Bedeutung beeinträchtigt ein Zinkmangel die Wundheilung. Im Tiermodell konnte gezeigt werden, dass bei einem Mangelzustand die Zinksubstitution die Wundheilung positiv beeinflusst (Kogan et al., 2017).

Auf Grund der kontroversen Datenlage stellt sich auch hier wieder die Frage, ob eine Bestimmung der Zink-Serumkonzentration in Kombination mit weiteren Screening Tools eine relevante Aussagekraft für die Diagnose einer Mangelernährung bei Infektpatienten besitzt.

### **2.6.7 Fragebogen Mini Nutritional Assessment**

Der Mini Nutritional Assessment (MNA) Fragebogen ist ein einfaches Ernährungsscreening Tool, mit welchem der Ernährungsstatus zuverlässig ermittelt werden kann. In einigen Studien diente der Fragebogen als Grundlage für die Bestimmung des Ernährungsstatus (Guigoz et al., 2002; Drevet et al., 2014). Entwickelt und validiert, sowie kreuzvalidiert wurde der MNA durch ein gemeinschaftliches Forschungsprojekt von drei Institutionen. Die drei Institutionen bestehen aus dem Universitätsklinikum Toulouse, dem Clinical Nutrition-Programm der Universität New Mexico und dem Nestlé-Forschungszentrum aus der Schweiz (Guigoz et al., 1996). Mit dem MNA-Fragebogen, der aus einer Kurzfassung und einer Langfassung besteht, wird eine umfassende Ernährungsanamnese erhoben. Für diese Arbeit wird die Langfassung verwendet, weil in dieser Form weitere anthropometrische Daten in die Bewertung eingeschlossen sind. Das Screening Tool weist eine hohe Zuverlässigkeit, sowie eine hohe Spezifität und Empfindlichkeit für die Bestimmung einer Mangelernährung auf (Vellas et al., 2006). Eine Studie aus der Türkei, die an 236 Probanden im Alter ab 65 Jahren durchgeführt wurde, zeigte eine Sensitivität von 92 % und eine Spezifität von 86 % für eine Mangelernährung (Sarıkaya et al., 2015). Interessant ist die Publikation von Vellas et al., in welcher beschrieben wird, dass der MNA bereits Personen mit einem Risiko für Mangelernährung identifizieren konnte, die noch keinen Gewichtsverlust oder veränderte Laborparameter aufwiesen (Vellas et al., 1999). Neben der Diagnose einer Mangelernährung kann der MNA-Fragebogen zur Bestimmung von Gebrechlichkeit und Morbidität verwendet werden. Diesbezüglich konnte eine Studie zeigen, dass schlechte MNA-Score-Werte mit einer erhöhten

Morbidität einhergehen (Guigoz, 2006). Allerdings bleibt es fraglich, ob die erhöhte Morbidität aus einer möglichen Mangelernährung resultiert oder das Screening Tool eine hohe Sensitivität bezüglich Nebenerkrankungen aufweist.

Aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität ist dieses Screening Tool eine gute Ergänzung zur Diagnosestellung einer Mangelernährung innerhalb dieser Studie. Außerdem ermöglicht ein Vergleich des MNA-Scores mit den analysierten Laborparametern eine genauere Aussage, welche Laborparameter mit dem Auftreten einer Mangelernährung korrelieren. Somit lassen sich die erhobenen Laborparameter auf eine mögliche Eignung als Biomarker für die Diagnose einer Mangelernährung bei Infektpatienten prüfen.

### **2.6.8 Gewichtsbestimmung und Body-Mass-Index**

Die Erhebung des Körpergewichts kann durch eine Waage einfach erfolgen. Allerdings ist die alleinige Gewichtsbestimmung nicht sonderlich aufschlussreich, so dass diese häufig in Bezug zur Körpergröße gesetzt wird. Daraus resultiert die Formel des Body-Mass-Index (BMI).

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht Kg}}{(\text{Körpergröße m})^2}$$

Über die Festlegung von BMI-Grenzwerten lässt sich für einen Organismus der Gewichtsstatus bestimmen. Die World Health Organization hat zum Beispiel für die Definition von Untergewicht Werte unterhalb von 18,5 Kg / m<sup>2</sup> als Grenzwert festgelegt, welcher mit einer Mangelernährung vereinbar ist (A healthy lifestyle - WHO recommendations, 2010)

Allerdings konnte gezeigt werden, dass für die Interpretation der BMI-Werte weitere Faktoren wie das Alter, Geschlecht und ethnische Herkunft, berücksichtigt werden sollten (de Onis & Habicht, 1996). Dies hat zur Folge, dass bei der Bestimmung des Körperfettanteils mittels BMI über geschlechts- und altersspezifische Regressionsgleichungen mit einem etwa 4-prozentigen Schätzfehler gerechnet werden muss (Deurenberg et al., 1989).

Problematisch ist auch, dass Patienten in katabolen Zuständen mit teilweise enormen Gewichtsverlusten in kurzer Zeit, je nach Ausgangs-BMI-Wert immer noch normale Werte aufweisen können. Auch haben Studien gezeigt, dass die ältere Bevölkerung von höheren BMI-Grenzen profitiert, so dass die BMI-Werte altersspezifisch angepasst

wurden. Daraus folgte die Konsensentscheidung, dass bereits BMI Werte  $< 20,5 \text{ Kg / m}^2$  für unter 70-Jährige und  $< 22 \text{ Kg / m}^2$  für über 70-Jährige, in Verbindung mit einem Gewichtsverlust von 10 % innerhalb von 3-6 Monaten, als untergewichtig eingestuft werden sollten (Cederholm et al., 2015). Allerdings sollte die Tatsache berücksichtigt werden, dass selbst bei älteren Menschen mit hohen BMI-Werten, welche demzufolge als übergewichtig klassifiziert werden, eine relative hohe Anzahl unter Mangelernährung leiden (Bahat et al., 2012).

Neben der problematischen Bewertung des BMI bei älteren Menschen gibt es weitere Grenzen bei der Interpretationskraft dieses Messwerts. Der BMI ermöglicht beispielsweise keine Aussage über einen Verlust an fettfreier Masse, wenn parallel eine Wassereinlagerung auftritt. Somit kann es dementsprechend in bestimmten Fällen zu einer Maskierung eines Verlusts an fettfreier Masse kommen. Um diese Problematik zu umgehen, wird in dieser Arbeit der BMI mit der bioelektrischen Impedanzanalyse ergänzt.

### **2.6.9 Bioelektrische Impedanzanalyse**

Ein wichtiger Beitrag zur Objektivierung des Ernährungsstatus leistet die bioelektrische Impedanzanalyse (BIA) (Hamada, 2015). Mit einer BIA kann die Zusammensetzung des Organismus ermittelt werden. Die Analyse ermöglicht eine Aussage über folgende Parameter: Körperzellmasse (BCM), fettfreie Masse (FFM), Gesamtkörperwasser (TBW), intrazelluläres (ICW) und extrazelluläres Wasser (ECW) (Kyle et al., 2004). Abgesehen von weiteren etablierten Methoden zur Bestimmung der Körperzusammensetzung wie beispielsweise die Doppelröntgen-Absorptiometrie (DEXA) oder die Computer Tomographie (CT), ist diese Methode nicht strahlenbelastend für den Organismus. Weitere Vorteile sind die einfache Durchführbarkeit, die nichtinvasive Messung, eine hohe Reproduzierbarkeit und ein geringer Kostenaufwand (Lukaski, 2013).

Um eine Aussage über die verschiedenen Parameter der Körperzusammensetzung zu treffen, werden bei der BIA verschiedene Werte erhoben. Eine Messtechnik beruht auf der Erhebung einzelner Widerstände bei einer definierten Frequenz, was als Impedanz bezeichnet wird. Die Impedanz ( $Z$ ) errechnet sich aus den Komponenten Resistanz ( $R_z$ ) und Reaktanz ( $X_c$ ). Die Resistanz gibt den Realteil des ohm'schen Widerstandes des elektrolythaltigen Gesamtkörperwassers an. Bei einer Frequenz von 50 kHz beträgt die Resistanz circa 90 % von  $Z$ . Die Reaktanz, circa 10 % von  $Z$ , ermittelt den

imaginären Anteil, nämlich den kapazitiven Widerstand, der durch die Kondensatoreigenschaft der Zellmembranen entsteht. Die Widerstände sind nach dem physikalischen Prinzip von der Querschnittsfläche und von der Länge des gemessenen Objekts abhängig. Deshalb gilt für den Ohm'schen Widerstand oder auch Resistanz:

$$\text{Elektrischer Widerstand } R = \frac{\text{Spezifischer Widerstand } \rho \cdot \text{Leiterlänge } l}{\text{Leiterquerschnitt } q}$$

Beide Widerstände werden von der Körperzusammensetzung beeinflusst. Beispielsweise ist der spezifische Widerstand  $\rho$  unter anderem vom Wassergehalt des Gewebes, der Wasserverteilung im Organismus, dem Elektrolytgehalt des Gewebes und eventuellen Parallelwegen abhängig. Die Reaktanz ist unter anderem abhängig von der Zellzahl, der Messfrequenz und vom Wassergehalt des Gewebes. Durch viele abhängige Faktoren können dementsprechend einige Fehlerquellen auftreten.

Ein weiteres Messprinzip ist die Ermittlung des Phasenwinkels. Der Phasenwinkel ermittelt aus einer definierten Frequenz die Wellenabweichung, nachdem der Strom den Widerstand überwunden hat. Dementsprechend korrelieren beispielsweise hohe Phasenwinkelwerte mit einer vermehrten Zellzahl. Da auch bei dieser Messung die Zelldichte gemessen wird, können Ödeme die Messung realer Zelldichten verhindern. Auch bei einer Mangelernährung und daraus resultierender Sarkopenie würde eine BIA Messung in niedrige Phasenwinkel resultieren. Somit ist die Aussagekraft des Phasenwinkels zur Diagnose einer möglichen Mangelernährung bei Ödembildung begrenzt. Für diese Arbeit wird die segmentale BIA verwendet, so dass beispielsweise einseitige operationsbedingte Ödeme an den Extremitäten geringeren Einfluss auf die Gesamtmessung haben. Bei der segmentalen BIA werden die unterschiedlichen Widerstände der einzelnen Körperhälften betrachtet.

Eine aussagekräftige Auswertungsmethode der Daten einer BIA ist die bioelektrische Impedanzvektoranalyse (BIVA), welche die gemessenen Widerstände und den Phasenwinkel vereint. Durch diese Methode kann die Körperzusammensetzung besser analysiert werden (Mereu et al., 2016).

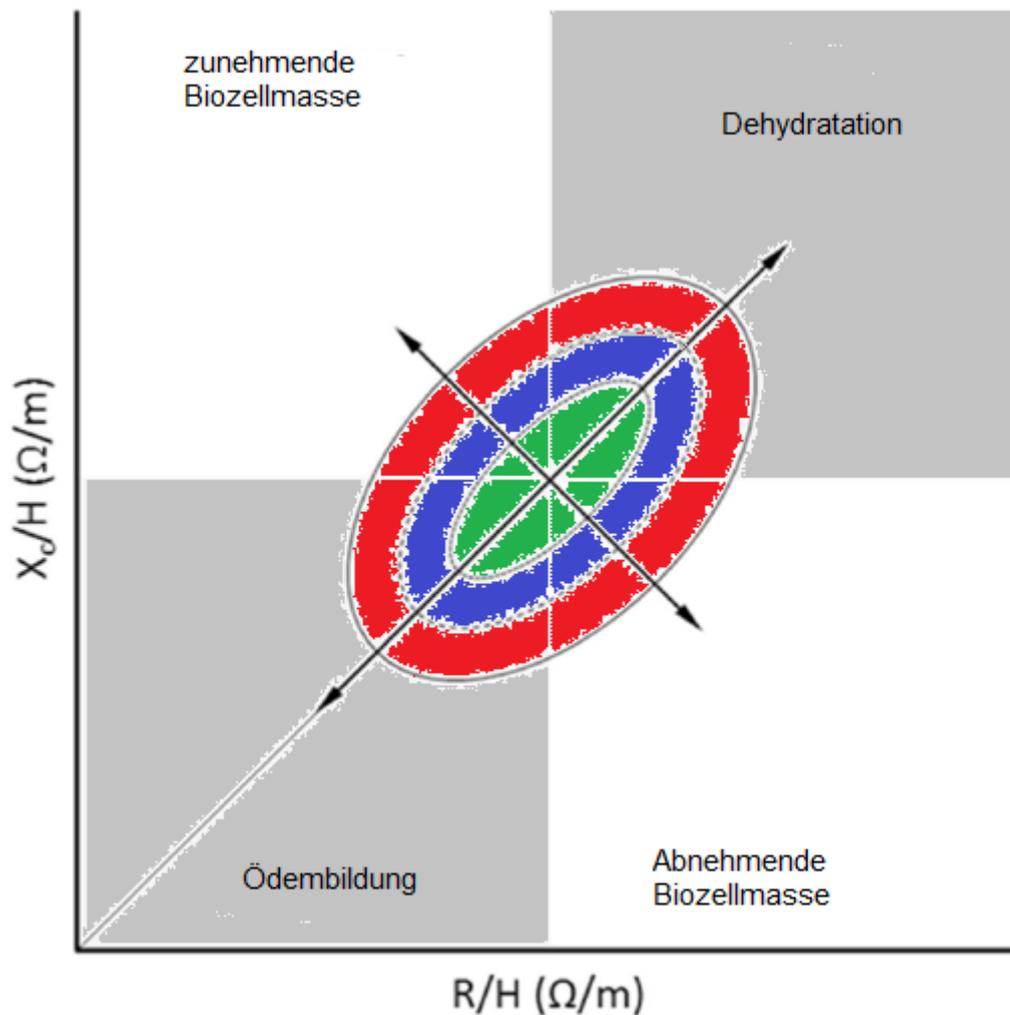


Abbildung 7: BIVA Nomogramm und deren Interpretation (aus dem Englischen und modifiziert nach Brantlov et al., 2019)

Roter Ring: 95% Konfidenzintervall, Blauer Ring: 75% Konfidenzintervall, Grüner Ring: 50% Konfidenz-intervall.

Die Abbildung 7 zeigt, wie mit Hilfe einer BIVA die Messwerte einer BIA ausgewertet werden können, um eine qualitative Beurteilung der Körperzusammensetzung zu erhalten. Auf der X- Achse sind die Resistanzwerte im Bezug zur Körpergröße aufgetragen. Die Y-Achse gibt die Reaktanzwerte im Verhältnis zur Körpergröße an. Durch die Normalisierung von Resistanz und Reaktanz zur Körpergröße lassen sich BIA Messungen von Menschen mit unterschiedlicher Körpergröße vergleichen. Über große Kollektivuntersuchungen von verschiedenen Populationen, unterteilt in beispielsweise Geschlecht und Altersspanne, lassen sich populationsbedingte Konfidenzbereiche für die Messwerte einer BIA in der entsprechenden Population bestimmen. Diese Konfidenzbereiche werden in Ellipsen dargestellt und unterteilen das Diagramm einer BIVA in 50 % (grün), 75 % (blau) und 95 % (rot) Konfidenzbereiche (Abb. 7). Innerhalb der elliptischen Konfidenzbereiche lassen sich

zwei Achsen legen (Abb. 7). Die vertikal verlaufende Hauptachse von links unten nach rechts oben ermöglicht eine Aussage über den Hydratationszustand einer Person (Abb. 7). Werte, die sich im linken unteren Quadranten befinden, weisen auf eine Hyperhydratation hin, während Werte im rechten oberen Quadranten auf eine Dehydratation hindeuten. Die zweite, horizontal verlaufende Nebenachse von links oben nach rechts unten erlaubt eine Aussage über die Muskelzellmasse einer Person (Abb. 7). Werte, welche sich im linken oberen Quadranten befinden, deuten auf eine große Muskelmasse hin, wobei Werte im rechten unteren Quadranten einen kachektischen Zustand beschreiben (Abb. 7). Somit ermöglicht eine BIVA-Analyse von mehreren BIA Messungen einer Person durch die Konfidenzbereiche der entsprechenden Kollektivpopulation eine Aussage über qualitative Veränderungen der körperlichen Zusammensetzung.

In mehreren Studien wurde die BIVA zur Bestimmung des Ernährungsstatus verwendet und die Messergebnisse mit herkömmlichen Methoden, wie beispielsweise der Umfangmessung der Wade, dem BMI und der Gewichtsbestimmung verglichen. De-Mateo-Silleras et al. untersuchten die BIVA Messung bei geriatrischen Patienten in Zusammenhang mit anderen etablierten anthropometrischen Messungen (De-Mateo-Silleras et al., 2018). Sie konnten bei einer übergewichtigen Population feststellen, dass die BIVA gegenüber der Wadenumfangsmessung einen Muskelmassenverlust detektiert (De-Mateo-Silleras et al., 2018). Des Weiteren erkennt die BIVA bei älteren Menschen schneller eine Veränderung der Körperzusammensetzung im Vergleich zu herkömmlichen Methoden (Redondo-Del-Río et al., 2016). Besonders interessant ist, dass bei älteren Menschen die Diagnose einer Mangelernährung durch die BIVA mit dem MNA-Score korreliert (Norman et al., 2007).

Eine weitere Studie bestätigt einen Zusammenhang zwischen BIVA Daten und einem Ernährungsassessment Tool. Der Autor Piccoli konnte zeigen, dass die BIVA Daten trotz starker Hydratationsschwankungen eine Abhängigkeit zum Ernährungsassessment Subjective Global Assessment (SGA) zeigen (Piccoli et al., 2014).

Dies lässt den Schluss zu, dass eine BIVA-Analyse eine wichtige Ergänzung des MNA ist und Aufschluss über eine mögliche Mangelernährung geben kann.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Material**

Zur Durchführung der Studie wurden folgende Materialien verwendet:

Biacorpus RX 4000 mit BIA-Phasertabs Elektroden

BodyComposition V 9.0 Professional Software zur Daten- und Messwerverfassung

Sitzwaage vom Typ Seca mit regelmäßiger Eichung

Mini Nutritional Assessment - Long Form (MNA-LF) Fragebogen vom Nestlé Nutrition Institut

Maßband zur Erfassung von Körpergröße, Oberarm- und Wadendurchmesser

Die Laborwerte wurden im Rahmen der Routinediagnostik im Institut für klinische Chemie und Laboratoriums Medizin an der Universitätsmedizin Mainz ausgewertet.

### **3.2 Studiendesign**

Die Daten wurden im Rahmen einer monozentrischen, prospektiven sowie unverblindeten Beobachtungsstudie erfasst. Dazu konnten im Zeitraum vom August 2018 bis August 2020 im Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie an der Universitätsmedizin Mainz 63 Probanden rekrutiert werden. Die Probanden wurden im Rahmen einer Komplikationsdiagnostik zunächst klinisch und laborchemisch untersucht. Erhärtete sich der Anfangsverdacht einer Implantatassoziierten Infektion, wurden die Probanden zur stationären Therapie aufgenommen. Während der stationären Therapie erfolgte die intraoperative Gewinnung von mikrobiologischen Proben am Implantat. Die möglichen Probanden wurden, sobald die mikrobiologischen Ergebnisse einen Implantatassoziierten Infekt bestätigten, für die Studie berücksichtigt. Bevor die Rekrutierung erfolgte, wurden die Ein- und Ausschlusskriterien für die Studie überprüft.

Eingeschlossen wurden periprothetische Infekte von Hüft- und Knieendoprothesen sowie Periimplantatinfekte bei Osteosynthesen.

Ausgeschlossen wurden Probanden mit Vorerkrankungen, welche für eine Mangelernährung prädestinierend sind. Dazu zählten beispielsweise vorhandene onkologische Erkrankungen, bekannte Darmresorptionsstörungen (z.B. Kurzdarmsyndrom, Anus praeter-Anlage) oder bekannte Lebersynthesestörungen (Leberzirrhose). Des Weiteren führten mangelnde Einwilligungsfähigkeit, aktuelle

Schwangerschaften und die willentliche Ablehnung an dieser Studie teilzunehmen zum Ausschluss.

Probanden, die Kontraindikationen für eine BIA Messung hatten, wurden von der Diagnostik ausgeschlossen. Zu den Kontraindikationen gehören nach Herstellerangaben beispielsweise implantierte elektronische Schrittmachersysteme und implantierte substanzverabreichende Systeme.

### **3.3 Ablauf**

Nach erfolgter Aufklärung zum Studienablauf sowie der Erörterung der Vor- und Nachteile erfolgte die Einwilligung zur Studienteilnahme.

Im Anschluss der schriftlichen Einwilligung erfolgte die Erhebung des MNA-Fragebogens, der Körpergröße und des Gewichts mittels Sitzwaage. Nach Prüfung möglicher Kontraindikationen für eine Bio-Impedanzmessung, erfolgte anschließend die Einrichtung zur Messung einer bioelektrischen Impedanzanalyse. Nach Überprüfung der Lagerung des Probanden, der korrekten Platzierungen der Elektroden und der Einrichtung einer neuen Kartei erfolgte die Messung. Die Messwerte wurden während der Messung auf Plausibilität überprüft und gespeichert. Zusätzlich erfolgte die Organisation zur Abnahme der Blutparameter, welche im Rahmen der nächsten geplanten Routinelabordiagnostik bestimmt wurden. Dieser beschriebene Ablauf wurde nach 14 Tagen wiederholt. Das 14-tägige Intervall wurde an dem Behandlungsalgorithmus für periprothetische Infektionen angepasst. Wie in Abbildung 4 beschrieben, sieht dieser eine mindestens 14-tägige intravenöse Antibiotikatherapie vor. Dadurch konnte gewährleistet werden, dass in diesem Intervall die Therapiebedingungen ähnlich verliefen.

Anschließend erfolgte die Studiennummer-bezogene pseudoanonymisierte Speicherung des Alters, des Geschlechtes, der stationären Therapiedauer, der MNA-LF Werte, des Gewicht, der Körpergröße, der Beurteilung der Mortalität mittels Charlson Komorbiditätsindex, der BIA Messwerte und der Laborparameter (Gesamteiweiß, Albumin, Präalbumin, Transferrin, Zink, Vitamin D, CRP).

### **3.4 Mini Nutritional Assessment - Long Form**

Der MNA-LF setzt sich aus zwei Teilen zusammen. Zusammen können mit beiden Unterteilungen maximal 30 Punkte vergeben werden. Werte ab 24 Punkten deuten

auf einen normalen Ernährungszustand hin. Werte unter 17 Punkten deuten dagegen auf eine Mangelernährung hin. Dazwischen liegende Werte können auf ein Risiko für eine Mangelernährung hinweisen. Die Unterteilung erfolgt in einen Screening- und einen Assessmentteil. Der Screeningteil bezieht sich auf die letzten 3 Monate vor dem Erhebungszeitpunkt und ist in alphabetischer Reihenfolge von A – F gegliedert. In diesem Abschnitt werden Fragen bezüglich des Appetits, nach einem Gewichtsverlust und der Mobilität beantwortet.

Insgesamt können in diesem Abschnitt 14 Punkte vergeben werden. Bereits die Werte aus dem Screeningteil könnten für eine Aussage des Ernährungszustandes ausreichend sein. Hier entsprechen Werte von 12 bis 14 Punkten einem normalen Ernährungszustand, Werte 8 bis 11 für ein Mangelernährungsrisiko und Werte unter 8 für eine Mangelernährung.

Der Assessmentteil ist alphabetisch von G – R gegliedert und eignet sich für eine differenzierte Betrachtung des Ernährungsverhaltens sowie des Ernährungszustandes. In diesem Abschnitt werden Fragen bezüglich der Mahlzeitenhäufigkeit, Bestandteile der Mahlzeiten, die Umfangswerte für den Oberarm und die Wade, sowie die Selbsteinschätzung zum Ernährungs- und Gesundheitszustand abgehandelt. Insgesamt können in diesen Abschnitt maximal 16 Punkte vergeben werden.

Für diese Arbeit wurden die Probanden mittels MNA-LF in zwei Gruppen eingegliedert, so dass Probanden mit einem Score von  $\geq 24$  als normalernährt und solche mit einem Score von  $< 24$  als mangelernährt betrachtet wurden.

### **3.5 Charlson Komorbiditätsindex**

Der Charlson Komorbiditätsindex (CCI) wurde bereits 1987 veröffentlicht und zur Klassifikation komorbider Erkrankungen sowie zur Bestimmung der 1-Jahres Mortalität bei multimorbiden Patienten angewandt (M E Charlson et al., 1987). Der CCI berücksichtigt insgesamt 16 Grunderkrankungen (siehe Tab. 1) (M E Charlson et al., 1987). Neben den in der Abbildung genannten Grunderkrankungen und der entsprechenden Wertigkeit erfolgt für die komplette CCI Berechnung die Erhebung des Alters. Dazu betragen die Punkte nach dem Alter gestaffelt ab 50 Jahren 1 Punkt sowie für jede weiteren Dekade einen zusätzlichen Punkt (M E Charlson et al., 1987).

**Tabelle 1: Gewichtungsfaktoren von Grunderkrankungen zur Bestimmung des Charlson Komorbiditätsindex in Anlehnung an (M E Charlson et al., 1987)**

Gewichtungsfaktor	Grunderkrankung
1	Herzinfarkt Herzinsuffizienz Periphere Gefäßerkrankungen Zerebrovaskuläre Erkrankungen Demenz Chronische Lungenerkrankungen Bindegewebserkrankungen Erkrankungen des Ulkus Leichte Lebererkrankungen Diabetes
2	Hemiplegie Moderate oder schwere Nierenerkrankungen Diabetes mit Endorganschäden Tumorerkrankungen Leukämie Lymphom
3	Moderate oder schwere Lebererkrankungen
6	Metastasierte solide Tumore AIDS

### 3.6 Ethikantrag

Bei Studiendurchführung am Patienten erfolgte vorab eine Beratung sowie Prüfung durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz. Am 23.04.2020 entschied die genannte Ethikkommission, dass keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken zur Studiendurchführung bestanden. Der Antrag 2020-14951 erhielt somit ein zustimmendes Votum. Die Studie hat sich an alle Richtlinien der Deklaration von Helsinki gehalten. Dementsprechend wurden alle Probanden mittels Patienteninformationsschreiben ausführlich über die Studie informiert, über alle Rechte aufgeklärt und mussten die Studienteilnahme schriftlich bestätigen. Es

erfolgten explizit die Hinweise, dass die Teilnahme freiwillig ist, keine Nachteile bei Verweigerung bestehen und jederzeit die Zustimmung widerrufen werden kann.

### **3.7 Klinische Endpunkte**

Im Rahmen der Studie wurde mittels verschiedener Parameter primär untersucht, ob Patienten mit Implantatassoziierten Infektionen vor und während der stationären Therapie unter einer krankheitsassoziierten Mangelernährung leiden. Zur Beantwortung der Fragestellung wurden zur Ernährungsdiagnostik die GLIM-Kriterien berücksichtigt. Dementsprechend wurde ein Augenmerk auf das Ernährungsassessment (MNA-LF), sowie phänotypische (BIA-Messung) und ätiologische Kriterien (bspw. Appetitlosigkeit) gelegt.

Sekundär wurden etablierte Biomarker für den Ernährungsstatus auf Praktikabilität bei Patienten mit Implantatassoziierten Infektionen geprüft. Dahingehend wurden die Biomarker mit dem MNA-LF Fragebogen bezüglich der Ernährungsdiagnostik verglichen und im Rahmen eines Monitorings analysiert.

### **3.8 Statistische Analyse**

Die statistische Auswertung und Graphikerstellung erfolgte mit der Statistiksoftware GraphPad prism. Zudem wurde mittels Rstudio eine multivariate Testung durchgeführt. Zu Beginn erfolgt eine deskriptive Beschreibung der Probandenzusammensetzung. Dies wurde anhand des Alters, des CCI, der Infektart, der stationären Behandlungsdauer, der Anzahl der Revisionen und der Geschlechtsverteilung durchgeführt.

Anschließend wurde die Hauptfragestellung statistisch ausgewertet. Dafür erfolgte zunächst die Selektion der Daten für die entsprechenden Fragestellungen. Im Anschluss wurden die MNA-LF Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme und nach 14 Tagen auf Normalverteilung geprüft. Die Normalverteilungstestung erfolgte aufgrund der kleinen Stichprobe in dieser Arbeit mittels Shapiro-Wilk-Test. Der Shapiro-Wilk-Test ermittelt die Normalverteilung einer Stichprobe anhand eines statistischen Signifikanztestes zur Hypothesenüberprüfung. Dabei nimmt der Test als Nullhypothese  $H_0$  an, dass die Stichprobe normalverteilt ist. Diesbezüglich nimmt die Alternativhypothese  $H_1$  an, dass die Stichprobe in der Grundgesamtheit nicht normalverteilt ist.

Die Nullhypothese wird angenommen, wenn das Signifikanz Niveau  $p > 0,05$  beträgt. Nach der Testung auf Normalverteilung erfolgte die Überprüfung der Mittelwerte bei nicht normalverteilten Daten anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests bei gepaarten Datensätzen und bei zwei unabhängigen Stichproben mittels Mann-Whitney-U-Test. Beim Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test können gepaarte Stichproben bezüglich eines Unterschiedes der einzelnen Messreihen getestet werden. Hier definiert die Nullhypothese  $H_0$ , dass es keinen Unterschied zwischen den Stichprobenpaaren gibt. Die Alternativhypothese  $H_1$  lautet dementsprechend, dass es einen Unterschied zwischen den Stichprobenpaaren gibt. Bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wird die Nullhypothese abgelehnt und die Alternativhypothese angenommen.

Beim Mann-Whitney-U-Test lautet die Nullhypothese, dass sich die Summe der Rangplätze in beiden Gruppen in der Grundgesamtheit nicht unterscheidet. Die Alternativhypothese besagt, dass es einen Unterschied in der Summe der Rangplätze gibt. Bei einem Signifikanzniveau von  $p < 0,05$  wird die Alternativhypothese angenommen sowie die Nullhypothese abgelehnt.

Sind die Daten normalverteilt wurde der Student T Test je nach Datenlage gepaart oder ungepaart angewandt.

Um die Referenzwerte in der statistischen Analyse zu berücksichtigen, wurden zum Zeitpunkt der Aufnahme die Werte des MNA-LF Fragebogens sowie der Biomarker in einer Kontingenztafel überführt. Dafür erfolgte die Einteilung der Probanden mithilfe des MNA-LF Fragebogens, welcher als Goldstandard zur Objektivierung des Ernährungsstatus festgesetzt wird. Die Gruppierung mittels MNA-LF Fragebogen wurde entsprechend der bereits beschriebenen Grenzen vorgenommen. Die Biomarker wurden anhand der vorgegebenen Referenzwerte ebenfalls klassifiziert. Für die statistische Auswertung wurde auf Grund der geringen Fallzahl der Fisher's Exact Test verwendet. Der Fisher's Exact Test wird verwendet, um zwischen zwei kategorialen Variablen eine signifikante Assoziation zu ermitteln. Des Weiteren erfolgte bezüglich der Biomarker neben dem Fisher's Exact Test eine deskriptive Auswertung.

## 4 Ergebnisse

Für die Ergebnisauswertung konnten bei Aufnahme insgesamt 63 Probanden im Zeitraum vom August 2018 bis August 2020 eingeschlossen werden. Im Rahmen des Follow Up`s konnten nicht mehr alle Probanden vollständig berücksichtigt werden. Diese schieden zum Teil aufgrund einer verkürzten stationären Behandlungszeit, im Rahmen von Komplikationen oder aufgrund eines unvollständigen Datensatzes aus.

### 4.1 Geschlechterverteilung der Probandengruppe

Die Geschlechterverteilung der Probandengruppen wird in der Abbildung 8 dargestellt. Die Probandengruppe ist mit einem Anteil von 63,5% gegenüber 36,5 % überwiegend männlich.

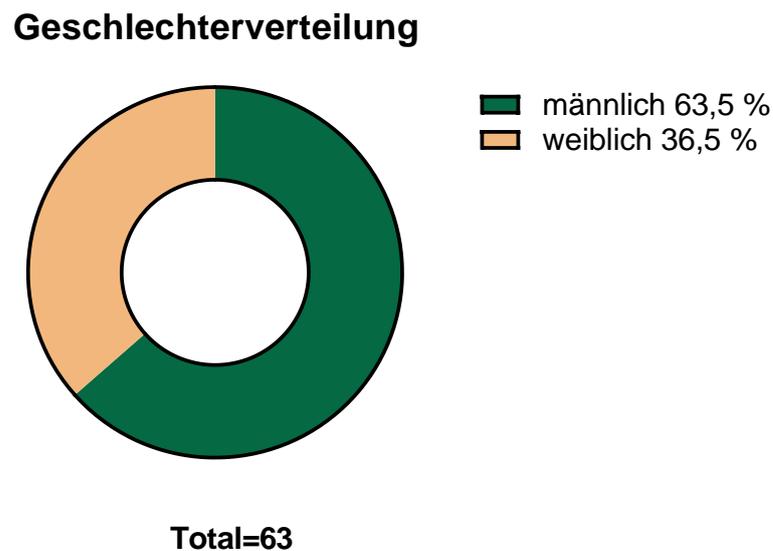


Abbildung 8: Geschlechterverteilung der Studienpopulation in Prozent.

### 4.2 Altersverteilung der Probandengruppe

Die Altersverteilung der Probandengruppe ist in der Abbildung 9 dargestellt. Diese zeigt eine sehr heterogene Verteilung, welche sich im Bereich von 28 bis 93 Jahren befindet.

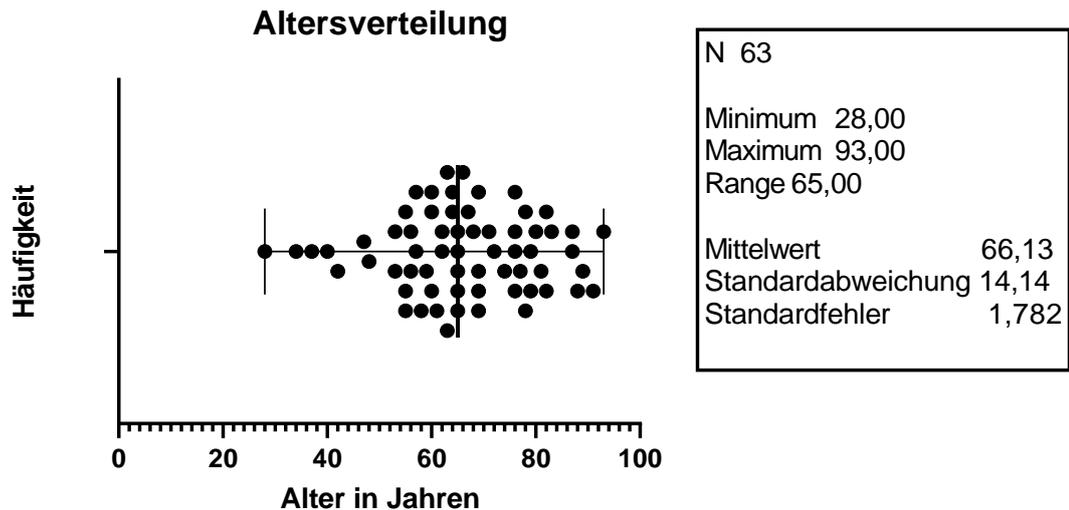


Abbildung 9: Darstellung der Altersverteilung in der Studienpopulation.

### 4.3 Anteil der Infektarten in der Probandengruppe

Die implantatassoziierten Infektionen werden in drei Hauptgruppen, abhängig von der Lokalisation, unterteilt. Periimplantäre Infektionen beschreiben die Infektionen von Osteosynthesematerialien an unterschiedlichen Lokalisationen. In der Abbildung 10 ist die prozentuale Verteilung der Infektarten dieser Probandengruppe dargestellt.

**Häufigkeit nach Infektart**

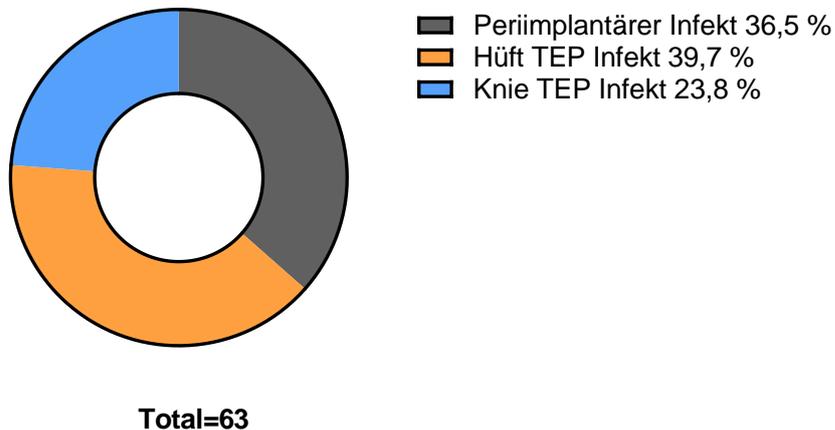


Abbildung 10: Verteilung der Infektionsarten in der Studienpopulation in Prozent.

### 4.4 Deskriptive Statistik der MNA-LF und Biomarker Werten bei Aufnahme

In diesen Abschnitt der Arbeit wird ein Überblick zu den einzelnen Werten zum Aufnahmezeitpunkt gezeigt.

**Tabelle 2: Deskriptive Statistik der MNA-LF Werte und der erhobenen Biomarker bei Aufnahme**  
M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

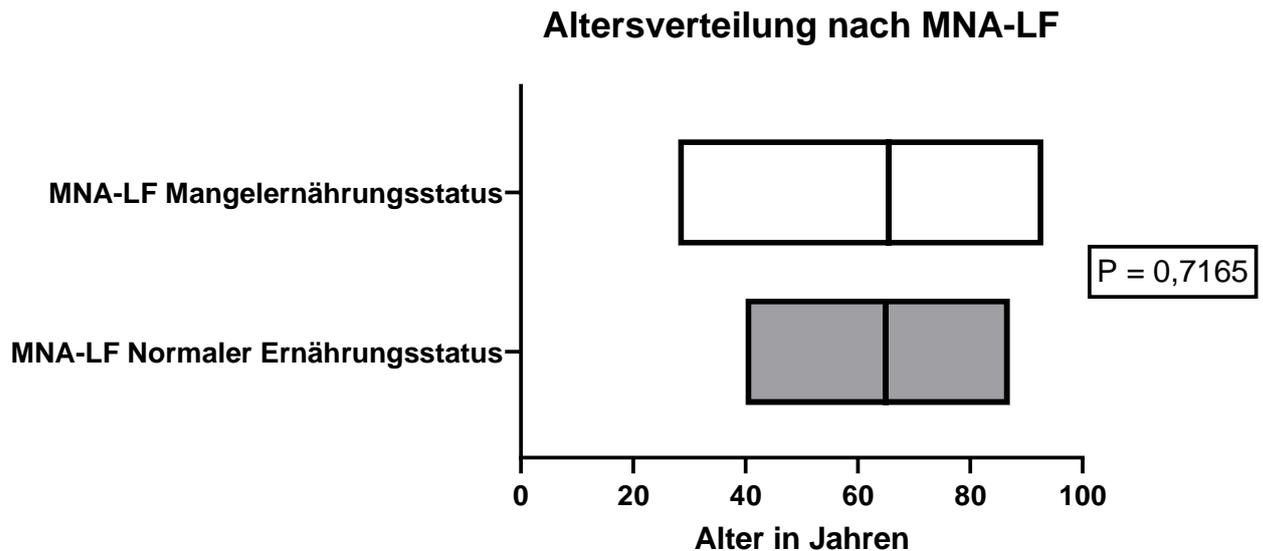
	Einheit	Referenz- werte	N	25% Perzentile	Median	75% Perzentile	IQR	M	SD
MNA-LF Aufnahme		≥ 24	63	19,50	23,00	25,00	5,5	21,91	4,29
Gesamteiweiß Aufnahme	g/l	64-83	63	55,00	61,00	67,00	12	60,41	9,36
Albumin Aufnahme	g/l	34-48	63	23,00	27,00	30,00	7	25,94	5,27
Präalbumin Aufnahme	g/l	0,2-0,4	62	0,11	0,15	0,21	10	0,16	0,07
Transferrin Aufnahme	g/l	1,6-3,8	62	1,37	1,70	2,20	0,83	1,76	0,54
Zink Aufnahme	µg/dl	46-150	62	51,75	62,50	71,00	19,25	60,69	14,66
Vitamin D Aufnahme	ng/ml	> 30	63	9,10	15,70	28,70	19,6	18,42	10,68
CRP Aufnahme	mg/l	< 5	63	22,00	63,00	109,0	87	75,29	66,32
Körpergewicht Aufnahme	Kg		61	74,5	89,6	102	27,5	89,89	21,13
BMI Aufnahme	$\frac{\text{Kg}}{(\text{Größe m})^2}$	18,5-24,9	61	25,43	29,6	34,76	9,33	30,37	6,69

## 4.5 Deskriptive Statistik in Abhängigkeit zum MNA-LF

In den nachfolgenden Unterkapitel erfolgt die differenzierte Betrachtung der Probandendaten nach dem MNA-LF Werten. Die Einordnung der MNA-LF Werte erfolgte bei einem Cut-Off Wert von 24. Dabei wird der MNA-LF mit Werten von  $\geq 24$  als normaler Ernährungsstatus bzw. normaler MNA-LF Wert und Werte  $< 24$  als Mangelernährungsstatus oder Mangel MNA-LF Wert betrachtet.

### 4.5.1 Altersverteilung der Probanden nach MNA-LF Werten

Zunächst erfolgt die Darstellung der Altersverteilung nach dem MNA-LF Score (Abb. 11). In der Abbildung ist zu sehen, dass bei den Probanden mit einem MNA-LF Score von  $< 24$  der Median des Alters 65,5 Jahren betrug. Bei Probanden mit einem normalen MNA-LF betrug der Median 65 Jahre. Dies deutet darauf hin, dass die Altersverteilung zwischen den Probandengruppen vergleichbar war.



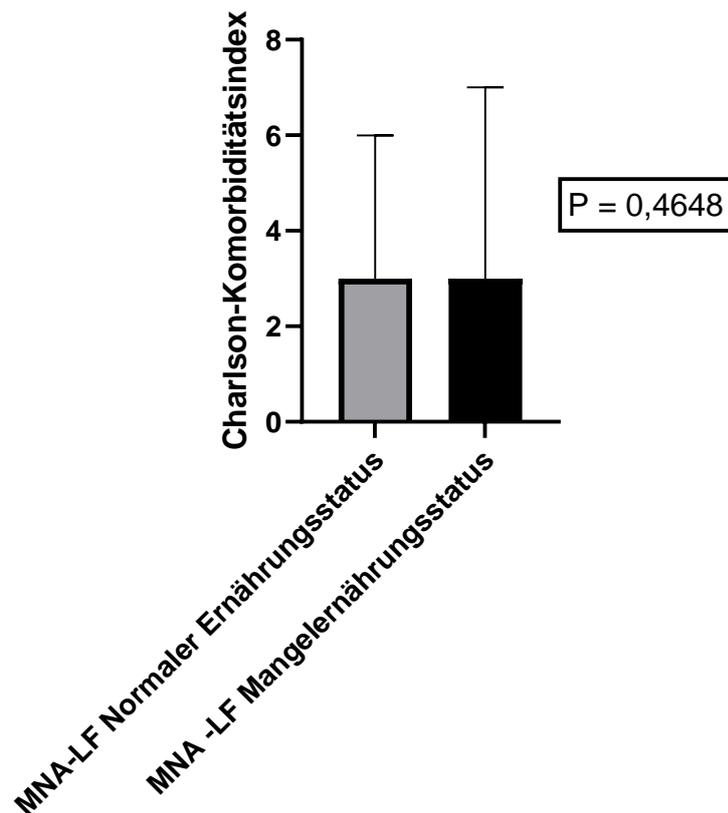
**Abbildung 11:** Die Abbildung zeigt die Altersverteilung nach den MNA-LF Werten gruppierten Probanden an. Unter MNA-LF Normaler Ernährungsstatus wurden alle Probanden mit Werten  $\geq 24$  eingeordnet. Die Probanden mit MNA-LF Werten  $< 24$  wurden in der Gruppe MNA-LF Mangelernährungsstatus gruppiert.

Zur statistischen Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den Probanden mit normalen MNA-LF Ernährungsstatus und MNA-LF Mangelernährungsstatus wurden die Datenverteilungen zuerst mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Anschließend wurde der normalverteilte Datensatz mit dem Student T Test auf Signifikanz getestet.

#### 4.5.2 Vergleich der Probanden nach MNA-LF Werten und dem Charlson-Komorbiditätsindex

Die Abbildung (Abb. 12) zeigt die Verteilung des Charlson-Komorbiditätsindex in den nach MNA-LF aufgegliederten Gruppen an. Der Charlson-Komorbiditätsindex wurde zur Quantifizierung von Begleiterkrankungen verwendet. Wie die Abbildung 12 zeigt, gab es für die nach dem MNA-LF gegliederten Probanden keinen signifikanten Unterschied bezüglich des Charlson-Komorbiditätsindex.

## Vergleich MNA-LF und dem Charlson-Komorbiditätsindex



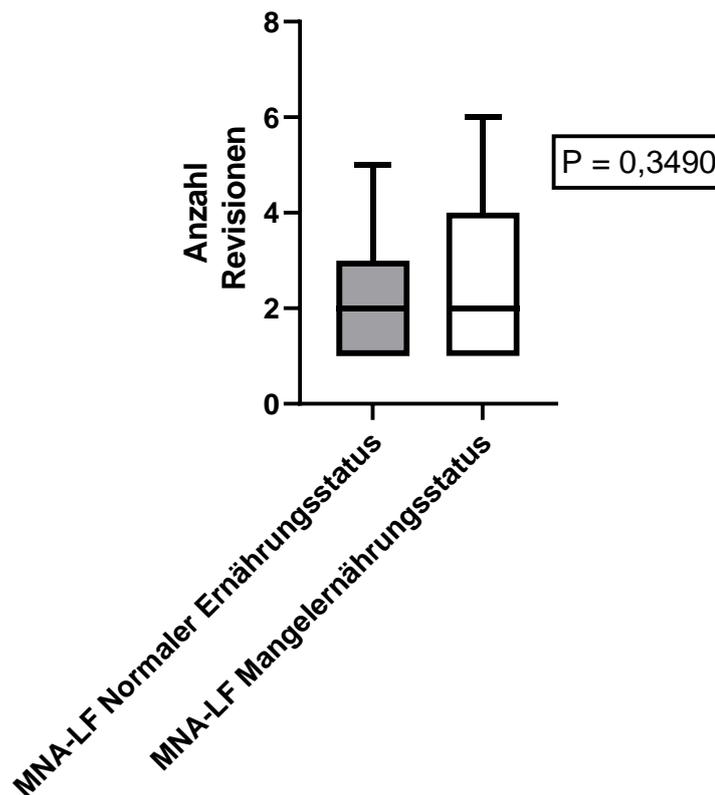
**Abbildung 12: Vergleich die Charlson-Komorbiditätsindex Bewertung nach MNA-LF gruppierten Probanden. Unter MNA-LF Normaler Ernährungsstatus wurden alle Probanden mit MNA-LF Werten  $\geq 24$  gruppiert sowie bei  $< 24$  in der Gruppe MNA-LF Mangelernährungsstatus berücksichtigt.**

Zur statistischen Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den Probanden mit normalen MNA-LF Ernährungsstatus und MNA-LF Mangelernährungsstatus wurden die Datenverteilungen zuerst mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Bei nicht normalverteilte Daten wurde zur Unterschiedstestung der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Der Median ist in den Gruppen jeweils 3.

### 4.5.3 Vergleich der Anzahl an chirurgischen Revisionen nach dem MNA-LF gruppiert

Die Abbildung 13 zeigt die Revisionsanzahl in den nach MNA-LF aufgeteilten Gruppen an. Die statistische Testung zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen. Auch die Anzahl der Revisionen unterschied sich im Median von 2 Revisionen bei den Probanden aus der Gruppe der Mangelernährten nicht von den Probanden mit normalem Ernährungsstatus (Abb. 13).

### Anzahl Revisionen nach MNA-LF



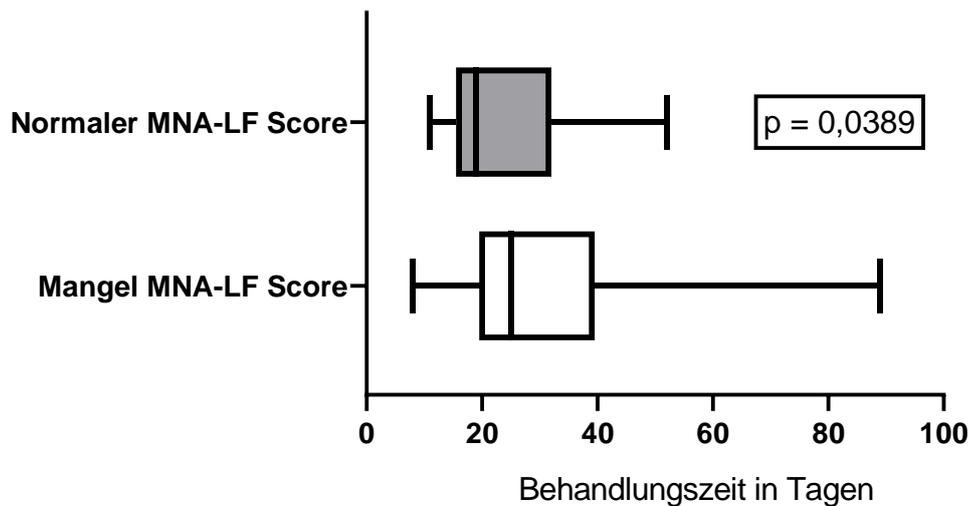
**Abbildung 13:** Die Abbildung zeigt die Anzahl der chirurgischen Revisionen bei den Probanden nach dem MNA-LF Werten gruppiert. Unter der Gruppe MNA-LF Normaler Ernährungsstatus wurden alle Probanden mit MNA-LF Werten  $\geq 24$  sowie bei  $< 24$  in der Gruppe MNA-LF Mangelernährungsstatus eingeordnet.

Bevor die statistische Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den Probanden mit normalen MNA-LF Ernährungsstatus und MNA-LF Mangelernährungsstatus durchgeführt wurden, erfolgte die Prüfung auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk-Test. Bei nicht normalverteilte Daten wurde zur Unterschiedstestung der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

#### 4.5.4 Vergleich der Probanden nach stationärer Therapiedauer und MNA-LF Werten

Zum Abschluss erfolgt die Darstellung der stationären Behandlungstage untergliedert nach dem MNA-LF Score. Die Probanden mit einer Mangelernährung nach dem MNA-LF Score hatten bei einem Median von 25 Tagen eine signifikant längere Behandlungsdauer als Probanden mit einem normalen Ernährungsstatus. Bei den Probanden mit einem normalen Ernährungsstatus nach dem MNA-LF Score betrug die Behandlungsdauer im Median nur 19 Tage (Abb.14).

## Behandlungszeit nach MNA Score



**Abbildung 14:** In der Abbildung wird die jeweilige Behandlungszeit in Tagen mit den Probanden nach dem MNA-LF Werten gruppiert verglichen. Unter der Gruppe Normaler MNA-LF Score sind alle Probanden mit MNA-LF Werten  $\geq 24$  sowie bei  $< 24$  in der Gruppe Mangel MNA-LF Score eingeordnet.

Zunächst wurden die Daten mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft, bevor eine statistische Testung auf einen signifikanten Unterschied durchgeführt wurde. Bei nicht normalverteilte Datensätze erfolgte die Unterschiedstestung mit dem Mann-Whitney-U-Test.

### 4.6 Analyse der Entwicklung des Ernährungsstatus im Therapieverlauf

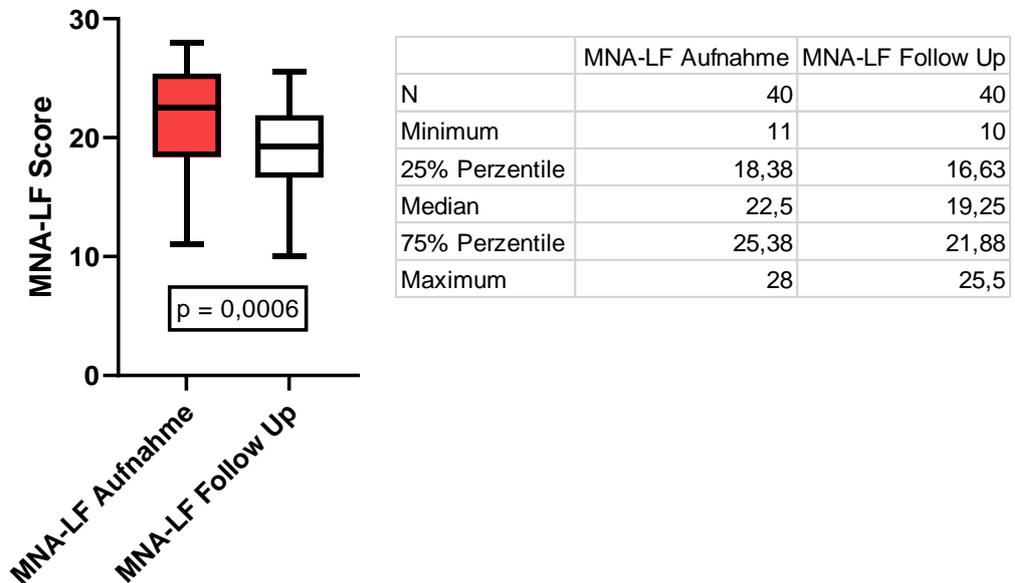
Die Hauptfragestellung dieser Arbeit soll untersuchen, ob sich die Ernährungssituation der Probanden im Verlauf der Therapie verändert und welche Parameter neben dem MNA-LF Score als Indikator für eine Verschlechterung des Ernährungszustands eingesetzt werden können. Einige Probanden gingen durch unterschiedliche Umstände für das Follow Up verloren. Insgesamt konnten 40 Probanden in der Follow-Up Studie berücksichtigt werden.

#### 4.6.1 Entwicklung des MNA-LF Scores während der stationären Behandlung

Um zu untersuchen, ob sich die Ernährungssituation der Probanden während der stationären Therapie verändert, wurde der MNA-LF Score bei Aufnahme und nach 14-tägigem klinischen Aufenthalt bestimmt. Die Abbildung 15 zeigt einen Vergleich zwischen dem MNA-LF bei Aufnahme und nach 14-tägiger Behandlung. Schon bei Aufnahme lag der MNA-LF im Median bei einem Score von 22,5 (Abb.15). Somit waren bereits bei Aufnahme 50% der Probanden nach der Definition des MNA-LF Scores mangelernährt oder hatten ein Risiko für eine Mangelernährung. Nach 14-tägiger stationärer Behandlung lag der Median des MNA-LF für die Probanden nur noch bei

einem Score von 19,25 und über 75% der Probanden hatten einen MNA-LF Score < 24 (Abb.15). Der Ernährungsstatus der hier untersuchten Probandengruppe verschlechterte sich im Verlauf der Therapie somit signifikant ( $p = 0,0003$ ).

### Vergleich MNA-LF Werte während der Therapie



**Abbildung 15:** Die Abbildung vergleicht die MNA-LF Werte bei den Probanden mit dem Aufnahme- und den Follow Up Zeitpunkt.

Zunächst wurden die Daten mit dem Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Die Daten sind nicht normal verteilt, so dass zur Unterschiedsberechnung der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests angewandt wird.

#### 4.6.2 Appetitverhalten vor und während der Therapie

Ein Indikator für die Entwicklung einer Mangelernährung ist das Appetitverhalten. Anhand des MNA-LF Fragebogens wurde das Appetitverhalten in drei Stufen erfasst, welche in der Abbildung 16 wiedergegeben wurden. In diesem Kapitel wurde untersucht, wie die stationäre Therapie sich auf das Appetitverhalten auswirkt. Die Abbildung 16 zeigt das Appetitverhalten zu Beginn und nach 14-tägiger Therapiedauer an. Es ist zu sehen, dass bei Therapiebeginn 55% der Patienten unter einer Appetitlosigkeit unterschiedlichen Ausmaßes litten. Während der 14-tägigen stationären Therapie erhöhte sich die Appetitlosigkeit auf 70%, wobei der Anteil der Patienten mit einer starken Appetitlosigkeit gleichblieb.

## Vergleich Appetitverhalten vor und während der 14 Tage stationären Therapie

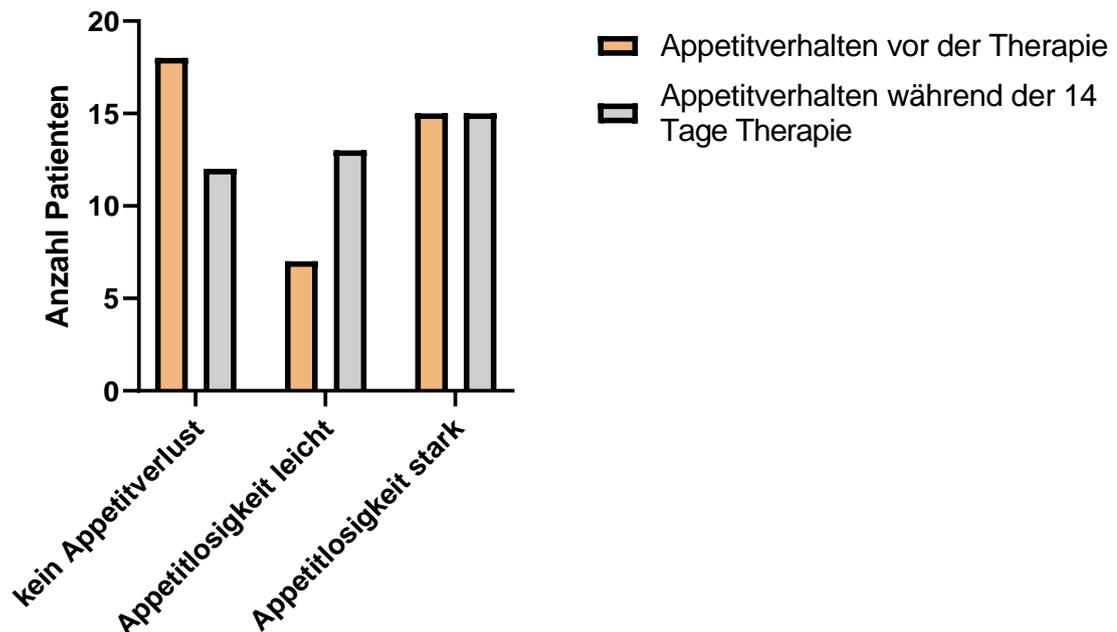
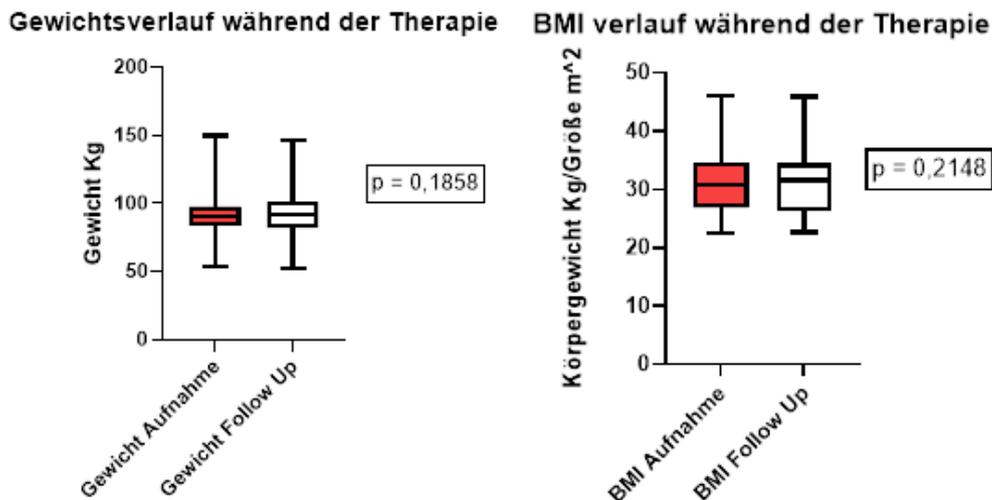


Abbildung 16: Analyse des Appetitverhaltens im Vergleich vor und während der 14 tägigen Therapiephase. Insgesamt wurden 40 Probanden in der Analyse berücksichtigt.

### 4.6.3 Verhalten von Gewicht und BMI während der Therapie

In diesem Abschnitt wird die Entwicklung von Gewicht und BMI der Probanden während der Zeit des stationären Aufenthaltes analysiert. Dazu wurde das Gewicht bei Aufnahme und zum Zeitpunkt des 14-tägigen Follow-Up's bestimmt und miteinander verglichen. Zusätzlich erfolgte auf Grundlage der Körpergröße eine BMI Bestimmung, welche entsprechend mit den Follow-Up Werten verglichen wurde.

Die Abbildung 17 zeigt den Medianwert des Gewichtes sowie den BMI jeweils zum Zeitpunkt der Aufnahme und nach 14-tägiger stationärer Behandlung. Die Medianwerte des Gewichtes betragen 91,65 Kg zum Zeitpunkt der Aufnahme und 90,25kg zum Zeitpunkt des Follow-Ups, während die BMI Werte 31,55 kg/m<sup>2</sup> beziehungsweise 30,85kg/m<sup>2</sup> betragen. Es konnte somit gezeigt werden, dass keine signifikante Veränderung des Gewichtes ( $p= 0,1858$ ) und des BMIs ( $p= 0,2148$ ) im Verlauf des stationären Aufenthaltes stattfand.



**Abbildung 17: Vergleich vom Körpergewicht und entsprechenden BMI Werten zwischen Aufnahme und Follow-Up Zeitpunkt.**  
 Zur statistischen Testung auf signifikante Unterschiede zwischen Aufnahme und Follow-Up Zeitpunkt wurden die Datenverteilungen zuerst mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Bei nicht normalverteilten Daten wurde mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf Signifikanz geprüft.

#### 4.7 Biomarker Vergleich mit dem MNA-LF sowie Verlauf während der stationären Therapie

In diesem Abschnitt der Arbeit werden unter anderem Serumproteine, welche sich in vorherigen Studien als Indikatoren für den Ernährungszustand bewährt haben, mit dem MNA-LF Fragebogen verglichen. Zusätzlich werden hier Vitamin D und das Spurenelement Zink als mögliche Indikatoren für den Ernährungszustand untersucht.

##### 4.7.1 Analyse der Biomarker nach MNA-LF

Zunächst wurden die Biomarker nach den MNA-LF Werten der Probanden klassifiziert. Es soll gezeigt werden, dass die Biomarker bei Probanden mit schlechten (< 24) MNA-LF Werten niedriger sind als bei Probanden mit normalen ( $\geq 24$ ) MNA-LF Werten. Die Tabelle 3 zeigt die Biomarker im Verhältnis zu den MNA-LF Werten. Dort wurden die Biomarker der Probanden mit MNA-LF Werten < 24 als „MNA Mangel“ sowie die Biomarker bei Probanden mit MNA-LF Werten  $\geq 24$  als „MNA Normal“ klassifiziert. Die Ergebnisse zeigten, dass die Biomarker Transferrin, Präalbumin, Albumin und Vitamin D im Median bei den Probanden mit „MNA Mangel“ Werten niedriger sind als in der Gruppe mit normalen MNA-LF Werten. Bei Präalbumin war der Unterschied statistisch signifikant ( $p=0,02$ ). Beim Zink und Gesamteiweiß waren die Werte im Median betrachtet in der Probandengruppe mit normalen MNA-LF Werten niedriger als bei

Probanden in der Gruppe MNA Mangel. Dieser Unterschiede waren jeweils statistisch nicht signifikant.

**Tabelle 3: Vergleich der Biomarker zwischen nicht mangelernährten (MNA normal) und mangelernährten Patienten (MNA Mangel).**

Zur statistischen Testung auf signifikante Unterschiede zwischen mangelernährten und nicht mangelernährten Patienten wurden die Datenverteilungen zuerst mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Anschließend wurden normalverteilte Daten mit dem Student T Test auf Signifikanz getestet. Nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz geprüft. M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

	Einheit	N	25% Perzentile	Median	75% Perzentile	IQR	M	SD	P-Wert
Gesamteiweiß MNA Normal	g/l	25	56	61	66	10	60	8,2	
Gesamteiweiß MNA Mangel	g/l	37	55	62	68	13	61	9	0,72
Transferrin MNA Normal	g/l	25	1,5	1,8	2,2	0,7	1,8	0,38	
Transferrin MNA Mangel	g/l	37	1,2	1,6	2,3	1,1	1,8	0,57	0,55
Präalbumin MNA Normal	g/l	25	0,13	0,16	0,24	0,11	0,19	0,08	
Präalbumin MNA Mangel	g/l	38	0,1	0,13	0,19	0,09	0,15	0,06	0,02
Albumin MNA Normal	g/l	25	25	28	31	6	27	4,7	
Albumin MNA Mangel	g/l	37	22	26	29	7	25	5,6	0,18
Zink MNA Normal	µg/dl	25	54	61	74	20	63	15	
Zink MNA Mangel	µg/dl	38	47	64	69	22	58	15	0,23
Vitamin D MNA Normal	ng/ml	25	11	22	30	19	20	10	
Vitamin D MNA Mangel	ng/ml	38	7,4	14	29	21,6	18	11	0,29
RNMI MNA Normal	g/l	22	-0,99	-0,33	0,04	1,03	-0,59	0,84	
RNMI MNA Mangel	g/l	35	-2,2	-0,96	-0,19	2,01	-1,2	1,4	0,062
CRP MNA Normal	mg/l	25	21,00	37,00	102,5	81,5	66,20	64,00	
CRP MNA Mangel	mg/l	37	25,50	68,00	114,5	89	83,41	67,60	0,2257

## 4.7.2 Analyse der Biomarker nach Infektionsart

In diesem Kapitel wurde untersucht, ob die Infektionsart einen Einfluss auf die Biomarker hat. Dazu wurden Infektionen, die in einem Zeitraum von 3 Monaten nach einer osteosynthetischen bzw. prothetischen Versorgung auftraten, als „akute“ sowie alle weiteren als „chronische“ Infektionen klassifiziert (vgl. Kapitel 2.3.4). Es soll anhand der Daten geprüft werden, ob die Biomarker bei Probanden mit chronischen Infektionen niedriger als bei Probanden mit akuten Infektionen waren. Die Ergebnisse zeigen, dass im Median Zink- sowie Präalbumin-Werte im Serum bei Probanden mit chronischen Infektionen niedriger waren als bei Probanden mit akuten Infektionen. Der Unterschied ist jeweils statistisch nicht signifikant (Zink  $p = 0,11$ ; Präalbumin  $p = 0,69$ ).

**Tabelle 4: Vergleich der Biomarker nach akuter und chronischer Infektion.**

Zur statistischen Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den Biomarkern bei akuter (akut) und chronischer (chronisch) Infektion wurden die Datenverteilungen zuerst mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Anschließend wurden normalverteilte Daten mit dem Student T Test auf Signifikanz getestet. Nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test auf Signifikanz geprüft.

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

	Einheit	N	25% Perzentile	Median	75% Perzentile	IQR	M	SD	P-Wert
Gesamteiweiß akut	g/l	36	55	60	66	11	60	9,3	
Gesamteiweiß chronisch	g/l	26	56	63	68	12	62	7,7	0,37
Transferrin akut	g/l	36	1,3	1,7	2,2	0,9	1,8	0,54	
Transferrin chronisch	g/l	27	1,5	1,7	2,3	0,8	1,8	0,43	0,71
Präalbumin akut	g/l	36	0,11	0,16	0,21	0,1	0,17	0,072	
Präalbumin chronisch	g/l	28	0,11	0,15	0,21	0,1	0,16	0,066	0,69
Albumin akut	g/l	36	23	26	31	8	26	5,8	
Albumin chronisch	g/l	26	22	28	29	7	26	4,6	0,91
Zink akut	µg/dl	36	54	64	72	18	63	15	
Zink chronisch	µg/dl	27	45	56	68	23	57	15	0,11
Vitamin D akut	ng/ml	26	9,3	15	29	19,7	18	10	

Vitamin D chronisch	ng/ml	27	9,5	20	30	20,5	20	11	0,48
RNMI akut	g/l	36	-2	-0,74	-0,3	1,7	-1	1,3	
RNMI chronisch	g/l	26	-2	-0,92	-0,065	1,935	-1	1	0,98
CRP akut	mg/l	36	21,00	61,00	101,5	79,5	68,25	62,02	
CRP chronisch	mg/l	27	31,00	71,00	121,0	90	87,22	69,91	0,1352

#### 4.7.3 Analyse der Biomarker bei Aufnahme im Vergleich zum Follow-Up

Im folgenden Kapitel wurde untersucht, wie die Biomarker sich im Rahmen der stationären Therapie verändern. Dazu wurde die Hypothese, dass Probanden mit implantatassoziierten Infektionen eine defizitäre Nahrungsaufnahme während der stationären Therapie aufweisen, mittels verschiedener Biomarker geprüft. Die Daten zeigen, dass bei Probanden mit implantatassoziierten Infektionen der Vitamin-D-Wert nach der 14 tätigen stationären Therapie signifikant abnimmt. Die weiteren Biomarker zeigen hingegen nach 14 Tagen auf den Median bezogen höhere bzw. gleichbleibende Werte im Vergleich zu den Aufnahmewerten. Beim Biomarker Transferrin, Präalbumin und Zink ist der Unterschied statistisch signifikant (vgl. Tab 5).

#### Tabelle 5: Vergleich der Biomarker zum Aufnahmezeitpunkt und Follow-Up

Zur statistischen Testung auf signifikante Unterschiede zwischen den Biomarkern zum Aufnahmezeitpunkt und Follow-Up wurden die Datenverteilungen zuerst mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Anschließend wurden normalverteilte Daten mit dem gepaarten Student T Test auf Signifikanz getestet. Nicht normalverteilte Daten wurden mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests auf Signifikanz geprüft.

M = Mittelwert, SD = Standardabweichung

	Einheit	N	25% Perzentile	Median	75% Perzentile	IQR	M	SD	P- Wert
Albumin Aufnahme	g/l	35	22	26	29	7	26	4,9	
Albumin Follow-Up	g/l	35	21	26	29	8	26	5,6	0,62
Gesamteiweiß Aufnahme	g/l	35	55	61	67	12	61	8,5	
Gesamteiweiß Follow-Up	g/l	35	56	62	66	10	61	8,2	0,93
Transferrin Aufnahme	g/l	33	1,4	1,7	2,3	0,9	1,8	0,54	

Transferrin Follow-Up	g/l	33	1,5	2	2,4	0,9	2	0,57	0,02
Präalbumin Aufnahme	g/l	34	0,11	0,14	0,2	0,09	0,15	0,053	
Präalbumin Follow-Up	g/l	34	0,15	0,22	0,28	0,13	0,22	0,081	< 0,0001
Zink Aufnahme	µg/dl	34	52	64	68	16	60	13	
Zink Follow-Up	µg/dl	34	54	66	73	19	65	15	0,025
Vitamin D Aufnahme	ng/ml	19	10	14	30	20	20	11	
Vitamin D Follow-Up	ng/ml	19	8,2	13	26	17,8	17	11	0,002
RNMI Aufnahme	g/l	27	-2	-0,81	0,04	2,04	-0,93	1,3	
RNMI Follow-Up	g/l	27	-1,9	-0,38	0,5	2,4	1,4	8,2	0,36
CRP Aufnahme	mg/l	35	27,00	69,00	109,0	82	78,77	66,62	
CRP Follow-Up	mg/l	35	20,00	34,00	59,00	39	47,44	51,07	0,010

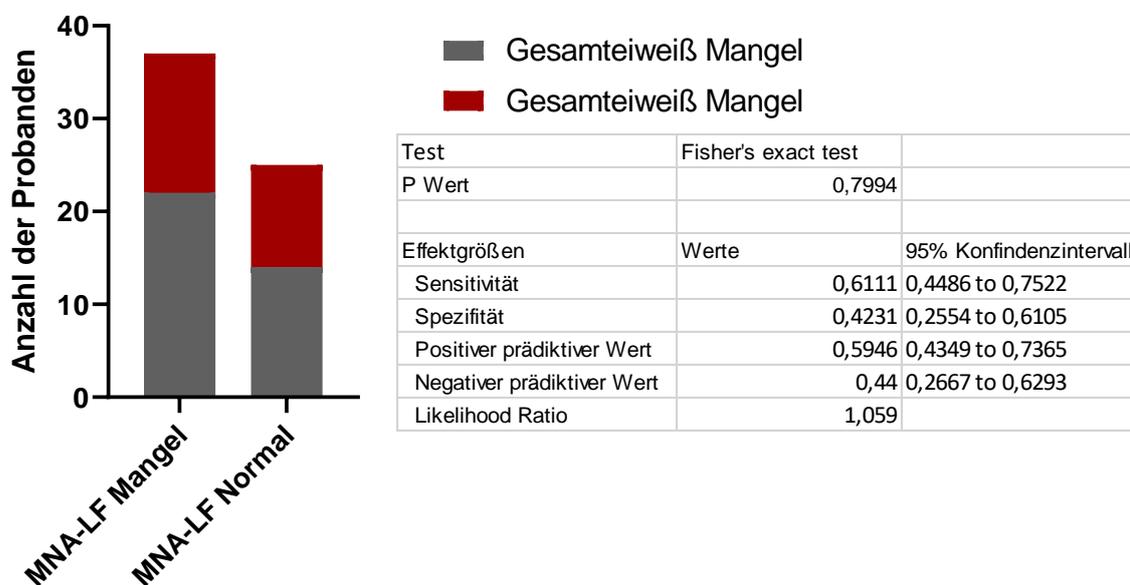
#### 4.8 Vergleich der Biomarker mit den MNA-LF Werte zur Detektion einer Mangelernährung bei Probanden mit implantatassoziierten Infektionen

Im folgenden Kapitel wird die Frage erörtert, ob die Biomarker geeignet sind, bei Patienten mit implantatassoziierten Infektionen den Ernährungsstatus zuverlässig zu erheben. In diesem Zuge wurden die Laborreferenzwerte als Norm berücksichtigt und mit den MNA-LF Werten verglichen. Hierbei wurde der Fragebogen MNA-LF als Goldstandard für die Bewertung des Ernährungszustands betrachtet.

##### 4.8.1 Biomarker Gesamteiweiß

In diesem Abschnitt wird dargelegt, ob der Ernährungszustand vom Probanden über den Biomarker Gesamteiweiß beurteilt werden kann. Von insgesamt 37 als mangelernährt klassifizierten Probanden hatten 59 % erniedrigte Gesamteiweißwerte bei der stationären Aufnahme. Im Gegenzug dazu wiesen 44 % der Probanden ohne eine Mangelernährung nach dem MNA-LF normale Gesamteiweißwerte auf.

Über den Biomarker Gesamteiweiß lässt sich mit einer Sensitivität von 61 % erkennen, ob eine Mangelernährung vorliegt. Mit einer Spezifität von 42 % ermöglicht der Biomarker Gesamteiweiß die Diagnostik von Probanden ohne Mangelernährung. Die statistische Testung mittels Fisher's exact Test zeigte mit einem p Wert von 0,799 keine Abhängigkeit zwischen dem Biomarker Gesamteiweiß und dem MNA-LF.



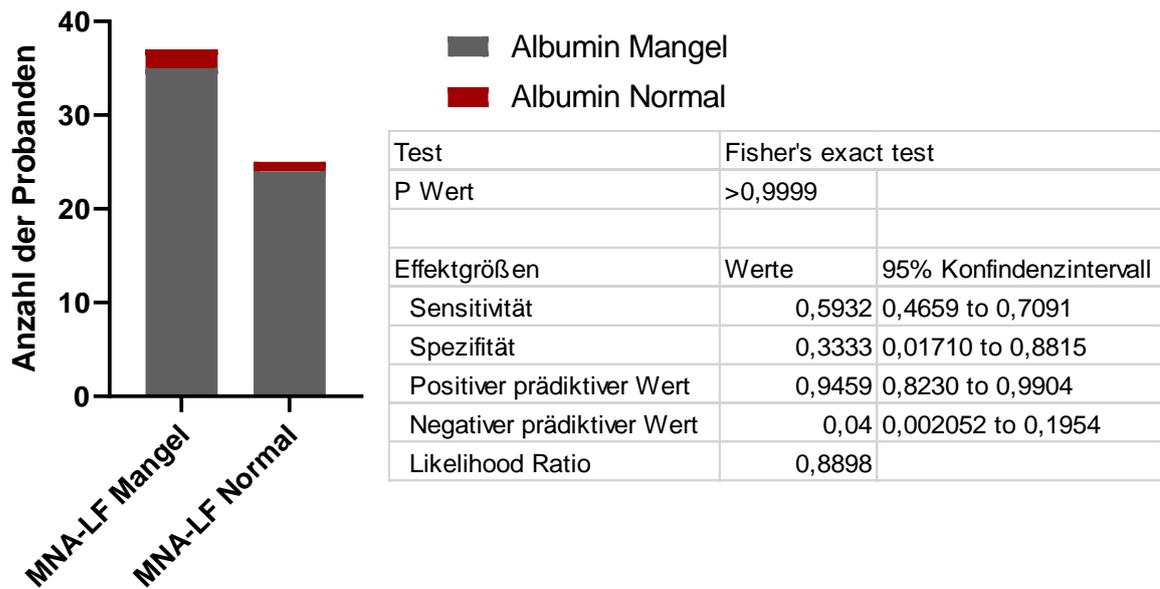
**Abbildung 18: Darstellung sowie die Verteilung der Gesamteiweiß und MNA-LF Werten.**

Der graue Balkenanteil zeigt die Anzahl der Probanden für den Gesamteiweiß geltenden Referenzbereiche von 64 - 83 g/l („Gesamteiweiß Normal“) an. Die Anzahl der Probanden mit Gesamteiweißwerten von < 64 g/l („Gesamteiweiß Mangel“) werden im roten Balken abgebildet. Die Probanden mit MNA-LF Werten  $\geq 24$  werden als „MNA-LF Normal“ und Werten < 24 als „MNA-LF Mangel“ klassifiziert.

#### 4.8.2 Biomarker Albumin

Ein weiterer etablierter Biomarker zur Beurteilung des Ernährungszustands ist Albumin. In der folgenden Analyse wurden die Albuminwerte der Probanden mit den entsprechenden MNA-LF Werten der Probanden verglichen.

Die Abbildung 19 zeigt die Häufigkeitsverteilung von Patienten mit normalen und erniedrigten Albuminwerten unter zusätzlicher Berücksichtigung der MNA-LF Werte. Zum Zeitpunkt der stationären Aufnahme hatten von 37 als mangelernährt klassifizierten Probanden 94,6 % ebenfalls erniedrigte Serumalbumin Werte. Die statistische Auswertung für den Biomarker Albumin zeigt eine Sensitivität von 59,3 % sowie eine Spezifität von 33,3 % bei Betrachtung des MNA-LF als Goldstandard. Zur Prüfung auf Unabhängigkeit der Datensätze wurde der Fisher's exact Test angewendet, welcher mit einem  $p > 0,99$  keine Abhängigkeit der Daten zueinander zeigte.



**Abbildung 19: Die Abb. zeigt die Verteilung der Probanden für Serum Albumin und MNA-LF Werte.**

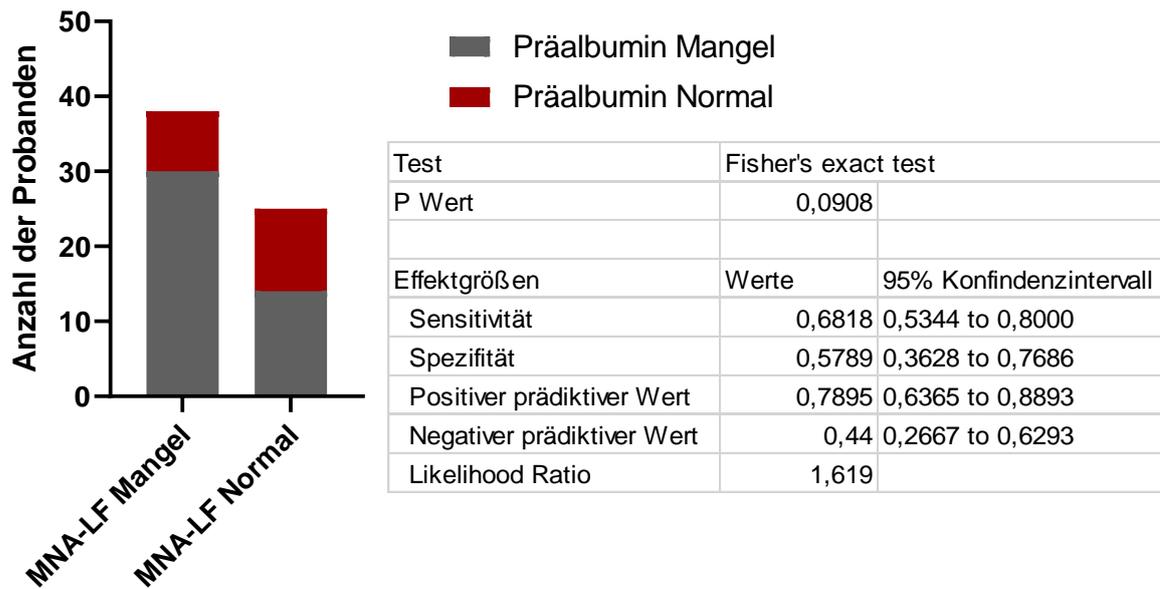
Die Anzahl der Probanden mit Albuminwerten im Referenzbereich von 34-48 g/l („Albumin Normal“) werden im grauen Balkendiagramm abgebildet. Die Anzahl der Probanden mit Albuminwerten < 34 g/l („Albumin Mangel“) wird in den roten Balken dargestellt. Je nach MNA-LF Werten sind die Daten entweder im linken oder rechten Balken zusammengefasst. Dabei werden Probanden mit MNA-LF Werten  $\geq 24$  als „MNA-LF Normal“ und Werten < 24 als „MNA-LF Mangel“ klassifiziert.

#### 4.8.3 Biomarker Präalbumin

Eine weitere Fragestellung bezieht sich auf den Biomarker Präalbumin.

Es wurde diesbezüglich geprüft, ob der Biomarker Präalbumin geeignet ist, um Rückschlüsse auf den Ernährungsstatus zu ziehen.

In der Abbildung 20 ist die absolute Verteilung der Probanden kategorisiert nach den Präalbumin- und MNA-LF Werten dargestellt. Mit einem p-Wert von 0,09 zeigen die Datensätze keine Abhängigkeit zueinander. Der Biomarker Präalbumin konnte mit einer Sensitivität von 68,2 % erkennen, ob eine Mangelernährung vorlag. Mit einer Spezifität von 57,9 % können Probanden ohne Mangelernährung mit dem Biomarker Präalbumin diagnostiziert werden. Von 38 als mangelernährt klassifizierten Probanden hatten 78,9% ebenfalls erniedrigte Präalbuminwerte. Andererseits hatten 44 % der Probanden mit normalen Ernährungsstatus auch normale Präalbuminwerte.



**Abbildung 20: Es werden die Probandendaten von Präalbumin sowie MNA-LF Werte im Säulendiagramm abgebildet.**

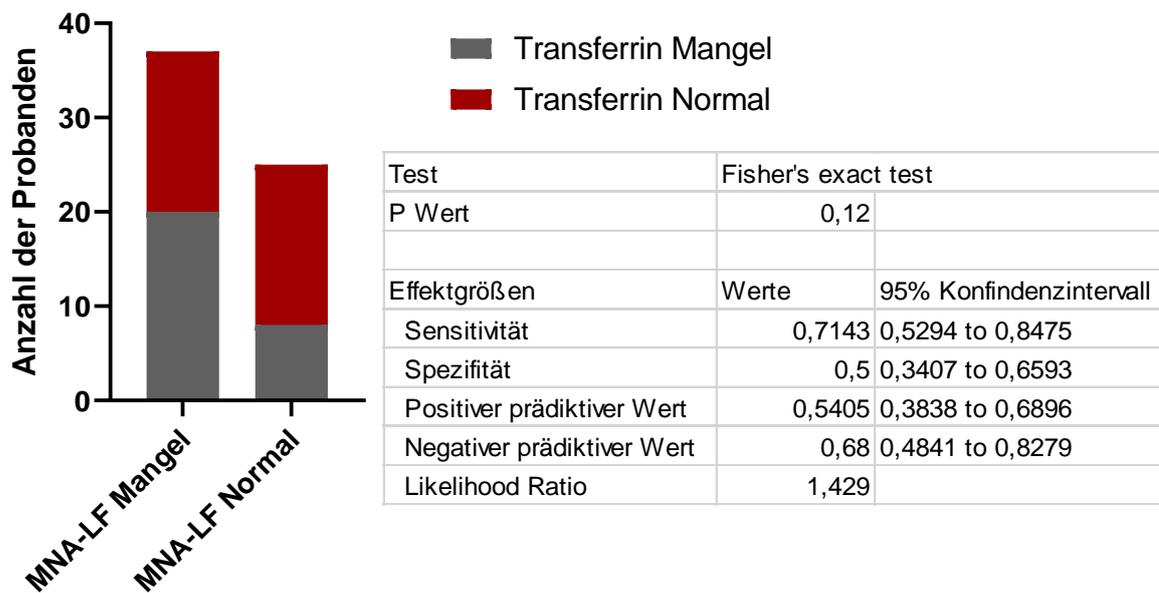
Dazu wurden unter Berücksichtigung der Referenzwerte vom Präalbumin (0,2-0,4 g/l) die Probanden im grauen Balken abgebildet. Hatten die Probanden Präalbuminwerte unter < 0,2 g/l wurden sie mit dem roten Balken dargestellt. Die MNA-LF Werte der Probanden wurden nach „MNA-LF Normal“ ( $\geq 24$ ) oder „MNA-LF Mangel“ ( $< 24$ ) eingeordnet.

#### 4.8.3 Biomarker Transferrin

Des Weiteren wurde Transferrin als Biomarker für den Ernährungsstatus betrachtet. Dementsprechend wurde in diesem Abschnitt geprüft, ob der Biomarker Transferrin und der Ernährungsstatus der Patienten unabhängig voneinander sind. Dazu wurden die Daten mithilfe einer Kontingenztabelle analysiert.

Während die Verteilung von MNA-LF Normal und MNA-LF Mangel bei „Transferrin Normal“ keinen Unterschied aufwies, zeigte sich bei Probanden mit erniedrigten Transferrin-Werten eine Tendenz zur Klassifikation der Mangelernährung nach dem MNA-LF Werten (Abb.21). Von den 37 als MNA-LF Mangel klassifizierten Probanden hatten 54 % ebenfalls erniedrigte Transferrinwerte. Bei Probanden mit normalen MNA-LF Score hatten 17 Probanden (68 %) auch normale Transferrinwerte.

Des Weiteren zeigte der Fisher's exact test mit einen p-Wert von 0,12, dass keine statistische Abhängigkeit zwischen den Daten bestand. Zur Diagnostik für eine Mangelernährung zeigte der Biomarker Transferrin eine Sensitivität von 71,4 % sowie eine Spezifität von 50 % an.



**Abbildung 21: Darstellung sowie die absolute Verteilung der Probanden nach Transferrin und MNA-LF Werte.**

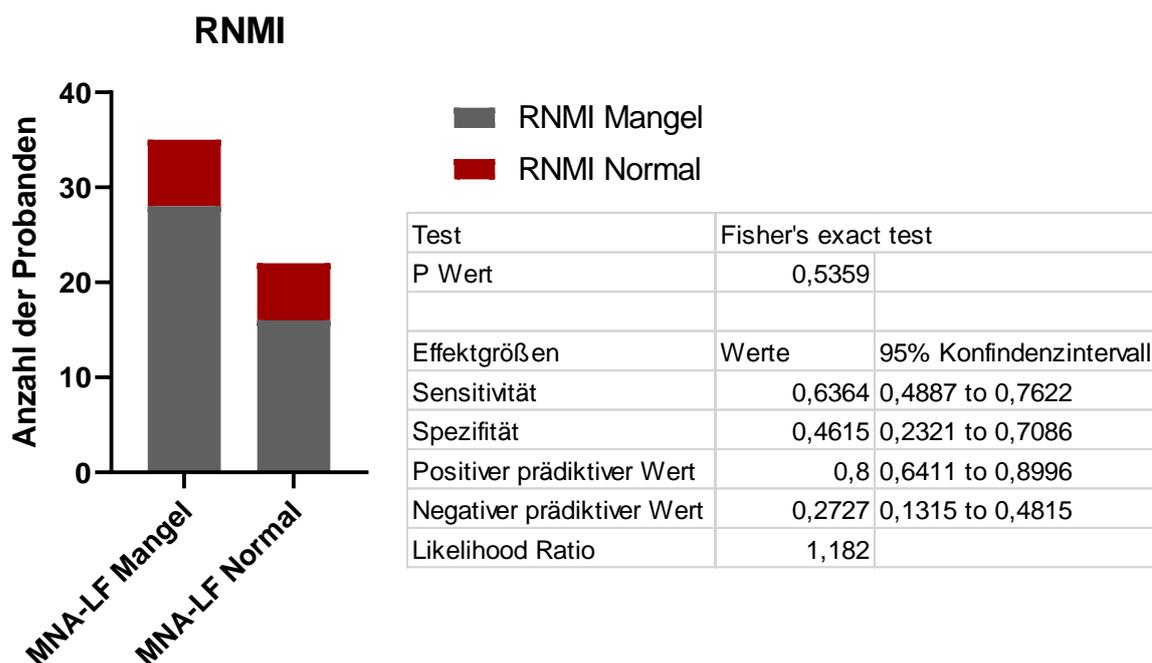
Bei den Probanden wurden die Transferrinwerte mittels nachfolgender Referenzbereiche definiert und als „Transferrin Normal“ (graue Säule) klassifiziert:

Geschlecht männlich; Alter 15-60 Jahre	1,7-3,6 g/l
Geschlecht männlich; Alter 61-120 Jahre	1,6-3,4 g/l
Geschlecht weiblich; Alter 15-60 Jahre	1,8-3,8 g/l
Geschlecht weiblich; Alter 61-120 Jahre	1,7-3,6 g/l

Die Probanden mit den jeweiligen darunter liegenden Werten wurden demzufolge als „Transferrin Mangel“ (rote Säule) klassifiziert. Je nach MNA-LF Werten sind die Daten entweder im linken oder rechten Balken zusammengefasst. Dabei werden Probanden mit MNA-LF Werten  $\geq 24$  als „MNA-LF Normal“ und Werte  $< 24$  als „MNA-LF Mangel“ klassifiziert.

#### 4.8.4 Rainey-McDonald Nutritional Index

Im folgenden Abschnitt wurde der Rainey-McDonald Nutritional Index (RNMI), ein in der Ernährungsmedizin anerkannter Index zur Analyse des Ernährungsstatus, auf Unabhängigkeit zum MNA-LF geprüft. Der RNMI beinhaltet die Serumwerte von Albumin und Transferrin, welche in einer spezifischen Formel ausgewertet werden. Die berechneten RNMI sowie MNA-LF Werte wurden nach erfolgter Klassifikation mittels Fisher's exact Test die Unabhängigkeit der Datensätze zueinander geprüft. Mit einem p-Wert von 0,54 zeigen die Datensätze keine Abhängigkeit zueinander. Die Verteilung der Probanden zeigte eine Überlegenheit der Gruppe „RNMI Mangel“. Insgesamt betrachtet betrug die Sensitivität zur Diagnostik einer Mangelernährung mit dem RNMI 63,3 %. Bei Probanden mit normalen RNMI Werten konnte mit einer Spezifität von 46 % ein normaler Ernährungsstatus erkannt werden. Von den 35 Probanden mit erniedrigten MNA-LF Werten hatten 80 % ebenfalls erniedrigte RNMI Werte.



**Abbildung 22: Darstellung sowie absolute Verteilung der Probanden nach RNMI und MNA-LF Werte.**

Je nach MNA-LF Wert wurden die Probanden jeweils in der rechten (MNA-LF < 24) oder linken (MNA-LF ≥ 24) Säule eingruppiert.

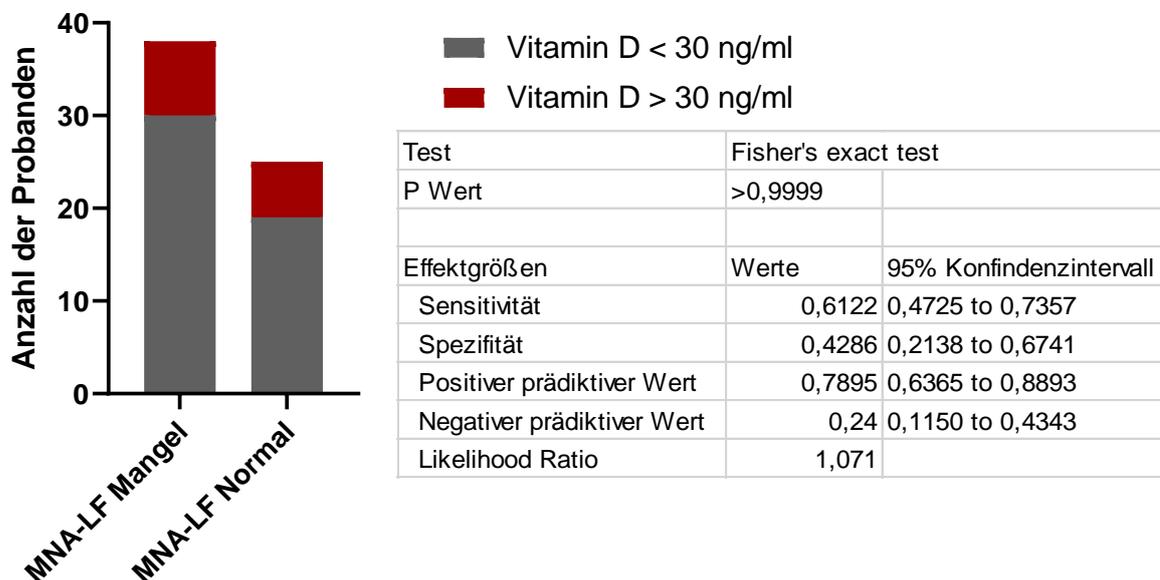
Die errechneten Werte vom RNMI mit > 0 wurden als „RNMI Normal“ sowie negative Werte als „RNMI Mangel“ klassifiziert.

#### 4.8.5 Biomarker Vitamin D

Das Vitamin D ist in der Literatur kein ernährungsspezifischer Parameter. Es wurde dennoch in dieser Studie mit dem MNA-LF verglichen. Zum einen, weil Vitamin D unter anderem nutritiv aufgenommen wird und zum anderen, weil es neben der Aufrechterhaltung der Osteohomöostase zudem nachweislich immunmodulatorische Eigenschaften besitzt.

Zunächst wurden, wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben, die Daten nach dem MNA-LF und dem Vitamin D Wert in einer Kontingenztabelle eingruppiert. Die Überprüfung der Daten zeigten keine Abhängigkeit zwischen dem MNA-LF und den Vitamin D Werten ( $p > 0,9999$ ).

Der Biomarker Vitamin D konnte mit einer Sensitivität von 61 % die Probanden als mangelernährt diagnostizieren. Allerdings wurden nur mit einer Spezifität von 42,8% Probanden mit normalen Vitamin D Werten als normal ernährt erkannt. 30 von 38 Probanden mit erniedrigten MNA-LF Score hatten ebenfalls erniedrigte Vitamin D Werte (78,95 %). Allerdings hatten 6 (24 %) Probanden mit normalen MNA-LF Werte auch Vitamin D Werte über den Cut Off von 30 ng/ml.



**Abbildung 23:** Die Abb. zeigt die absolute Verteilung der Probanden der Vitamin D sowie MNA-LF Werte.

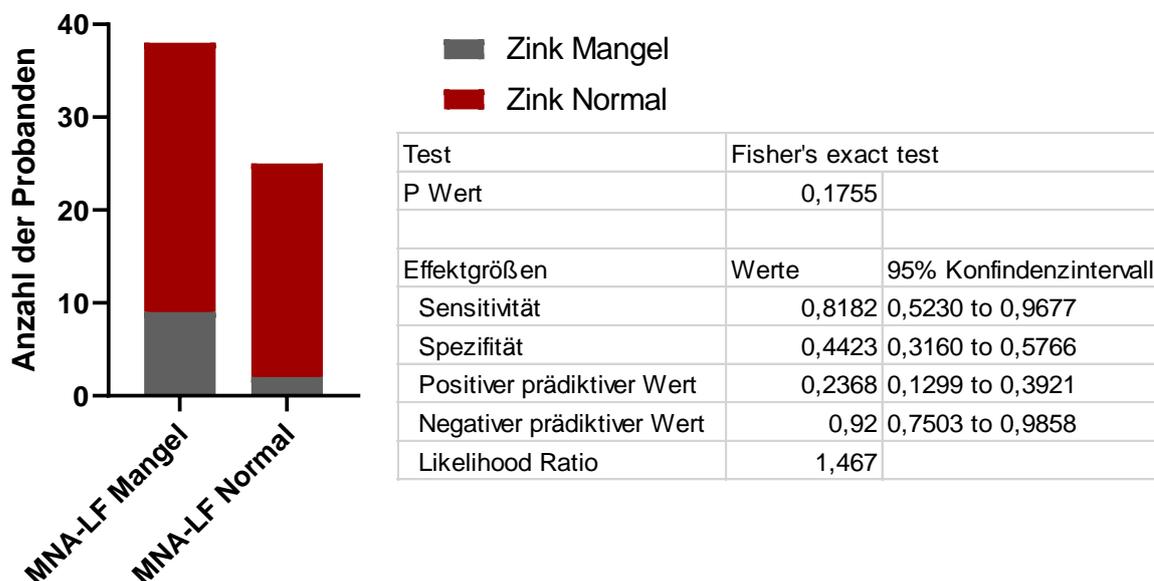
Dabei sind Probanden mit Vitamin D Werte < 30 ng/ml im roten sowie Werte über 30 ng/ml im grauen Balken abgebildet. Je nach MNA-LF Werten wurden die Probanden jeweils der rechten oder linken Säule zugeordnet. Dabei wurden Probanden mit MNA-LF Werten < 24 als „MNA-LF Mangel“ oder bei Werten  $\geq 24$  als „MNA-LF Normal“ klassifiziert.

#### 4.8.6 Biomarker Zink

Als weiterer Biomarker wurde das Spurenelement Zink ausgewählt. Neben der bedingungslosen nutritiven Supplementation hat Zink eine immunmodulatorische Wirkung. In dieser Arbeit wurde Zink mit den MNA-LF Werten verglichen und dieser Zusammenhang mittels Fisher's exact Test auf Unabhängigkeit geprüft. Die folgende Abbildung (24) zeigt die Verteilung der einzelnen Gruppen. Die Prüfung des Ergebnisses ergab keine Abhängigkeit der Zink Werte mit den MNA-LF Werten ( $p = 0,18$ ). Die Verteilung in den Gruppen zeigte, dass die Probanden häufig normale Zinkwerte trotz überwiegender MNA-LF Mangel Werte aufwiesen. Über den Biomarker Zink lässt sich mit einer Sensitivität von 81,8 % erkennen, ob eine Mangelernährung vorliegt. Mit einer Spezifität von 44 % ermöglicht der Biomarker Zink die Diagnostik von Probanden ohne Mangelernährung.

Von insgesamt 38 als mangelernährt klassifizierten Probanden hatten 23,7 % erniedrigte Zinkwerte bei der stationären Aufnahme. Im Gegenzug dazu wiesen 92 %

der Probanden ohne eine Mangelerkrankung nach dem MNA-LF normale Zinkwerte auf.



**Abbildung 24:** Die Abb. zeigt die Einordnung der Probanden nach Zink und MNA-LF Werten in die jeweilige Säule.

Dazu wurden die Serum-Zink-Werte der Probanden mit einem Wert im Referenzbereich von 46-150 µg/dl als „Zink Normal“ sowie darunter liegende Werte als „Zink Mangel“ eingeordnet. Des Weiteren wurden Probanden mit MNA-LF Werten  $\geq 24$  als „MNA-LF Normal“ und Werte  $< 24$  als „MNA-LF Mangel“ klassifiziert.

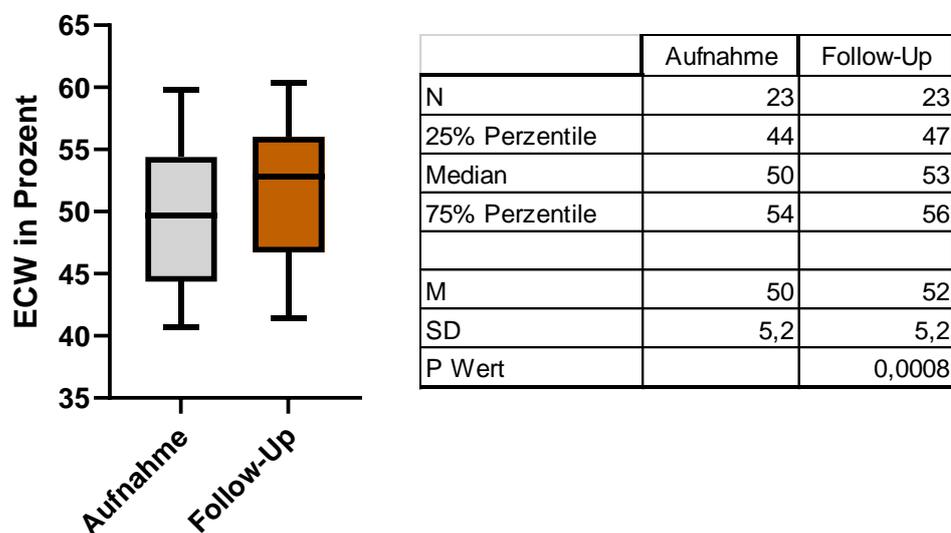
## 4.9 Bio Impedanzanalyse

Die BIA wurde in dieser Arbeit zur Objektivierung des Ernährungsstatus bei Patienten mit implantatassoziierten Infektionen angewandt. Dazu wurde zunächst die Hydratationsdaten der BIA für diese Arbeit analysiert. Die Analyse des Hydratationsstatutes ist essenziell für die weitere Auswertung der Rohdaten. Denn Schwankungen im Wasserhaushalt können die Messwerte, welche Hinweise auf den Ernährungszustand liefern, beeinflussen. In den folgenden Unterkapiteln wurden die BIA Daten zum einen zwischen den Aufnahmezeitpunkt, Follow-Up sowie MNA-LF Werten miteinander verglichen.

### 4.9.1 Vergleich des extrazellulären Wassers in Prozent bei Aufnahme und Follow-Up

Dazu wurde das extrazelluläre Wasser (EWC) in Prozent zu den Zeitpunkten der Aufnahme und des Follow-Up's miteinander verglichen (Abb. 25). Die Daten zeigen eine Zunahme des extrazellulären Wassers während der Therapie. Der Unterschied ist statistisch signifikant ( $p < 0,0008$ ).

## Vergleich des extrazellulären Wassers (ECW %) bei Aufnahme und Follow-Up



**Abbildung 25:** Die Abb. zeigt den Vergleich des extrazellulären Wassers der Probanden zum Aufnahme- und Follow-Up Zeitpunkt.

Zur statistischen Testung auf einen signifikanten Unterschied zwischen den Aufnahmezeitpunkt und Follow-Up wurden die Datenverteilungen zuerst mittels Shapiro-Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Anschließend wurde bei normalverteilten Daten mit dem gepaarten Student T Test auf Signifikanz getestet.

### 4.9.2 Vergleich BIA Daten bei Aufnahme und Follow-Up

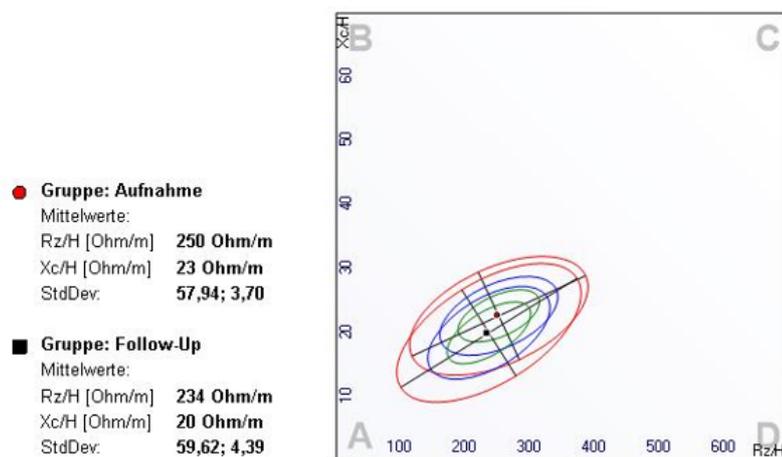
In der Literatur konnte Piccoli zeigen, dass eine Bioelektrische Impedanz-Vektoranalyse (BIVA) auch bei starken Hydratationsschwankungen für die Analyse des Ernährungsstatus verwendet werden kann (Piccoli et al., 2014). Die Daten dieser Arbeit zeigten ebenfalls eine Schwankung des Hydratationsstatus, so dass die Auswertung der BIA nach der Piccoli Methode analysiert wurde (vgl. Kapitel 2.6.9).

Dabei wurden die Rohdaten  $X_c$  und  $R_z$  der rechten Körperhälfte (RARF) jeweils durch die Körpergröße (H) in Metern geteilt. Die Daten wurden mittels BodyComposition V 9.0 Professional Software in der ellipsentypischen Darstellung visualisiert und berechnet (Abb. 26).

Die entsprechenden RARF Mittelwerte für  $X_c/H$  und  $R_z/H$  bei Aufnahme sind 22,7 und 251,76. Zum Follow-Up Zeitpunkt konnten die Mittelwerte für  $X_c/H$  20,5 und für  $R_z/H$  236,4 erhoben werden. Zusätzlich wurde der Phasenwinkel für die statistische Auswertung berücksichtigt. Für die Aufnahmesituation konnte ein Mittelwert des Phasenwinkels von 5,3 und im Follow-Up 4,9 ermittelt werden.

Der Hotelling T2 Test der genannten Werte zeigte einen signifikanten Unterschied der Vectorprojektion zwischen dem Aufnahme- und Follow-Up-Zeitpunkt mit  $p = 0,0057$ .

Die Verschiebung der Ellipsen sowie die deskriptiven Daten von Aufnahme und zum Follow-Up Zeitpunkt zeigen, dass die Probanden nach Piccoli's Definition sowohl zu Ödemen neigten und einen Verlust an Biomasse hatten (siehe Kapitel 2.6.9 Abb. 6).



Mittelwerte für:	● 1. Gruppe	in %	■ 2. Gruppe	in %
Gruppe	<b>Aufnahme</b>		<b>Follow-Up</b>	
Resistanz Rz [ohm]	429		402	
Reaktanz Xc [ohm]	39		34	
Phasenwinkel PA [°]	5,3		4,9	
Gewicht [kg]	92,5		92,3	
Differenz [kg]	-		-0,2	
Differenz gesamt [kg]	-		-	
Körperzellmasse BCM [kg]	29,4	31,8	29,0	31,4
Differenz [kg]	-		-0,4	
Differenz gesamt [kg]	-		-	
Fettmasse FM [kg]	31,1	32,5	29,1	30,7
Differenz [kg]	-		-2,0	
Körperwasser TBW [l]	48,9	53,3	51,4	56,1
Differenz [l]	-		2,5	
ECW [l]	24,0	49,7	26,2	51,5
Fettfreie Masse FFM [kg]	61,4	67,5	63,2	69,3
Zellanteil [%]	47,0		45,1	
Grundumsatz BMR [kcal]	1.718		1.716	
BCMI [BCM/m <sup>2</sup> ]	9,8		9,6	
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	31,5		31,5	

**Abbildung 26: Vergleich der BIA-Datensätze zum Aufnahme- und Follow-Up Zeitpunkt.**

Die Darstellung der Rohdaten erfolgte in einer bioelektrischen Impedanz-Vektoranalyse. Neben der Graphik listet die Tabelle aus den Rohdaten, durch die Software BodyComposition V 9.0 Professional, berechnete Werte auf

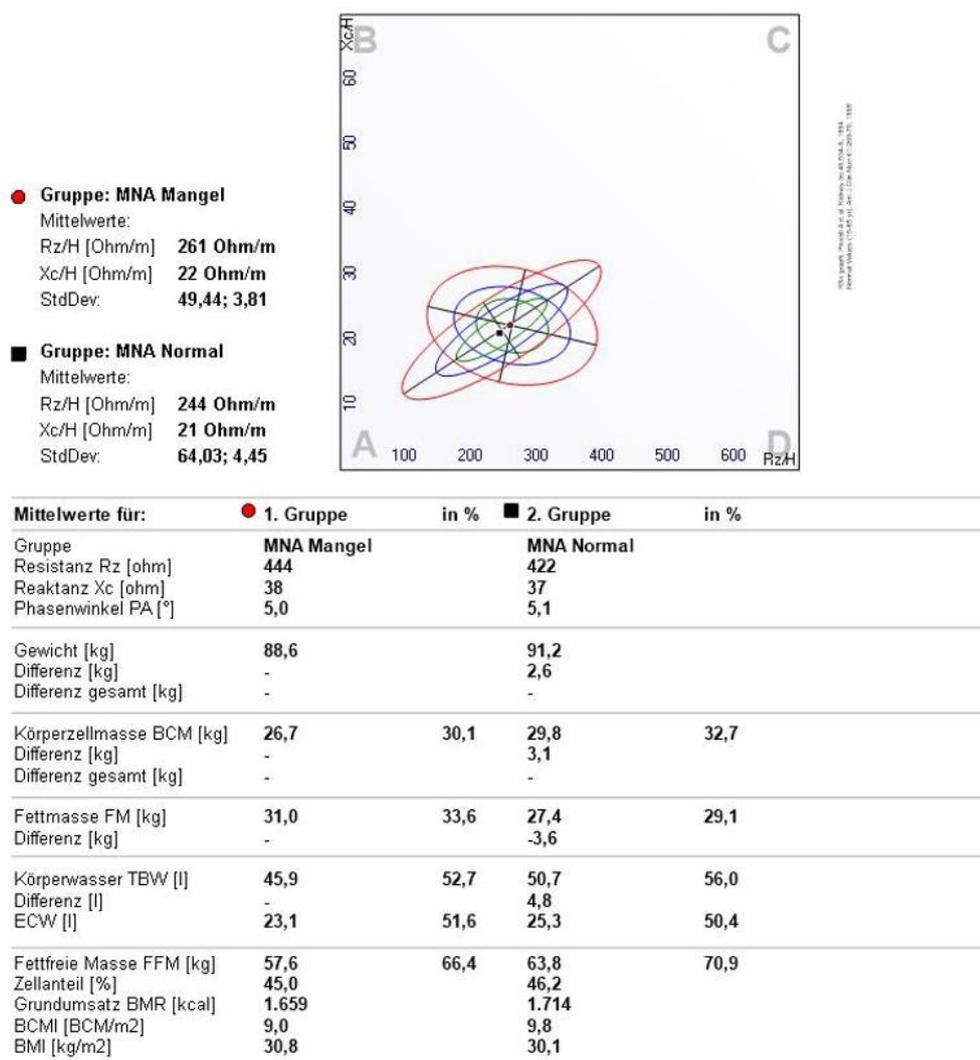
### 4.9.3 Vergleich der BIA Daten mit den MNA-LF Werten in Form von bioelektrischen Impedanz-Vektoranalysen

Ein weiteres Ziel dieser Arbeit ist es zu überprüfen, ob die MNA-LF Klassifikation bei diesen Probanden einen Einfluss auf die BIVA Ellipsen hat bzw. sich die Messwerte unterscheiden. Dazu wurden die Probanden bei Aufnahme nach dem MNA-LF Werten

klassifiziert und in den jeweiligen Gruppen eingeteilt. Wie in der vorherigen Auswertung wurden die RARF Werte mittels Ellipsen visualisiert und deskriptiv Ausgewertet (Abb. 27).

Dazu wurde geprüft, ob die Probanden nach dem MNA-LF gruppiert einen Unterschied bezüglich der jeweiligen Vektorprojektion zeigten.

Das Ergebnis zeigen mit einem p 0,73 dahingehend keinen signifikanten Unterschied.



**Abbildung 27: Die Graphik zeigt und vergleicht die BIA-Daten nach MNA-LF Werte klassifiziert zum Aufnahmezeitpunkt.**

Die Darstellung erfolgt in einer bioelektrischen Impedanz-Vektoranalysen. Neben der Graphik listet die Tabelle aus den Rohdaten, durch die Software BodyComposition V 9.0 Professional, berechnete Werte auf. Unter „MNA Normal“ wurden alle Probandendaten mit MNA-LF Werten  $\geq 24$  sowie Probanden mit MNA-LF Werten  $< 24$  als „MNA Mangel“ klassifiziert.

## **5 Ergebnisdiskussion**

### **5.1 Einführung**

Die Ergebnisse beruhen auf einer monozentrischen prospektiven Studie, für die nur Probandendaten aus dem Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie der Universitätsmedizin Mainz berücksichtigt wurden. Durch Ausschlusskriterien oder nicht erfolgte Einwilligung konnten nicht alle Patientendaten aus dem 2-jährigen Studienzeitraum genutzt werden. Entsprechend konnten im Rahmen der Auswertung circa ein Drittel der Gesamtfallzahl nicht berücksichtigt werden. Zudem konnten durch vorzeitiges Ausscheiden aus diversen Gründen nicht für das gesamte Kollektiv Follow-Up Daten erhoben werden. Die Fragestellungen konnten anhand der zu Verfügung stehenden Datensätze dennoch umfassend bearbeitet werden.

Nach wie vor gestaltetet sich die Diagnostik einer Mangelernährung schwierig, was dazu führt, dass die bisherigen Studien sehr heterogen in ihrer Methodik und Aussagekraft sind. Ein Beschluss der GLIM aus dem Jahr 2018 stellte Kriterien für eine Mangelernährungsdiagnostik zusammen. Eine Mangelernährung ist diagnostiziert, wenn das Screening anhand eines etablierten Fragebogens sowie ein phänotypischen und eines ätiologischen Merkmals zutreffend ist (vgl. Kapitel 2.5.3.2) (Cederholm et al., 2019). Jeder Proband, welcher in dieser Studie eingeschlossen wurde, zeigte mit einer momentanen Infektion mindestens ein ätiologisches Merkmal.

### **5.2 Ergebnisdiskussion Fragebogen MNA-LF**

Die Arbeit folgte den GLIM-Kriterien, so dass ein Ernährungsscreening mittels eines etablierten Fragebogens durchgeführt wurde. Der MNA-LF zeigte bereits in zahlreichen Studien gute Ergebnisse zur Erhebung des Ernährungsstatus (Kaiser et al., 2011; Diekmann et al., 2013; Donini et al., 2016). Bei Patienten mit einer Implantatassoziierten Infektion wurde der MNA-LF allerdings bisher noch nicht überprüft.

Die mittels MNA-LF erhobene Ernährungsanamnese konnte zeigen, dass die Mehrzahl der Probanden mit 60,3 % eine Mangelernährung bzw. ein Risiko für eine Mangelernährung hatten. Des Weiteren konnte festgestellt werden, dass Probanden mit einem MNA-LF Wert von  $< 24$  gegenüber den Probanden mit einem MNA-LF Wert von  $\geq 24$  statistisch signifikant länger stationär behandelt werden mussten. Im Median

mussten die Probanden mit einer Mangelernährung 6 Tage länger stationär behandelt werden als die Vergleichsgruppe (vgl. Kapitel 4.4). Weitere Kriterien, welche die Therapiedauer beeinflussen können, beispielsweise die Anzahl der Revisionen oder der Begleiterkrankungen, unterschieden sich zwischen mangelernährten Probanden und Probanden ohne Mangelernährung nicht. Eine Studie bei Patienten mit primärer oder revisionsbedingter Endoprothesenversorgung konnte ebenfalls zeigen, dass eine nach MNA-klassifizierte Mangelernährung mit einer verlängerten stationären Therapie zusammenhängt (Ihle et al., 2018).

Die Auswertung des MNA-LF zeigte darüber hinaus, dass Patienten mit Implantatassoziierten Infektionen nicht nur bei Aufnahme häufig eine Mangelernährung hatten, sondern sich der Ernährungsstatus während der ersten 14-tägigen Therapiephase signifikant verschlechterte (vgl. Kapitel 4.6). Allerdings sollte hierbei auch berücksichtigt werden, dass Skills wie die Mobilität oder selbstständige Nahrungsaufnahme ebenfalls im MNA-LF berücksichtigt werden. Diese Skills mögen im häuslichen Umfeld eine gewisse Relevanz für die Aufrechterhaltung des Ernährungsstatus haben. Für das stationäre Behandlungssetting sind diese Skills durch permanente personelle Hilfestellungen allerdings in ihrer möglichen Auswirkung auf die Entstehung einer Mangelernährung eher untergeordnet zu betrachten.

Im Gegensatz zu einer zu stark gewichteten Verschlechterung von Mobilität und selbstständiger Nahrungsaufnahme im Rahmen des stationären Aufenthalts, kann es zu einer zu wenig gewichteten Bewertung der Gewichtsveränderung kommen. Die erhobenen Follow-Up Daten des Körpergewichts und BMIs unterschieden sich im Median nur geringfügig von den Aufnahmedaten. Allerdings konnte mittels der BIA-Messung gezeigt werden, dass die Probanden im Verlauf der stationären Therapie eine starke Neigung zur Ödembildung aufwiesen. Eine verstärkte Wassereinlagerung kann die Erfassung von Gewicht und BMI verfälschen und somit auch zu einer ungenauen MNA-Klassifizierung führen. 70% der Probanden zeigten während der stationären Therapie eine reduzierte Nahrungsaufnahme auf Grund von Appetitlosigkeit, welches auch ein ätiologisches Merkmal der GLIM-Kriterien darstellt. Diese Zahlen sind ein weiterer Indikator dafür, dass die erhöhte Wassereinlagerung einen möglichen Gewichtsverlust während des Klinikaufenthalts maskieren kann.

Somit kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten mit Implantatassoziierten Infektionen tatsächlich ein erhöhtes Risiko für eine Mangelernährung aufweisen und diese sich während der Therapie weiter

manifestieren kann. Andere Studien konnten bei globaler Betrachtung von Probanden in stationären Einrichtungen mittels MNA zeigen, dass diese Probanden im Vergleich zu Probanden im häuslichen Umfeld eine erhöhte Prävalenz für eine Mangelernährung haben (Guigoz et al., 2002; Cereda 2012).

### **5.3 Ergebnisdiskussion BIA**

Die BIA wurde in dieser Studie zur Objektivierung des Ernährungsstatus verwendet. Zahlreiche Studien konnten diese Methode bereits dahingehend etablieren, so dass die Methode in den GLIM Kriterien zur Analyse phänotypischer Merkmale anerkannt ist (Fein et al., 2002; Norman et al., 2012; Lee et al., 2015).

Die BIA Messung wurde nach unserem Kenntnisstand in der aktuellen Literatur bisher noch nicht bei Probanden mit Implantatassoziierten Infektionen angewandt. Demzufolge wurden im Rahmen dieser Studie BIA Messungen an den Probanden vorgenommen. Die Analyse der hier erhobenen Daten zeigte, dass bei den Probanden während der stationären Therapie enorme Schwankungen des Hydratationsstatus bestanden. Im Therapieverlauf nahm das Volumen an extrazellulärem Wasser der Probanden signifikant zu (vgl. Kapitel 4.11.1).

Looijaard et al. zeigten in einer umfassenden Studie, dass Veränderungen im Hydratationsstatus eine Limitation in der Interpretation des Phasenwinkels darstellen (Looijaard et al., 2018). Um diese Problematik in der Ergebnisauswertung zu umgehen, wurden die Datensätze mittels der Bioelektrischen Impedanz-Vektoranalyse (BIVA) analysiert. Mittels dieser Methode können die Rohdatensätze analysiert werden. Dazu werden die Widerstände der Messungen (Resistanz und Reaktanz) durch die Körpergröße in Meter normiert und miteinander verglichen (Piccoli et al., 1994). Die Darstellung der Werte als Vektoren im bivariaten Koordinatensystem ermöglicht es, sowohl den Hydratationsstatus als auch die Biozellmasse abzubilden.

Einige Publikationen zeigten, dass die BIVA die Ergebnisse von Ernährungsfragebögen zuverlässig wiedergeben konnte (Santomauro et al., 2011; Norman et al., 2017). Ein Vergleich der ESPEN Definition für Mangelernährung mit BIVA Datensätzen konnte zeigen, dass die BIVA gegenüber der neuen ESPEN Definition eine bessere Leistung zur Erkennung einer Unterernährung im Krankenhaus aufweist (Dehesa-López et al., 2017).

In dieser Studie wurde geprüft, ob die BIVA Datensätze Unterschiede zwischen mangelernährten und nicht-mangelernährten Probanden zeigten. Unter

Berücksichtigung der Probandengruppeneinteilung auf Basis des MNA konnten jedoch keine Unterschiede bei der BIVA-Analyse detektiert werden. Die Zusammensetzung der hier analysierten Probandengruppe kann ein Grund für die Diskrepanz zwischen der MNA-Klassifizierung und den BIVA-Analysen in dieser Studie sein. Eine umfassende Arbeit von Piccoli et al. konnte zeigen, dass die BIVA-Analyse von Geschlecht, Alter und BMI beeinflusst wird (Piccoli et al., 2002). Wie die Auswertung der BMI-Werte bei den Probanden zeigt, ist dieses Kollektiv im Vergleich zur Bevölkerung überdurchschnittlich übergewichtig gewesen. Wobei die BIVA-Analyse auch zeigen konnte, dass die Probanden während der stationären Therapie ausgeprägte periphere Ödeme hatten.

Für zukünftige Studien bei Patienten mit aktiver Implantatassoziierten Infektion bleibt es fraglich, ob eine größere Fallzahl oder besseres Matching die Störvariablen ausgleichen und somit die Ergebnisse vorangehender Studien bestätigen kann.

Zum Monitoring des Ernährungsstatus während der 14-tägigen stationären Therapie wurde, neben den MNA-LF zur Auswertung der ätiologischen Merkmale der GLIM-Kriterien, eine BIVA Analyse zur Erhebung der phänotypischen Merkmale durchgeführt. Die Auswertung dieser Studie zeigt einen signifikanten Unterschied zwischen den BIVA Vektoren bei Aufnahme und im Follow-Up. Eine differenzierte Betrachtung der Daten zeigt neben der bereits erwähnten Zunahme der Hydratation durch eine Veränderung des Vektors zur Längsachse, eine Veränderung entlang der Querachse, welche auf ein Biomassenverlust schließen lässt (vgl. Kapitel 4.11.2).

Bereits Piglowska et al. beschreiben eine Zunahme des extrazellulären Wasseranteils als Verschlechterung des Ernährungsstatus (Piglowska et al., 2020). Des Weiteren wird in den GLIM Kriterien hervorgehoben, dass ein Verlust an Muskelmasse mit einer Mangelernährung einhergeht (Cederholm et al., 2019). Eine ähnliche Aussage trafen Buffa et al. 2017, die in ihrer Studie zeigten, dass ein Verlust an Biomasse aus einer möglichen Mangelernährung während einer stationären Therapie resultieren kann (Buffa et al., 2017). Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass mangelnde Aktivitäten ebenfalls zu einem Biomassenverlust führen (Berg et al., 1991; Yoshiko et al., 2018).

Zusammenfassend deuten die Ergebnisse der BIVA Analyse und des MNA-LF darauf hin, dass sich bei den Probanden, welche mit einer Implantatassoziierten Infektion stationär therapiert wurden, der Ernährungszustand nach 14-tägiger stationären Therapie signifikant verschlechterte.

## 5.4 Ergebnisdiskussion Biomarker

In dem folgenden Kapitel wird diskutiert, ob Biomarker, welche in der Literatur zur Diagnostik des Ernährungsstatus verwendet wurden, auch bei Patienten mit Implantatassoziierten Infektion eine gleichwertige Aussagekraft haben.

Diesbezüglich wurden zunächst die Biomarker Datensätze zum Aufnahmezeitpunkt nach den MNA-LF Werten der Probanden gruppiert und dahingehend geprüft, ob die Biomarker bei MNA-LF Werten  $< 24$  niedriger sind als bei den MNA-LF  $\geq 24$  gruppierten Probanden. Es wurde erwartet, wie in zahlreichen Publikationen postuliert, dass die Biomarker in der Gruppe MNA-LF  $< 24$  niedriger sind als bei den Probanden mit MNA-LF  $\geq 24$  (Zhang et al., 2017). Die Ergebnisse zeigten, dass die Biomarker Transferrin, Präalbumin, Albumin und Vitamin D sowie der RMNI im Median bei den Probanden mit MNA-LF  $< 24$  Werten niedriger waren als in der Gruppe mit normalen MNA-LF Werten. Allerdings war der Unterschied nur beim Präalbumin statistisch signifikant.

### 5.4.1 Zusammenhang zwischen Serumproteine und Mangelernährung

Die Meta-Analyse von Zhang et al. untersuchte zahlreiche Studien, welche den Biomarker Gesamteiweiß im Zusammenhang mit MNA-LF Fragebogen analysierten. Die Ergebnisse zeigen, dass, kumulativ betrachtet, die Gesamteiweißwerte bei MNA-LF Werten  $< 24$  niedriger sind als bei Studienteilnehmer mit MNA-LF Werten über 23,5 (Zhang et al., 2017). Jedoch wurden in den vorherigen Auswertungen die einzelnen Referenzwerte der Biomarker nicht berücksichtigt, so dass für eine differenziertere Betrachtung Kontingenztabelle unter Berücksichtigung der einzelnen Referenzwerte aufgestellt wurden. Die Ergebnisse zeigten für die analysierten Biomarker bei Kategorisierung über die entsprechenden Referenzwerten keine statistische Abhängigkeit mit den Ergebnissen des MNA-LF. Die Sensitivität und Spezifität variierten je nach Biomarker stark. Das Präalbumin zeigt im Vergleich zum MNA-LF gegenüber allen untersuchten Biomarker mit einer mäßigen Sensitivität von 68,2 % sowie eine Spezifität von 57,9 % das Beste Sensitivitäts-/Spezifitätsprofil. Im Vergleich zu Sensitivitäts-/Spezifitätsprofilen aus der Literatur ist das Profil dieser Studie deutlich schlechter. In der Literatur wurde beschrieben, dass Präalbumin bei hospitalisierten Patienten ein Sensitivitäts-/Spezifitätsprofil von 83,1 %/76,7 % im Vergleich zum Subjective Global Assessment (SGA) Fragebogen hatte (Devoto et al., 2006). Der Unterschied kann durch verschiedene Ernährungsassessments bedingt sein, wobei

allerdings Cifuentes et al. mit ihrer Studie an älteren Patienten zeigen konnten, dass die Ergebnisse bezüglich der Prävalenz für Mangelernährung mit geringen Abweichungen zwischen dem SGA und Mini Nutritional Assessment Short-Form (MNA-SF) vergleichbar waren (Celaya et al., 2020). Dementsprechend sollte berücksichtigt werden, dass die Aussagekraft bezüglich des Ernährungsstatus für den Biomarker Präalbumin bei Patienten mit einer Infektion und bei operativen Therapien eingeschränkt ist. Einige Serumproteine, wie beispielweise Transferrin, Albumin oder auch Präalbumin, sind bei Patienten mit Infektionen niedriger als bei Patienten ohne Infektionen (Aguilar-Nascimento et al., 2007). Im Gegensatz dazu kann es Infekt- sowie Ernährungsunabhängig bis zu fünf Tage Postoperativ zu einem Anstieg der Serumproteine kommen (Aguilar-Nascimento et al., 2007). Die Ergebnisse im Rahmen dieser Studie zeigen einen ähnlichen Trend. So waren die Werte im Median betrachtet für das Präalbumin und Transferrin nach 14-tägigen Follow-Up entgegen den Erwartungen signifikant höher als zum Aufnahmezeitpunkt. Unter Berücksichtigung der hier beschriebenen Ergebnisse liegt der Schluss nahe, dass der Infekt selbst sowie gegebenenfalls die Operationszeitpunkte für den signifikanten Anstieg von Präalbumin und Transferrin verantwortlich waren und somit ein Rückschluss auf den Ernährungsstatus nicht gezogen werden kann. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die bisherigen etablierten Biomarker zur Analyse und Monitoring des Ernährungsstatus für Patienten mit Implantatassoziierten Infektionen nicht geeignet erscheinen.

#### **5.4.2 Interpretation der Vitamin D Serumwerte**

Im Folgenden wurde der Vitamin-D-Spiegel im Serum bei den Probanden mit Implantatassoziierten Infektion untersucht. Eine Arbeit aus dem Zentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie der Unimedizin Mainz konnte bereits 2014 zeigen, dass bei Patienten mit Implantatassoziierte Infektionen gegenüber Querschnittsstudien aus der Normalbevölkerung ein Vitamin-D-Mangel überrepräsentiert ist (Maier et al., 2014). Die Ergebnisse veranlassten weitere Nachforschungen, so dass in dieser Arbeit geprüft wurde, ob ein Vitamin-D-Mangel möglicherweise nutritiv verursacht ist. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass zwischen den Vitamin-D-Werten beim Cut-off-Wert von 30 µg/l keine Abhängigkeit zum MNA-LF in der Aufnahmesituation besteht. Allerdings konnten Studien zeigen, dass niedrige MNA-LF Werte mit niedrigeren Vitamin-D-Werten verbunden sind (Formiga et al., 2011; Tzagari et al., 2012).

Dennoch sollte berücksichtigt werden, dass Formiga et al. für ihre Studie einen Cut-off-Wert von 25 µg/l und Tsagari et al. einen von < 20 µg/l verwendeten.

In der Literatur sind die Cut-off-Werte zur Definition einer Hypovitaminose höchst umstritten (Amrein et al., 2020). Der Cut-off-Wert aus dieser Studie orientierte sich an dem Referenzwert, welcher von Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Universitätsmedizin Mainz vorgegeben wurde.

Dementsprechend kann die Abweichung des Cut off Wertes zu den Ergebnisabweichungen gegenüber der Literaturdaten geführt haben.

Die Vitamin-D-Werte zum Zeitpunkt der Aufnahme zeigen einen Median von 13,6 µg/l, so dass die Hälfte der Probanden im Bereich des Cut off Wertes von 12 µg/l befinden. Dieser Cut-off-Wert ist in der Literatur häufig mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (Gaksch et al., 2017)

Die Follow-Up Daten dieser Arbeit zeigen im Vergleich zur Aufnahmesituation, dass die Vitamin-D-Werte während der stationären Therapie weiter abnehmen. Der Median von 9,1 µg/l befindet sich im Follow-Up unter dem Cut-off-Wert von 12 µg/l.

Vipul et al. zeigten neben einer erhöhten Mortalität, dass niedrige Vitamin D Werte zu längeren Krankenhausaufenthalten führten (Vipul et al., 2017).

Orientiert an den Literaturergebnissen (Amrein et al., 2019) und an den Ergebnissen dieser Arbeit können Patienten mit Implantatassoziierten Infektionen von einer Vitamin-D-Supplementation profitieren.

#### **5.4.3 Analyse der Zinkserumwerte im Rahmen einer Mangelernährung**

Für die Betrachtung der Mikronährstoffsituation wurde das Spurenelement Zink in dieser Arbeit analysiert. Zink ist ein Spurenelement, welches bedingungslos nutritiv aufgenommen werden muss und somit durch die physiologischen Eigenschaften für diese Arbeit interessant erscheint. Einige Arbeiten konnten zeigen, dass niedrige Zinkserumwerte mit einer erhöhten Infektanfälligkeit und schlechteren Wundheilung korrelieren (Serjeant et al., 1970; Landsdown et al., 2007; Gammoh et al., 2017; Alker & Haase, 2018). Neben diesen physiologischen Eigenschaften zeigten weitere Studien, dass die nutritive Zinkaufnahme gerade bei älteren und hospitalisierten Patienten verschlechtert ist (Abbasi & Shetty 1999, Roth et al., 1999).

Der Biomarker Zink kann auf unterschiedlichster Weise analysiert werden. Die aktuelle Literatur plädiert für eine Zinkbestimmung aus dem Serum, so dass für diese Arbeit ebenfalls die Biomarkerbestimmung aus dem Serum erfolgte (Roohani et al., 2013).

Allerdings konnte der Biomarker Zink die Erwartungen als ein zuverlässiger Parameter nicht bestätigen. Publikationen zeigten, dass niedrigere Zink- mit niedrigen MNA-LF Werten assoziiert sind (Bonaccorsi et al., 2013). In der Beobachtungsstudie von Bonaccorsi et al. wurde in 12 italienischen Pflegeheimen bei 428 Probanden über 65 Jahren ohne unheilbare Krankheiten zum Untersuchungszeitpunkt die Zinkkonzentration der Bewohner mit den MNA-LF verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Zinkkonzentrationen bei Probanden mit einem MNA Score > 24 höher lagen als bei Probanden mit niedrigeren MNA Werten (Bonaccorsi et al., 2013). Geschlechtsdifferenziert betrachtet waren die Zinkkonzentrationen bei den männlichen Probanden höher als bei den weiblichen Probanden (Bonaccorsi et al., 2013). Die Abweichung der Ergebnisse aus dieser Arbeit im Vergleich zu der beschriebenen Studie von Bonaccorsi et al. kann aus einer geringeren Fallzahl, einer anderen Altersverteilung oder einer ungleichmäßigen Geschlechterverteilung resultieren. Die Art der Implantatassoziierten Infektion hat eventuell einen Einfluss auf die Zinkwerte gehabt. Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen jedoch, dass zwischen den Zinkwerten am Aufnahmetag und den MNA-LF Werten keine statistisch signifikante Abhängigkeit besteht.

Des Weiteren wurden die Zinkwerte vom Aufnahmezeitpunkt mit dem Follow-Up Zeitpunkt verglichen. Es wurde erwartet, dass die Zinkwerte bei abnehmender Nahrungsaufnahme im Vergleich zum Aufnahmezeitpunkt im Follow-Up erniedrigt sind. Die Auswertung der Daten zeigt allerdings, dass im Follow-Up signifikant höherer Werte als zum Aufnahmezeitpunkt bestanden. Dies kann auch der Tatsache geschuldet sein, dass ebenfalls die CRP-Werte zum Follow-Up Zeitpunkt bereits niedriger als zum Aufnahmezeitpunkt sind. Bereits eine Studie, welche 2012 veröffentlicht wurde, konnte einen Zusammenhang zwischen hohen CRP-Werten mit simultan erniedrigten Zinkwerten feststellen (Duncan et al., 2012). Dies führte dazu, dass in den ESPEN Mikronährstoffrichtlinien von 2022 mit einem Empfehlungsgrad A festgelegt wurde, dass die Zinkwerte nur mit gleichzeitiger Betrachtung von Serum-Albumin und -CRP interpretiert werden sollten (Berger et al., 2022).

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen allerdings keinen Zusammenhang zwischen den Albumin-, CRP- und entsprechenden Zinkwerten. Die Probanden hatten trotz aktiver Infektion selten pathologisch erniedrigte Zinkwerte. Lediglich in der Unterscheidung der Infektionsart zwischen akut und chronisch und im Rahmen des Follow-Up's deuten die Zinkwerte eine Abhängigkeit zum CRP an. Die Albuminwerte hingegen scheinen

bei dem Probandenkollektiv keinen Einfluss auf die entsprechenden Zinkwerte gehabt zu haben. In der aktuellen Literatur sind wenige vergleichbare Studien zu finden, so dass für die Ergebnisbetrachtung weitere Probanden rekrutiert werden sollten.

## **6 Zusammenfassung**

Mangel- bzw. Fehlernährung führt zwangsläufig über einen längeren Zeitraum zu einem pathophysiologischen Metabolismus des Organismus. Zahlreiche Studien untersuchten bereits die Folgen von Mangelernährung, wie z.B. die eingeschränkte Funktion des Immunsystems (Chandra et Tejpar 1983; Ozkan et al., 1993; Fock et al., 2008). Des Weiteren konnten bereits einige Tools zur Analyse des Ernährungsstatus publiziert werden. In dieser Arbeit wurden bereits bekannte Tools angewandt und auf Praktikabilität für Patienten mit periprothetischen oder periimplantären Infektionen geprüft. Bezugnehmend auf die Kriterien zur Diagnostik einer Mangelernährung durch die GLIM vom 2018 zeigen die hier vorliegenden Studienergebnisse eindeutig, dass eine krankheitsassoziierte Mangelernährung bei Patienten mit periprothetischen oder periimplantären Infektionen häufig auftritt und sich der Ernährungsstatus während der stationären Therapie verschlechtert.

Zudem konnte die Arbeit bestätigen, dass, wie bereits in vergleichbaren Studien beschrieben, die stationäre Therapiedauer bei Patienten mit einem schlechten Ernährungsstatus signifikant verlängert ist. So führen komplizierte Infektionen nach Hüft-Endoprothesen Implantationen zu deutlich erhöhten Behandlungskosten (Mponponso et al., 2022).

Auch unter Berücksichtigung der zunehmenden Ökonomisierung und denen darauf resultierenden Kosten scheint eine Therapiebegleitung durch ein Ernährungsteam bzw. Ernährungsintervention sinnvoll zu sein.

Zukünftig sollte bei Patienten mit implantatassoziierten Infektionen regelmäßig ein Ernährungsassessment durchgeführt werden, um frühzeitig mit einer Ernährungsintervention den Ernährungsstatus und ggf. den Behandlungserfolg zu verbessern. Zur Reduktion von Komplikationen, welche durch Mangelernährungszustände begünstigt sind, sollte auch bei Patienten vor elektiver operativer Versorgung und darauffolgender stationärer Behandlung eine umfassende Ernährungsanamnese durchgeführt werden (Guo et al., 2010). Allerdings sollte berücksichtigt werden, dass bei Patienten mit implantatassoziierten Infektionen die in

der Literatur beschriebenen Biomarker für das Monitoring des Ernährungsstatus während der stationären Therapiephase nicht geeignet erscheinen.

## 7 Literaturverzeichnis

A healthy lifestyle - WHO recommendations (2010). <https://www.who.int/europe/news-room/fact-sheets/item/a-healthy-lifestyle---who-recommendations>. 2022-07-12T14:16:22.146Z.

Abbasi, A., and Shetty, K. (1999). Zink: Pathophysiologische Effekte, Mangelzustände und Wirkungen einer Supplementierung bei älteren Personen--ein Forschungsüberblick. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 32 Suppl 1, I75-9. <https://doi.org/10.1007/s003910050184>.

Aboltins, C., Dowsey, M., Peel, T., Lim, W.K., and Choong, P. (2016). Good quality of life outcomes after treatment of prosthetic joint infection with debridement and prosthesis retention. *Journal of orthopaedic research: official publication of the Orthopaedic Research Society* 34, 898-902. <https://doi.org/10.1002/jor.23089>.

Adogwa, O., Martin, J.R., Huang, K., Verla, T., Fatemi, P., Thompson, P., Cheng, J., Kuchibhatla, M., Lad, S.P., and Bagley, C.A., et al. (2014). Preoperative serum albumin level as a predictor of postoperative complication after spine fusion. *Spine* 39, 1513-1519. <https://doi.org/10.1097/BRS.0000000000000450>.

Aguilar-Nascimento, J.E.d., Marra, J.G., Silhessarenko, N., and Fontes, C.J.F. (2007). Efficacy of National Nosocomial Infection Surveillance score, acute-phase proteins, and interleukin-6 for predicting postoperative infections following major gastrointestinal surgery. *Sao Paulo medical journal = Revista paulista de medicina* 125, 34-41. <https://doi.org/10.1590/s1516-31802007000100007>.

Akgün, D., Müller, M., Perka, C., and Winkler, T. (2018). The serum level of C-reactive protein alone cannot be used for the diagnosis of prosthetic joint infections, especially in those caused by organisms of low virulence. *The bone & joint journal* 100-B, 1482-1486. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.100B11.BJJ-2018-0514.R1>.

Alker, W., and Haase, H. (2018). Zinc and Sepsis. *Nutrients* 10. <https://doi.org/10.3390/nu10080976>.

Amrein, K., Parekh, D., Westphal, S., Preiser, J.-C., Berghold, A., Riedl, R., Eller, P., Schellongowski, P., Thickett, D., and Meybohm, P. (2019). Effect of high-dose vitamin D3 on 28-day mortality in adult critically ill patients with severe vitamin D deficiency: a study protocol of a multicentre, placebo-controlled double-blind phase III RCT (the VITDALIZE study). *BMJ open* 9, e031083. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2019-031083>.

Amrein, K., Scherkl, M., Hoffmann, M., Neuwersch-Sommeregger, S., Köstenberger, M., Tmava Berisha, A., Martucci, G., Pilz, S., and Malle, O. (2020). Vitamin D deficiency 2.0: an update on the

current status worldwide. *European journal of clinical nutrition* 74, 1498-1513. <https://doi.org/10.1038/s41430-020-0558-y>.

Artaza-Artabe, I., Sáez-López, P., Sánchez-Hernández, N., Fernández-Gutierrez, N., and Malafarina, V. (2016). The relationship between nutrition and frailty: Effects of protein intake, nutritional supplementation, vitamin D and exercise on muscle metabolism in the elderly. A systematic review. *Maturitas* 93, 89-99. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.04.009>.

Baeke, F., Takiishi, T., Korf, H., Gysemans, C., and Mathieu, C. (2010). Vitamin D: modulator of the immune system. *Current opinion in pharmacology* 10, 482-496. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2010.04.001>.

Bahat, G., Tufan, F., Saka, B., Akin, S., Ozkaya, H., Yucel, N., Erten, N., and Karan, M.A. (2012). Which body mass index (BMI) is better in the elderly for functional status? *Archives of gerontology and geriatrics* 54, 78-81. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2011.04.019>.

Barendregt, K., Soeters, P., Allison, S., and Sobotka, L. (2008). Basics in clinical nutrition: Simple and stress starvation. *e-SPEN, the European e-Journal of Clinical Nutrition and Metabolism* 3, e267-e271. <https://doi.org/10.1016/j.eclnm.2008.06.006>.

Bauer, T.W., Parvizi, J., Kobayashi, N., and Krebs, V. (2006). Diagnosis of periprosthetic infection. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 88, 869-882. <https://doi.org/10.2106/JBJS.E.01149>.

Beck, F.K., and Rosenthal, T.C. (2002). Prealbumin: a marker for nutritional evaluation. *American family physician* 65, 1575-1578.

Berg, H.E., Dudley, G.A., Häggmark, T., Ohlsén, H., and Tesch, P.A. (1991). Effects of lower limb unloading on skeletal muscle mass and function in humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 70, 1882-1885. <https://doi.org/10.1152/jappl.1991.70.4.1882>.

Berger, M.M., Shenkin, A., Amrein, K., Augsburger, M., Biesalski, H.-K., Bischoff, S.C., Casaer, M.P., Gundogan, K., Lepp, H.-L., and Man, A.M.E. de, et al. (2022). ESPEN micronutrient guideline. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2022.02.015>.

Bharadwaj, S., Ginoya, S., Tandon, P., Gohel, T.D., Guirguis, J., Vallabh, H., Jevann, A., and Hanouneh, I. (2016). Malnutrition: laboratory markers vs nutritional assessment. *Gastroenterology report* 4, 272-280. <https://doi.org/10.1093/gastro/gow013>.

Blevins, K., Aalirezaie, A., Shohat, N., and Parvizi, J. (2018). Malnutrition and the Development of Periprosthetic Joint Infection in Patients Undergoing Primary Elective Total Joint Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty* 33, 2971-2975. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.04.027>.

Bollwein, J., Volkert, D., Diekmann, R., Kaiser, M.J., Uter, W., Vidal, K., Sieber, C.C., and Bauer, J.M. (2013). Nutritional status according to the Mini Nutritional Assessment (MNA®) and frailty in community

dwelling older persons: A close relationship. *The journal of nutrition, health & aging* 17, 351-356. <https://doi.org/10.1007/s12603-013-0034-7>.

Bonaccorsi, G., Lorini, C., Bani Assad, G., Pepe, P., and Santomauro, F. (2013). Serum trace elements and risk of malnutrition in institutionalised elderly. *European journal of clinical nutrition* 67, 155-160. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.195>.

Borens, O., and Helmy, N. (2016). Infizierte Osteosynthese. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 87, 822-830. <https://doi.org/10.1007/s00104-016-0272-4>.

Bosy-Westphal, A., Kossel, E., Goele, K., Later, W., Hitze, B., Settler, U., Heller, M., Glüer, C.-C., Heymsfield, S.B., and Müller, M.J. (2009). Contribution of individual organ mass loss to weight loss-associated decline in resting energy expenditure. *The American journal of clinical nutrition* 90, 993-1001. <https://doi.org/10.3945/ajcn.2008.27402>.

Brantlov, S., Jødal, L., Andersen, R.F., Lange, A., Rittig, S., and Ward, L.C. (2019). An evaluation of phase angle, bioelectrical impedance vector analysis and impedance ratio for the assessment of disease status in children with nephrotic syndrome. *BMC nephrology* 20, 331. <https://doi.org/10.1186/s12882-019-1511-y>.

Bresnahan, K.A., and Tanumihardjo, S.A. (2014). Undernutrition, the acute phase response to infection, and its effects on micronutrient status indicators. *Advances in nutrition (Bethesda, Md.)* 5, 702-711. <https://doi.org/10.3945/an.114.006361>.

Buffa, R., Floris, G., and Marini, E. (2009). Assessment of nutritional status in free-living elderly individuals by bioelectrical impedance vector analysis. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 25, 3-5. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.07.014>.

Buffa, R., Mereu, E., Succa, V., Latini, V., and Marini, E. (2017). Specific BIVA recognizes variation of body mass and body composition: Two related but different facets of nutritional status. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 35, 1-5. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2016.10.009>.

Burns, H.J. (1988). The metabolic and nutritional effects of injury and sepsis. *Bailliere's clinical gastroenterology* 2, 849-867.

Cahill, G.F. (1970). Starvation in man. *The New England journal of medicine* 282, 668-675. <https://doi.org/10.1056/NEJM197003192821209>.

Cantorna, M.T., and Mahon, B.D. (2005). D-hormone and the immune system. *The Journal of rheumatology. Supplement* 76, 11-20.

Cederholm, T., Barazzoni, R., Austin, P., Ballmer, P., Biolo, G., Bischoff, S.C., Compher, C., Correia, I., Higashiguchi, T., and Holst, M., et al. (2017). ESPEN guidelines on definitions and terminology of clinical nutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 36, 49-64. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.004>.

Cederholm, T., Bosaeus, I., Barazzoni, R., Bauer, J., van Gossum, A., Klek, S., Muscaritoli, M., Nyulasi, I., Ockenga, J., and Schneider, S.M., et al. (2015). Diagnostic criteria for malnutrition - An ESPEN Consensus Statement. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 34, 335-340. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2015.03.001>.

Cederholm, T., Jensen, G.L., Correia, M.I.T.D., Gonzalez, M.C., Fukushima, R., Higashiguchi, T., Baptista, G., Barazzoni, R., Blaauw, R., and Coats, A., et al. (2019). GLIM criteria for the diagnosis of malnutrition - A consensus report from the global clinical nutrition community. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 38, 1-9. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2018.08.002>.

Celaya Cifuentes, S., Botella Romero, F., Sánchez Sáez, P., León Ortiz, M., Mas Romero, M., Plaza Carmona, L., Avendaño Céspedes, A., and Abizanda Soler, P. (2020). Estado nutricional de ancianos hospitalizados en una unidad geriátrica de agudos. *Nutricion hospitalaria* 37, 260-266. <https://doi.org/10.20960/nh.03005>.

Cereda, E. (2012). Mini nutritional assessment. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 15, 29-41. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e32834d7647>.

Chandra, R.K., and Tejpar, S. (1983). Review/commentary diet and immunocompetence. *International Journal of Immunopharmacology* 5, 175-180. [https://doi.org/10.1016/0192-0561\(83\)90054-1](https://doi.org/10.1016/0192-0561(83)90054-1).

Charlson, M.E., Pompei, P., Ales, K.L., and MacKenzie, C.R. (1987). A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *Journal of chronic diseases* 40, 373-383. [https://doi.org/10.1016/0021-9681\(87\)90171-8](https://doi.org/10.1016/0021-9681(87)90171-8).

Chioléro, R., Revelly, J.-P., and Tappy, L. (1997). Energy metabolism in sepsis and injury. *Nutrition* 13, 45-51. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(97\)83043-2](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(97)83043-2).

Colotta, F., Jansson, B., and Bonelli, F. (2017). Modulation of inflammatory and immune responses by vitamin D. *Journal of autoimmunity* 85, 78-97. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2017.07.007>.

Cross, M.B., Yi, P.H., Thomas, C.F., Garcia, J., and Della Valle, C.J. (2014). Evaluation of malnutrition in orthopaedic surgery. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons* 22, 193-199. <https://doi.org/10.5435/JAAOS-22-03-193>.

Cruz-Jentoft, A.J., and Woo, J. (2019). Nutritional interventions to prevent and treat frailty. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care*. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000556>.

Cunningham, L.L., Madsen, M.J., and van Sickels, J.E. (2006). Using prealbumin as an inflammatory marker for patients with deep space infections of odontogenic origin. *Journal of oral and maxillofacial surgery: official journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* 64, 375-378. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2005.11.008>.

Curtis, L.J., Bernier, P., Jeejeebhoy, K., Allard, J., Duerksen, D., Gramlich, L., Laporte, M., and Keller, H.H. (2017). Costs of hospital malnutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 36, 1391-1396. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2016.09.009>.

Darouiche, R.O. (2004). Treatment of infections associated with surgical implants. *The New England journal of medicine* 350, 1422-1429. <https://doi.org/10.1056/NEJMra035415>.

Dehesa-López, E., Martínez-Felix, J.I., Ruiz-Ramos, A., and Atilano-Carsi, X. (2017). Discordance between bioelectrical impedance vector analysis and the new ESPEN definition of malnutrition for the diagnosis of hospital malnutrition. *Clinical nutrition ESPEN* 18, 44-48. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2017.01.006>.

de-Mateo-Silleras, B., Camina-Martín, M.A., de-Frutos-Allas, J.M., de-la-Cruz-Marcos, S., Carreño-Enciso, L., and Redondo-Del-Río, M.P. (2018). Bioimpedance analysis as an indicator of muscle mass and strength in a group of elderly subjects. *Experimental gerontology* 113, 113-119. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2018.09.025>.

Deurenberg, P., van der Kooy, K., Hulshof, T., and Evers, P. (1989). Body mass index as a measure of body fatness in the elderly. *European journal of clinical nutrition* 43, 231-236.

Devakonda, A., George, L., Raoof, S., Esan, A., Saleh, A., and Bernstein, L.H. (2008). Transthyretin as a marker to predict outcome in critically ill patients. *Clinical biochemistry* 41, 1126-1130. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.06.016>.

Devoto, G., Gallo, F., Marchello, C., Racchi, O., Garbarini, R., Bonassi, S., Albalustri, G., and Haupt, E. (2006). Prealbumin serum concentrations as a useful tool in the assessment of malnutrition in hospitalized patients. *Clinical chemistry* 52, 2281-2285. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2006.080366>.

DGE-Ernährungskreis (2022). <https://www.dge.de/ernaehrungspraxis/vollwertige-ernaehrung/ernaehrungskreis/.2022-07-12T14:08:04.419Z>.

Díaz de Bustamante, M., Alarcón, T., Menéndez-Colino, R., Ramírez-Martín, R., Otero, Á., and González-Montalvo, J.I. (2018). Prevalence of malnutrition in a cohort of 509 patients with acute hip fracture: the importance of a comprehensive assessment. *European journal of clinical nutrition* 72, 77-81. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2017.72>.

Diekmann, R., Winning, K., Uter, W., Kaiser, M.J., Sieber, C.C., Volkert, D., and Bauer, J.M. (2013). Screening for malnutrition among nursing home residents - a comparative analysis of the mini nutritional assessment, the nutritional risk screening, and the malnutrition universal screening tool. *The journal of nutrition, health & aging* 17, 326-331. <https://doi.org/10.1007/s12603-012-0396-2>.

Donini, L.M., Poggiogalle, E., Molfino, A., Rosano, A., Lenzi, A., Rossi Fanelli, F., and Muscaritoli, M. (2016). Mini-Nutritional Assessment, Malnutrition Universal Screening Tool, and Nutrition Risk

Screening Tool for the Nutritional Evaluation of Older Nursing Home Residents. *Journal of the American Medical Directors Association* 17, 959.e11-8. <https://doi.org/10.1016/j.jamda.2016.06.028>.

dos Santos Junqueira, J.C., Cotrim Soares, E., Rodrigues Corrêa Filho, H., Fenalti Hoehr, N., Oliveira Magro, D., and Ueno, M. (2003). Nutritional risk factors for postoperative complications in Brazilian elderly patients undergoing major elective surgery. *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 19, 321-326.

Drevet, S., Bioteau, C., Mazière, S., Couturier, P., Merloz, P., Tonetti, J., and Gavazzi, G. (2014). Prevalence of protein-energy malnutrition in hospital patients over 75 years of age admitted for hip fracture. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research: OTSR* 100, 669-674. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2014.05.003>.

Duncan, A., Talwar, D., McMillan, D.C., Stefanowicz, F., and O'Reilly, D.S.J. (2012). Quantitative data on the magnitude of the systemic inflammatory response and its effect on micronutrient status based on plasma measurements. *The American journal of clinical nutrition* 95, 64-71. <https://doi.org/10.3945/ajcn.111.023812>.

Endoprothesenregister Deutschland (EPRD). Jahresbericht 2021. [https://www.eprd.de/fileadmin/user\\_upload/Dateien/Publikationen/Berichte/Jahresbericht2021\\_2021-10-25\\_F.pdf](https://www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Dateien/Publikationen/Berichte/Jahresbericht2021_2021-10-25_F.pdf). 2022-07-12T14:16:25.146Z.

Evans, J.T., Evans, J.P., Walker, R.W., Blom, A.W., Whitehouse, M.R., and Sayers, A. (2019). How long does a hip replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *Lancet (London, England)* 393, 647-654. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)31665-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31665-9).

Fang, C., Wong, T.-M., To, K.K., Wong, S.S., Lau, T.-W., and Leung, F. (2017). Infection after fracture osteosynthesis - Part II. *Journal of orthopaedic surgery (Hong Kong)* 25, 2309499017692714. <https://doi.org/10.1177/2309499017692714>.

Fein, P.A., Gundumalla, G., Jorden, A., Matza, B., Chattopadhyay, J., and Avram, M.M. (2002). Usefulness of bioelectrical impedance analysis in monitoring nutrition status and survival of peritoneal dialysis patients. *Advances in peritoneal dialysis. Conference on Peritoneal Dialysis* 18, 195-199.

Feng, Y., Cheng, G., Wang, H., and Chen, B. (2017). The associations between serum 25-hydroxyvitamin D level and the risk of total fracture and hip fracture. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 28, 1641-1652. <https://doi.org/10.1007/s00198-017-3955-x>.

Fock, R.A., Vinolo, M.A.R., Crisma, A.R., Nakajima, K., Rogero, M.M., and Borelli, P. (2008). Protein-energy malnutrition modifies the production of interleukin-10 in response to lipopolysaccharide (LPS) in

a murine model. *Journal of nutritional science and vitaminology* 54, 371-377. <https://doi.org/10.3177/jnsv.54.371>.

Ford, A.N., Holzmeister, A.M., Rees, H.W., and Belich, P.D. (2018). Characterization of Outcomes of 2-Stage Exchange Arthroplasty in the Treatment of Prosthetic Joint Infections. *The Journal of arthroplasty* 33, S224-S227. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2018.02.043>.

Formiga, F., Ferrer, A., Almeda, J., San Jose, A., Gil, A., and Pujol, R. (2011). Utility of geriatric assessment tools to identify 85-years old subjects with vitamin D deficiency. *The journal of nutrition, health & aging* 15, 110-114. <https://doi.org/10.1007/s12603-011-0022-8>.

Fuhrman, M.P., Charney, P., and Mueller, C.M. (2004). Hepatic proteins and nutrition assessment. *Journal of the American Dietetic Association* 104, 1258-1264. <https://doi.org/10.1016/j.jada.2004.05.213>.

Gabay, C., and Kushner, I. (1999). Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *The NewEngland journal of medicine* 340, 448-454. <https://doi.org/10.1056/NEJM199902113400607>.

Gaetke, L.M., McClain, C.J., Talwalkar, R.T., and Shedlofsky, S.I. (1997). Effects of endotoxin on zinc metabolism in human volunteers. *The American journal of physiology* 272, E952-6. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.1997.272.6.E952>.

Gaksch, M., Jorde, R., Grimnes, G., Joakimsen, R., Schirmer, H., Wilsgaard, T., Mathiesen, E.B., Njølstad, I., Løchen, M.-L., and März, W., et al. (2017). Vitamin D and mortality: Individual participant data meta-analysis of standardized 25-hydroxyvitamin D in 26916 individuals from a European consortium. *PloS one* 12, e0170791. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0170791>.

Gammoh, N.Z., and Rink, L. (2017). Zinc in Infection and Inflammation. *Nutrients* 9. <https://doi.org/10.3390/nu9060624>.

Garwe, T., Albrecht, R.M., Stoner, J.A., Mitchell, S., and Motghare, P. (2016). Hypoalbuminemia at admission is associated with increased incidence of in-hospital complications in geriatric trauma patients. *American journal of surgery* 212, 109-115. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2015.06.013>.

Ginde, A.A., Liu, M.C., and Camargo, C.A. (2009). Demographic differences and trends of vitamin D insufficiency in the US population, 1988-2004. *Archives of internal medicine* 169, 626-632. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2008.604>.

Gleeson, M. (2016). Immunological aspects of sport nutrition. *Immunology and cell biology* 94, 117-123. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.109>.

Gleeson, M., Nieman, D.C., and Pedersen, B.K. (2004). Exercise, nutrition and immune function. *Journal of sports sciences* 22, 115-125. <https://doi.org/10.1080/0264041031000140590>.

- Grimm, H., and Kraus, A. (2001). Immunonutrition--supplementary amino acids and fatty acids ameliorate immune deficiency in critically ill patients. *Langenbeck's archives of surgery* 386, 369-376. <https://doi.org/10.1007/s004230100241>.
- Gristina, A.G., and Costerton, J.W. (1984). Bacterial adherence and the glycocalyx and their role in musculoskeletal infection. *The Orthopedic clinics of North America* 15, 517-535.
- Gu, A., Malahias, M.-A., Strigelli, V., Nocon, A.A., Sculco, T.P., and Sculco, P.K. (2019). Preoperative Malnutrition Negatively Correlates with Postoperative Wound Complications and Infection After Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *The Journal of arthroplasty*. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.01.005>.
- Guigoz, Y. (2006). The Mini Nutritional Assessment (MNA) review of the literature--What does it tell us? *The journal of nutrition, health & aging* 10, 466-85; discussion 485-7.
- Guigoz, Y., Lauque, S., and Vellas, B.J. (2002). Identifying the elderly at risk for malnutrition. *The Mini Nutritional Assessment. Clinics in geriatric medicine* 18, 737-757.
- Guigoz, Y., Vellas, B., and Garry, P.J. (1996). Assessing the Nutritional Status of the Elderly: The Mini Nutritional Assessment as Part of the Geriatric Evaluation. *Nutrition Reviews* 54, S59-S65. <https://doi.org/10.1111/j.1753-4887.1996.tb03793.x>.
- Guo, J.J., Yang, H., Qian, H., Huang, L., Guo, Z., and Tang, T. (2010). The effects of different nutritional measurements on delayed wound healing after hip fracture in the elderly. *The Journal of surgical research* 159, 503-508. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2008.09.018>.
- Hamada, Y. (2015). Objective Data Assessment (ODA) Methods as Nutritional Assessment Tools. *The journal of medical investigation: JMI* 62, 119-122. <https://doi.org/10.2152/jmi.62.119>.
- Hambidge, M. (2000). Human zinc deficiency. *The Journal of nutrition* 130, 1344S-9S. <https://doi.org/10.1093/jn/130.5.1344S>.
- Has, B., Nagy, A., Pavić, R., Splavski, B., Kristek, J., and Vidović, D. (2006). External Fixation and Infection of Soft Tissues Close to Fracture Localization. *Military Medicine* 171, 88-91. <https://doi.org/10.7205/MILMED.171.1.88>.
- Heaney, R.P., Dowell, M.S., Hale, C.A., and Bendich, A. (2003). Calcium absorption varies within the reference range for serum 25-hydroxyvitamin D. *Journal of the American College of Nutrition* 22, 142-146.
- Heilbronn, L.K., Jonge, L.d., Frisard, M.I., DeLany, J.P., Larson-Meyer, D.E., Rood, J., Nguyen, T., Martin, C.K., Volaufova, J., and Most, M.M., et al. (2006). Effect of 6-Month Calorie Restriction on Biomarkers of Longevity, Metabolic Adaptation, and Oxidative Stress in Overweight Individuals: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 295, 1539-1548. <https://doi.org/10.1001/jama.295.13.1539>.

Heinrich, P.C., Castell, J.V., and Andus, T. (1990). Interleukin-6 and the acute phase response. *Biochemical Journal* 265, 621-636.

Hendrickson, N.R., Glass, N., Compton, J., Wilkinson, B.G., Marsh, J.L., and Willey, M.C. (2019). Perioperative nutrition assessment in musculoskeletal trauma patients: Dietitian evaluation is superior to serum chemistries or modified screening questionnaire for risk stratification. *Clinical nutrition ESPEN* 29, 97-102. <https://doi.org/10.1016/j.clnesp.2018.11.012>.

Holick, M.F. (2003). Vitamin D: A millenium perspective. *Journal of cellular biochemistry* 88, 296-307. <https://doi.org/10.1002/jcb.10338>.

Hollis, B.W., and Wagner, C.L. (2005). Normal serum vitamin D levels. *The New England journal of medicine* 352,515-6; author reply 515-6. <https://doi.org/10.1056/NEJM200502033520521>.

Hong, X., Yan, J., Xu, L., Shen, S., Zeng, X., and Chen, L. (2019). Relationship between nutritional status and frailty in hospitalized older patients. *Clinical interventions in aging* 14, 105-111. <https://doi.org/10.2147/CIA.S189040>.

Ihle, C., Weiß, C., Blumenstock, G., Stöckle, U., Ochs, B.G., Bahrs, C., Nüssler, A., and Schreiner, A.J. (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, 83. <https://doi.org/10.1186/s12891-018-2004-z>.

Jadczak, A.D., and Visvanathan, R. (2019). Anorexia of Aging - An Updated Short Review. *The journal of nutrition, health & aging* 23, 306-309. <https://doi.org/10.1007/s12603-019-1159-0>.

Jong, G. de, van Dijk, J.P., and van Eijk, H.G. (1990). The biology of transferrin. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 190, 1-46.

Kaiser, M.J., Bauer, J.M., Uter, W., Donini, L.M., Stange, I., Volkert, D., Diekmann, R., Drey, M., Bollwein, J., and Tempera, S., et al. (2011). Prospective validation of the modified mini nutritional assessment short-forms in the community, nursing home, and rehabilitation setting. *Journal of the American Geriatrics Society* 59, 2124-2128. <https://doi.org/10.1111/j.1532-5415.2011.03659.x>.

Kankova, M., Luini, W., Pedrazzoni, M., Riganti, F., Sironi, M., Bottazzi, B., Mantovani, A., and Vecchi, A. (1991). Impairment of cytokine production in mice fed a vitamin D3-deficient diet. *Immunology* 73, 466-471.

Kjaer, M., Secher, N.H., and Galbo, H. (1987). Physical stress and catecholamine release. *Bailliere's clinical endocrinology and metabolism* 1, 279-298. [https://doi.org/10.1016/s0950-351x\(87\)80064-2](https://doi.org/10.1016/s0950-351x(87)80064-2).

Kleber, C., Schaser, K.D., and Trampuz, A. (2015). Komplikationsmanagement bei infizierter Osteosynthese: Therapiealgorithmus bei periimplantären Infektionen. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 86, 925-934. <https://doi.org/10.1007/s00104-015-0073-1>.

- Kleber, C., Schaser, K.D., and Trampuz, A. (2015). Komplikationsmanagement bei infizierter Osteosynthese: Therapiealgorithmus bei periimplantären Infektionen. *Der Chirurg; Zeitschrift für alle Gebiete der operativen Medizin* 86, 925-934. <https://doi.org/10.1007/s00104-015-0073-1>.
- Klein, S., Kinney, J., Jeejeebhoy, K., Alpers, D., Hellerstein, M., Murray, M., and Twomey, P. (1997). Nutrition support in clinical practice: review of published data and recommendations for future research directions. Summary of a conference sponsored by the National Institutes of Health, American Society for Parenteral and Enteral Nutrition, and American Society for Clinical Nutrition. *The American journal of clinical nutrition* 66, 683-706. <https://doi.org/10.1093/ajcn/66.3.683>.
- Knight, S.R., Aujla, R., and Biswas, S.P. (2011). Total Hip Arthroplasty - over 100 years of operative history. *Orthopedic reviews* 3, e16. <https://doi.org/10.4081/or.2011.e16>.
- Kogan, S., Sood, A., and Garnick, M.S. (2017). Zinc and Wound Healing: A Review of Zinc Physiology and Clinical Applications. *Wounds: a compendium of clinical research and practice* 29, 102-106.
- Koj, A. (1996). Initiation of acute phase response and synthesis of cytokines. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease* 1317, 84-94. [https://doi.org/10.1016/S0925-4439\(96\)00048-8](https://doi.org/10.1016/S0925-4439(96)00048-8).
- Koksal, G.M., Erbabacan, E., Tunali, Y., Karaoren, G., Vehid, S., and Oz, H. (2014). The effects of intravenous, enteral and combined administration of glutamine on malnutrition in sepsis: a randomized clinical trial. *Asia Pacific journal of clinical nutrition* 23, 34-40. <https://doi.org/10.6133/apjcn.2014.23.1.11>.
- Kramer, I.F., Blokhuis, T.J., Verdijk, L.B., van Loon, L.J.C., and Poeze, M. (2019). Perioperative nutritional supplementation and skeletal muscle mass in older hip-fracture patients. *Nutrition Reviews* 77, 254-266. <https://doi.org/10.1093/nutrit/nuy055>.
- Krogh-Madsen, R., Plomgaard, P., Akerstrom, T., Møller, K., Schmitz, O., and Pedersen, B.K. (2008). Effect of short-term intralipid infusion on the immune response during low-dose endotoxemia in humans. *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism* 294, E371-9. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00507.2007>.
- Kudsk, K.A., Minard, G., Croce, M.A., Brown, R.O., Lowrey, T.S., Pritchard, F.E., Dickerson, R.N., and Fabian, T.C. (1996). A randomized trial of isonitrogenous enteral diets after severe trauma. An immune-enhancing diet reduces septic complications. *Annals of surgery* 224, 531-40; discussion 540-3. <https://doi.org/10.1097/00000658-199610000-00011>.
- Kudsk, K.A., Tolley, E.A., DeWitt, R.C., Janu, P.G., Blackwell, A.P., Yearly, S., and King, B.K. (2003). Preoperative albumin and surgical site identify surgical risk for major postoperative complications. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 27, 1-9. <https://doi.org/10.1177/014860710302700101>.

- Kühn, J., Trotz, P., and Stangl, G.I. (2018). Prävalenz für Vitamin-D-Insuffizienz und Evidenz für Krankheitsprävention bei der älteren Population. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 51, 567-572. <https://doi.org/10.1007/s00391-018-1390-z>.
- Kvamme, J.-M., Grønli, O., Jacobsen, B.K., and Florholmen, J. (2015). Risk of malnutrition and zinc deficiency in community-living elderly men and women: the Tromsø Study. *Public health nutrition* 18, 1907-1913. <https://doi.org/10.1017/S1368980014002420>.
- Kyle, U.G., Bosaeus, I., Lorenzo, A.D. de, Deurenberg, P., Elia, M., Gómez, J.M., Heitmann, B.L., Kent-Smith, L., Melchior, J.-C., and Pirlich, M., et al. (2004). Bioelectrical impedance analysis--part I: review of principles and methods. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 23, 1226-1243. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2004.06.004>.
- Lamberg-Allardt, C. (2006). Vitamin D in foods and as supplements. *Progress in biophysics and molecular biology* 92, 33-38. <https://doi.org/10.1016/j.pbiomolbio.2006.02.017>.
- Lansdown, A.B.G., Mirastschijski, U., Stubbs, N., Scanlon, E., and Agren, M.S. (2007). Zinc in wound healing: theoretical, experimental, and clinical aspects. *Wound repair and regeneration: official publication of the Wound Healing Society [and] the European Tissue Repair Society* 15, 2-16. <https://doi.org/10.1111/j.1524-475X.2006.00179.x>.
- Lee, Y., Kwon, O., Shin, C.S., and Lee, S.M. (2015). Use of bioelectrical impedance analysis for the assessment of nutritional status in critically ill patients. *Clinical nutrition research* 4, 32-40. <https://doi.org/10.7762/cnr.2015.4.1.32>.
- Leibel, R.L., Rosenbaum, M., and Hirsch, J. (1995). Changes in energy expenditure resulting from altered body weight. *The New England journal of medicine* 332, 621-628. <https://doi.org/10.1056/NEJM199503093321001>.
- Li, S., Zhang, J., Zheng, H., Wang, X., Liu, Z., and Sun, T. (2019). Prognostic Role of Serum Albumin, Total Lymphocyte Count, and Mini Nutritional Assessment on Outcomes After Geriatric Hip Fracture Surgery: A Meta-Analysis and Systematic Review. *The Journal of arthroplasty*. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.02.003>.
- Looijaard, W.G.P.M., Molinger, J., and Weijs, P.J.M. (2018). Measuring and monitoring lean body mass in critical illness. *Current Opinion in Critical Care* 24, 241-247. <https://doi.org/10.1097/MCC.0000000000000511>.
- Lopez-Delgado, J.C., Grau-Carmona, T., Trujillano-Cabello, J., García-Fuentes, C., Mor-Marco, E., Bordeje-Laguna, M.L., Portugal-Rodriguez, E., Lorenzo-Cardenas, C., Vera-Artazcoz, P., and Macaya-Redin, L., et al. (2022). The Effect of Enteral Immunonutrition in the Intensive Care Unit: Does It Impact on Outcomes? *Nutrients* 14. <https://doi.org/10.3390/nu14091904>.

Lora-Tamayo, J., Senneville, É., Ribera, A., Bernard, L., Dupon, M., Zeller, V., Li, H.K., Arvieux, C., Clauss, M., and Uçkay, I., et al. (2017). The Not-So-Good Prognosis of Streptococcal Periprosthetic Joint Infection Managed by Implant Retention: The Results of a Large Multicenter Study. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 64, 1742-1752. <https://doi.org/10.1093/cid/cix227>.

Lukaski, H.C. (2013). Evolution of bioimpedance: a circuitous journey from estimation of physiological function to assessment of body composition and a return to clinical research. *European journal of clinical nutrition* 67 Suppl 1, S2-9. <https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.149>.

Luthringer, T.A., Fillingham, Y.A., Okroj, K., Ward, E.J., and Della Valle, C. (2016). Periprosthetic Joint Infection After Hip and Knee Arthroplasty: A Review for Emergency Care Providers. *Annals of emergency medicine* 68, 324-334. <https://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2016.03.004>.

Maderazo, E.G., Judson, S., and Pasternak, H. (1988). Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention. *Clinical orthopaedics and related research*, 131-142.

Maier, G.S., Horas, K., Seeger, J.B., Roth, K.E., Kurth, A.A., and Maus, U. (2014). Is there an association between periprosthetic joint infection and low vitamin D levels? *International orthopaedics* 38. <https://doi.org/10.1007/s00264-014-2338-6>.

Marmor, S., and Kerroumi, Y. (2016). Patient-specific risk factors for infection in arthroplasty procedure. *Orthopaedics & traumatology, surgery & research: OTSR* 102, S113-9. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2015.05.012>.

McGuinness, O.P. (2005). Defective glucose homeostasis during infection. *Annual review of nutrition* 25, 9-35. <https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.24.012003.132159>.

Mereu, E., Buffa, R., Lussu, P., and Marini, E. (2016). Phase angle, vector length, and body composition. *The American journal of clinical nutrition* 104, 845-847. <https://doi.org/10.3945/ajcn.116.137513>.

Miller, M.D., Bannerman, E., Daniels, L.A., and Crotty, M. (2006). Lower limb fracture, cognitive impairment and risk of subsequent malnutrition: a prospective evaluation of dietary energy and protein intake on an orthopaedic ward. *European journal of clinical nutrition* 60, 853-861. <https://doi.org/10.1038/sj.ejcn.1602390>.

Monlezun, D.J., Bittner, E.A., Christopher, K.B., Camargo, C.A., and Quraishi, S.A. (2015). Vitamin D status and acute respiratory infection: cross sectional results from the United States National Health and Nutrition Examination Survey, 2001-2006. *Nutrients* 7, 1933-1944. <https://doi.org/10.3390/nu7031933>.

Moraes, R.B., Friedman, G., Wawrzeniak, I.C., Marques, L.S., Nagel, F.M., Lisboa, T.C., and Czepielewski, M.A. (20). Vitamin D deficiency is independently associated with mortality among critically ill patients. *Clinics* 70, 326-332. [https://doi.org/10.6061/clinics/2015\(05\)04](https://doi.org/10.6061/clinics/2015(05)04).

Mponponsuo, K., Leal, J., Puloski, S., Chew, D., Chavda, S., Ismail, A., Au, F., and Rennert-May, E. (2022). Economic Burden of Surgical Management of Prosthetic Joint Infections Following Hip and Knee Replacements in Alberta, Canada: An analysis and comparison of two major urban centers. *The Journal of hospital infection*. <https://doi.org/10.1016/j.jhin.2022.05.002>.

Mulasi, U., Kuchnia, A.J., Cole, A.J., and Earthman, C.P. (2015). Bioimpedance at the bedside: current applications, limitations, and opportunities. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 30, 180-193. <https://doi.org/10.1177/0884533614568155>.

Nagano, A., Nishioka, S., and Wakabayashi, H. (2019). Rehabilitation Nutrition for Iatrogenic Sarcopenia and Sarcopenic Dysphagia. *The journal of nutrition, health & aging* 23, 256-265. <https://doi.org/10.1007/s12603-018-1150-1>.

Nasser, R., Kosty, J.A., Shah, S., Wang, J., and Cheng, J. (2018). Risk Factors and Prevention of Surgical Site Infections Following Spinal Procedures. *Global spine journal* 8, 44S-48S. <https://doi.org/10.1177/2192568218806275>.

Neumaier, M., Braun, K.F., Sandmann, G., and Siebenlist, S. (2015). C-Reactive Protein in Orthopaedic Surgery. *Acta chirurgiae orthopaedicae et traumatologiae Cechoslovaca* 82, 327-331.

Nguyen, D.-n. (2020). Simulation and experimental study on polishing of spherical steel by non-Newtonian fluids. *Int J Adv Manuf Technol* 107, 763-773. <https://doi.org/10.1007/s00170-020-05055-w>.

Norman, K., Pichard, C., Lochs, H., and Pirlich, M. (2008). Prognostic impact of disease-related malnutrition. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 27, 5-15. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2007.10.007>.

Norman, K., Smoliner, C., Valentini, L., Lochs, H., and Pirlich, M. (2007). Is bioelectrical impedance vector analysis of value in the elderly with malnutrition and impaired functionality? *Nutrition (Burbank, Los Angeles County, Calif.)* 23, 564-569. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2007.05.007>.

Norman, K., Stobäus, N., Pirlich, M., and Bosy-Westphal, A. (2012). Bioelectrical phase angle and impedance vector analysis--clinical relevance and applicability of impedance parameters. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 31, 854-861. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2012.05.008>.

Onis, M. de, and Habicht, J.P. (1996). Anthropometric reference data for international use: recommendations from a World Health Organization Expert Committee. *The American journal of clinical nutrition* 64, 650-658. <https://doi.org/10.1093/ajcn/64.4.650>.

Osmon, D.R., Berbari, E.F., Berendt, A.R., Lew, D., Zimmerli, W., Steckelberg, J.M., Rao, N., Hanssen, A., and Wilson, W.R. (2013). Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases: an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 56, e1-e25. <https://doi.org/10.1093/cid/cis803>.

Otto-Lambertz, C., Yagdiran, A., Wallscheid, F., Eysel, P., and Jung, N. (2017). Periprosthetic Infection in Joint Replacement. *Deutsches Arzteblatt international* 114, 347-353. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0347>.

Ozkan, H., Olgun, N., Saşmaz, E., Abacioğlu, H., Okuyan, M., and Cevik, N. (1993). Nutrition, immunity and infections: T lymphocyte subpopulations in protein--energy malnutrition. *Journal of tropical pediatrics* 39, 257-260. <https://doi.org/10.1093/tropej/39.4.257>.

Piccoli, A., Rossi, B., Pillon, L., and Bucciante, G. (1994). A new method for monitoring body fluid variation by bioimpedance analysis: the RXc graph. *Kidney international* 46, 534-539. <https://doi.org/10.1038/ki.1994-305>.

Piccoli, A., Codognotto, M., Piasentin, P., and Naso, A. (2014). Combined evaluation of nutrition and hydration in dialysis patients with bioelectrical impedance vector analysis (BIVA). *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 33, 673-677. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2013.08.007>.

Piccoli, A., Pillon, L., and Dumler, F. (2002). Impedance vector distribution by sex, race, body mass index, and age in the United States: standard reference intervals as bivariate Z scores. *Nutrition* 18, 153-167. [https://doi.org/10.1016/s0899-9007\(01\)00665-7](https://doi.org/10.1016/s0899-9007(01)00665-7).

Pigłowska, M., Guligowska, A., and Kostka, T. (2020). Nutritional Status Plays More Important Role in Determining Functional State in Older People Living in the Community than in Nursing Home Residents. *Nutrients* 12. <https://doi.org/10.3390/nu12072042>.

Pirlich, M., Schütz, T., Norman, K., Gastell, S., Lübke, H.J., Bischoff, S.C., Bolder, U., Frieling, T., Gülden-zoph, H., and Hahn, K., et al. (2006). The German hospital malnutrition study. *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)* 25, 563-572. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2006.03.005>.

Potter, M.A., and Luxton, G. (1999). Prealbumin measurement as a screening tool for protein calorie malnutrition in emergency hospital admissions: a pilot study. *Clinical and investigative medicine. Medecine clinique et experimentale* 22, 44-52.

Pré, J. (1989). La transferrine. *Pathologie-biologie* 37, 222-235.

Preiser, J.-C., Ichai, C., Orban, J.-C., and Groeneveld, A.B.J. (2014). Metabolic response to the stress of critical illness. *British journal of anaesthesia* 113, 945-954. <https://doi.org/10.1093/bja/aeu187>.

Priehl, B., Treiber, G., Pieber, T.R., and Amrein, K. (2013). Vitamin D and immune function. *Nutrients* 5, 2502-2521. <https://doi.org/10.3390/nu5072502>.

Pruzansky, J.S., Bronson, M.J., Grelsamer, R.P., Strauss, E., and Moucha, C.S. (2014). Prevalence of modifiable surgical site infection risk factors in hip and knee joint arthroplasty patients at an urban academic hospital. *The Journal of arthroplasty* 29, 272-276. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.06.019>.

- Puhto, A.-P., Puhto, T.M., Niinimäki, T.T., Leppilahti, J.I., and Syrjälä, H.P.T. (2014). Two-stage revision for prosthetic joint infection: outcome and role of reimplantation microbiology in 107 cases. *The Journal of arthroplasty* 29, 1101-1104. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2013.12.027>.
- Quraishi, S.A., and Camargo, C.A. (2012). Vitamin D in acute stress and critical illness. *Current opinion in clinical nutrition and metabolic care* 15, 625-634. <https://doi.org/10.1097/MCO.0b013e328358fc2b>.
- Rainey-Macdonald, C.G., Holliday, R.L., Wells, G.A., and Donner, A.P. (1983). Validity of a two-variable nutritional index for use in selecting candidates for nutritional support. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 7, 15-20. <https://doi.org/10.1177/014860718300700115>.
- Redondo-Del-Río, M.P., Camina-Martín, M.A., Moya-Gago, L., de-la-Cruz-Marcos, S., Malafarina, V., and de-Mateo-Silleras, B. (2016). Vector bioimpedance detects situations of malnutrition not identified by the indicators commonly used in geriatric nutritional assessment: A pilot study. *Experimental gerontology* 85, 108-111. <https://doi.org/10.1016/j.exger.2016.10.002>.
- Roche, M., Law, T.Y., Kurowicki, J., Sodhi, N., Rosas, S., Elson, L., Summers, S., Sabeh, K., and Mont, M.A. (2018). Albumin, Prealbumin, and Transferrin May Be Predictive of Wound Complications following Total Knee Arthroplasty. *The journal of knee surgery* 31, 946-951. <https://doi.org/10.1055/s-0038-1672122>.
- Roger, P.-M., Tabutin, J., Blanc, V., Léotard, S., Brofferio, P., Léculé, F., Redréau, B., and Bernard, E. (2015). Prosthetic joint infection: A pluridisciplinary multi-center audit bridging quality of care and outcome. *Medecine et maladies infectieuses* 45, 229-236. <https://doi.org/10.1016/j.medmal.2015.04.003>.
- Rondanelli, M., Klersy, C., Terracol, G., Talluri, J., Maugeri, R., Guido, D., Faliva, M.A., Solerte, B.S., Fioravanti, M., and Lukaski, H., et al. (2016). Whey protein, amino acids, and vitamin D supplementation with physical activity increases fat-free mass and strength, functionality, and quality of life and decreases inflammation in sarcopenic elderly. *The American journal of clinical nutrition* 103, 830-840. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.113357>.
- Roohani, N., Hurrell, R., Kelishadi, R., and Schulin, R. (2013). Zinc and its importance for human health: An integrative review. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences* 18, 144-157.
- Rosenbaum, K., Wang, J., Pierson, R.N., and Kotler, D.P. (2000). Time-dependent variation in weight and body composition in healthy adults. *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 24, 52-55. <https://doi.org/10.1177/014860710002400252>.
- Rosenberger, P.H., Ickovics, J.R., Epel, E., Nadler, E., Jokl, P., Fulkerson, J.P., Tillie, J.M., and Dhabhar, F.S. (2009). Surgical stress-induced immune cell redistribution profiles predict short-term and long-term postsurgical recovery. A prospective study. *The Journal of bone and joint surgery. American volume* 91, 2783-2794. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00989>.

Rosenthal, A.J., Sanders, K.M., McMurtry, C.T., Jacobs, M.A., Thompson, D.D., Gheorghiu, D., Little, K.L., and Adler, R.A. (1998). Is malnutrition overdiagnosed in older hospitalized patients? Association between the soluble interleukin-2 receptor and serum markers of malnutrition. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences* 53, M81-6.

Roth, H.P., and Kirchgessner, M. (1999). Diagnostik des Zinkmangels. *Zeitschrift für Gerontologie und Geriatrie* 32 Suppl 1, I55-63. <https://doi.org/10.1007/s003910050181>.

Salamon, A., Hepp, B., Mátrai, A., Biró, C., Agota, K., Fata, E., Lócsei, Z., and Toldy, E. (2014). A csípőtáji csonttörést szenvedett betegek D-vitamin-ellátottsága. *Orvosi hetilap* 155, 659-668. <https://doi.org/10.1556/OH.2014.29878>.

Santilli, V., Bernetti, A., Mangone, M., and Paoloni, M. (2014). Clinical definition of sarcopenia. *Clinical Cases in Mineral and Bone Metabolism* 11, 177-180.

Santomauro, F., Olimpí, N., Baggiani, L., Comodo, N., Mantero, S., and Bonaccorsi, G. (2011). Bioelectrical Impedance Vector Analysis and Mini Nutritional Assessment in elderly nursing home residents. *The journal of nutrition, health & aging* 15, 163-167. <https://doi.org/10.1007/s12603-010-0104-z>.

Sarikaya, D., Halil, M., Kuyumcu, M.E., Kilic, M.K., Yesil, Y., Kara, O., Ozturk, S., Gungor, E., Karabulut, E., and Balam Yavuz, B., et al. (2015). Mini nutritional assessment test long and short form are valid screening tools in Turkish older adults. *Archives of gerontology and geriatrics* 61, 56-60. <https://doi.org/10.1016/j.archger.2015.04.006>.

Schumpelick, V., Bleese, N., and Mommsen, U. (2010). *Kurzlehrbuch Chirurgie* (Stuttgart: Georg Thieme Verlag).

Serjeant, G., Galloway, R., and Gueri, M. (1970). ORAL ZINC SULPHATE IN SICKLE-CELL ULCERS. *The Lancet* 296, 891-893. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(70\)92067-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(70)92067-2).

Sharma, K., Mogensen, K.M., and Robinson, M.K. (2019). Pathophysiology of Critical Illness and Role of Nutrition. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 34, 12-22. <https://doi.org/10.1002/ncp.10232>.

Simpson, I.A., and Cushman, S.W. (1986). Hormonal regulation of mammalian glucose transport. *Annual review of biochemistry* 55, 1059-1089. <https://doi.org/10.1146/annurev.bi.55.070186.005211>.

Singh, M., and Das, R.R. (2013). Zinc for the common cold. *The Cochrane database of systematic reviews*, CD001364. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001364.pub4>.

Sprague, S., Petrisor, B., Scott, T., Devji, T., Phillips, M., Spurr, H., Bhandari, M., and Slobogean, G.P. (2016). What Is the Role of Vitamin D Supplementation in Acute Fracture Patients? A Systematic Review and Meta-Analysis of the Prevalence of Hypovitaminosis D and Supplementation Efficacy. *Journal of orthopaedic trauma* 30, 53-63. <https://doi.org/10.1097/BOT.0000000000000455>.

Stratton, R.J., Green, C.J., and Elia, M. (2003). Disease-related malnutrition: an evidence-based approach to treatment (Wallingford: CABI).

Sullivan, D.H., and Walls, R.C. (1995). The risk of life-threatening complications in a select population of geriatric patients: the impact of nutritional status. *Journal of the American College of Nutrition* 14, 29-36.

Tetreault, M.W., Wetters, N.G., Moric, M., Gross, C.E., and Della Valle, C.J. (2014). Is synovial C-reactive protein a useful marker for periprosthetic joint infection? *Clinical orthopaedics and related research* 472, 3997-4003. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3828-y>.

Thomas, M.K., Lloyd-Jones, D.M., Thadhani, R.I., Shaw, A.C., Deraska, D.J., Kitch, B.T., Vamvakas, E.C., Dick, I.M., Prince, R.L., and Finkelstein, J.S. (1998). Hypovitaminosis D in medical inpatients. *The New England journal of medicine* 338, 777-783. <https://doi.org/10.1056/NEJM199803193381201>.

Trampuz, A., Osmon, D.R., Hanssen, A.D., Steckelberg, J.M., and Patel, R. (2003). Molecular and antibiofilm approaches to prosthetic joint infection. *Clinical orthopaedics and related research*, 69-88. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000087324.60612.93>.

Trampuz, A., and Zimmerli, W. (2006). Diagnosis and treatment of infections associated with fracture-fixation devices. *Injury* 37 Suppl 2, S59-66. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2006.04.010>.

Tsagari, A., Toulis, K.A., Makras, P., Skagias, K., Galanos, A., and Lyritis, G. (2012). Performance of the mini nutritional assessment score in the detection of vitamin D status in an elderly Greek population. *Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme* 44, 896-899. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1314856>.

Tuerk, M.J., and Fazel, N. (2009). Zinc deficiency. *Current opinion in gastroenterology* 25, 136-143. <https://doi.org/10.1097/MOG.0b013e328321b395>.

van der Wielen, R.P., Löwik, M.R., van den Berg, H., Groot, L.C. de, Haller, J., Moreiras, O., and van Staveren, W.A. (1995). Serum vitamin D concentrations among elderly people in Europe. *Lancet* (London, England) 346, 207-210.

Vellas, B., Villars, H., Abellan, G., Soto, M.E., Rolland, Y., Guigoz, Y., Morley, J.E., Chumlea, W., Salva, A., and Rubenstein, L.Z., et al. (2006). Overview of the MNA--Its history and challenges. *The journal of nutrition, health & aging* 10, 456-63; discussion 463-5.

Vellas, B., Guigoz, Y., Garry, P.J., Nourhashemi, F., Bennahum, D., Lauque, S., and Albarede, J.-L. (1999). The mini nutritional assessment (MNA) and its use in grading the nutritional state of elderly patients. *Nutrition* 15, 116-122. [https://doi.org/10.1016/S0899-9007\(98\)00171-3](https://doi.org/10.1016/S0899-9007(98)00171-3).

Veronese, N., Stubbs, B., Punzi, L., Soysal, P., Incalzi, R.A., Saller, A., and Maggi, S. (2019). Effect of nutritional supplementations on physical performance and muscle strength parameters in older people:

A systematic review and meta-analysis. *Ageing research reviews* 51, 48-54. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2019.02.005>.

Vipul, P., Shuchi, C., Avinash, A., Manish, G., Sukriti, K., and Ved, P. (2017). Correlation of Serum Vitamin D Level with Mortality in Patients with Sepsis. *Indian Journal of Critical Care Medicine: Peer-reviewed, Official Publication of Indian Society of Critical Care Medicine* 21, 199-204. [https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM\\_192\\_16](https://doi.org/10.4103/ijccm.IJCCM_192_16).

Weaver, C.M., Alexander, D.D., Boushey, C.J., Dawson-Hughes, B., Lappe, J.M., LeBoff, M.S., Liu, S., Looker, A.C., Wallace, T.C., and Wang, D.D. (2016). Calcium plus vitamin D supplementation and risk of fractures: an updated meta-analysis from the National Osteoporosis Foundation. *Osteoporosis international: a journal established as result of cooperation between the European Foundation for Osteoporosis and the National Osteoporosis Foundation of the USA* 27, 367-376. <https://doi.org/10.1007/s00198-015-3386-5>.

Weigle, D.S., Sande, K.J., Iverius, P.-H., Monsen, E.R., and Brunzell, J.D. (1988). Weight loss leads to a marked decrease in nonresting energy expenditure in ambulatory human subjects. *Metabolism* 37, 930-936. [https://doi.org/10.1016/0026-0495\(88\)90149-7](https://doi.org/10.1016/0026-0495(88)90149-7).

Weissman, C., and Kemper, M. (1992). Assessing hypermetabolism and hypometabolism in the postoperative critically ill patient. *Chest* 102, 1566-1571. <https://doi.org/10.1378/chest.102.5.1566>.

Wellinghausen, N. (2001). Immunobiology of gestational zinc deficiency. *Br J Nutr* 85, S81. <https://doi.org/10.1049/BJN2000298>.

Wengler, A., Nimptsch, U., and Mansky, T. (2014). Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. *Deutsches Arzteblatt international* 111, 407-416. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2014.0407>.

White, J.V., Guenter, P., Jensen, G., Malone, A., and Schofield, M. (2012). Consensus statement: Academy of Nutrition and Dietetics and American Society for Parenteral and Enteral Nutrition: characteristics recommended for the identification and documentation of adult malnutrition (undernutrition). *JPEN. Journal of parenteral and enteral nutrition* 36, 275-283. <https://doi.org/10.1177/0148607112440285>.

Wuehler, S.E., Peerson, J.M., and Brown, K.H. (2005). Use of national food balance data to estimate the adequacy of zinc in national food supplies: methodology and regional estimates. *Public health nutrition* 8, 812-819.

Yeh, D.D., Johnson, E., Harrison, T., Kaafarani, H.M.A., Lee, J., Fagenholz, P., Saillant, N., Chang, Y., and Velmahos, G. (2018). Serum Levels of Albumin and Prealbumin Do Not Correlate with Nutrient Delivery in Surgical Intensive Care Unit Patients. *Nutrition in clinical practice: official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 33, 419-425. <https://doi.org/10.1002/ncp.10087>.

- Yi, P.H., Frank, R.M., Vann, E., Sonn, K.A., Moric, M., and Della Valle, C.J. (2015). Is potential malnutrition associated with septic failure and acute infection after revision total joint arthroplasty? *Clinical orthopaedics and related research* 473, 175-182. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3685-8>.
- Yoshiko, A., Yamauchi, K., Kato, T., Ishida, K., Koike, T., Oshida, Y., and Akima, H. (2018). Effects of post-fracture non-weight-bearing immobilization on muscle atrophy, intramuscular and intermuscular adipose tissues in the thigh and calf. *Skeletal radiology* 47, 1541-1549. <https://doi.org/10.1007/s00256-018-2985-6>.
- Zendehdel, A., and Arefi, M. (2019). Molecular evidence of role of vitamin D deficiency in various extraskeletal diseases. *Journal of cellular biochemistry*. <https://doi.org/10.1002/jcb.28185>.
- Zerwekh, J.E. (2008). Blood biomarkers of vitamin D status. *The American journal of clinical nutrition* 87, 1087S-91S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/87.4.1087S>.
- Zhang, Z., Pereira, S.L., Luo, M., and Matheson, E.M. (2017). Evaluation of Blood Biomarkers Associated with Risk of Malnutrition in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Nutrients* 9. <https://doi.org/10.3390/nu9080829>.
- Zimmerli, W. (2015). Orthopädische implantatassoziierte Infektionen: Update zur Antibiotikatherapie. *Der Orthopäde* 44, 961-966. <https://doi.org/10.1007/s00132-015-3184-y>.
- Zimmerli, W., Trampuz, A., and Ochsner, P.E. (2004). Prosthetic-joint infections. *The New England journal of medicine* 351, 1645-1654. <https://doi.org/10.1056/NEJMra040181>.

## 8 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen beteiligten Personen bedanken, die mich bei der Projektplanung sowie Durchführung und Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Zunächst möchte ich XXXXXX für die Überlassung des Themas und Unterstützung für das Promotionsvorhaben danken.

Mein besonderer Dank gilt XXXXXX für die enorme Unterstützung bei der Projektplanung, Durchführung der Studie und Begleitung der gesamten Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei meiner Frau und meinen Eltern bedanken, die mir das Promotionsvorhaben ermöglicht und mich tatkräftig über den gesamten Zeitraum unterstützt haben.