Aus der
Klinik für Kleintiere
der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blutserum bei Hunden mit postoperativen Wundheilungsstörungen

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Grades eines
Doctor medicinae veterinariae (Dr. med. vet.)
durch die Veterinärmedizinische Fakultät
der Universität Leipzig

eingereicht von
Andreas Knapp
aus Maulbronn

Leipzig, 2003

Mit Genehmigung der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig

Dekan: Prof. Dr. Gotthold Gäbel

Betreuer: Prof. Dr. Vera Grevel

Gutachter: Prof. Dr. habil. Monika Krüger, Institut für Bakteriologie und
Mykologie, Universität Leipzig

Prof. Dr. Manfred Kietzmann, Institut für Pharmakologie,
Toxikologie und Pharmazie, Tierärztliche Hochschule Hannover

Prof. Dr. Vera Grevel, Klinik für Kleintiere, Universität Leipzig

Tag der Verteidigung: 17.11.2003

Meinen Eltern und Marion

Inhaltsverzeichnis

INHALTSVERZEICHNIS	I
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	IV
1 EINLEITUNG	1
2 LITERATURÜBERSICHT	3
2.1 WUNDE UND WUNDHEILUNG	3
2.1.1 Morphologie und Biochemie der Wundheilung	3
2.1.1.1 Phase der unmittelbaren Wundfolgen	4
2.1.1.2 Katabole Phase	6
2.1.1.3 Proliferative Phase	8
2.1.1.4 Chronologie der Wundheilung	12
2.1.2 Formen der Wundheilung	12
2.1.3 Klinik der Wundheilung	13
2.1.4 Einflüsse auf die Wundheilung	14
2.1.5 Störungen der Wundheilung	14
2.1.5.1 Wundinfektion	14
2.1.5.2 Nahtdehiszenz	19
2.1.5.3 Serom	20
2.1.5.4 Wundhämatom	20
2.1.5.5 Weichteil- und Wundrandnekrose	20
2.2 C-REAKTIVES PROTEIN	21
2.2.1 Definition und Nomenklatur des C-reaktiven Proteins	22
2.2.2 Struktur des C-reaktiven Proteins	23
2.2.3 Synthese und Metabolismus des C-reaktiven Proteins	24
2.2.4 Biologische Wirkungen des C-reaktiven Proteins	25
2.2.5 Aufgaben des C-reaktiven Proteins	26
2.2.6 Nachweismethoden für das canine C-reaktive Protein	26
2.2.7 Bedeutung der Bestimmung der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum in der Humanmedizin	27
2.2.8 Untersuchungen zum Verhalten der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum oder Blutplasma von Hunden	30

3	TIERE, MATERIAL UND METHODEN	33
3.1	UNTERSUCHTE TIERE	33
3.1.1	Klinisch gesunde Hunde	33
3.1.2	Hunde im perioperativen Verlauf	33
	<i>3.1.2.1 Einfluss der zwischen Trauma und präoperativer Probenentnahme verstrichenen Zeit auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum</i>	33
	<i>3.1.2.2 Einfluss der Schwere der Traumatisierung auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum</i>	34
	<i>3.1.2.3 Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Abhängigkeit vom postoperativen Wundheilungsverlauf</i>	34
3.2	ERMITTLUNG DER PARAMETER	39
3.2.1	Bestimmung der Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins	39
	<i>3.2.1.1 Entnahme, Aufbereitung und Lagerung der Proben</i>	39
	<i>3.2.1.2 Nachweisverfahren</i>	39
3.2.2	Bestimmung der Leukozytenzahl im Blut	41
3.2.3	Ermittlung der Körpertemperatur	41
3.3	STATISTISCHE PRÜFUNG DER ERMITTELTEN DATEN	41
4	ERGEBNISSE	43
4.1	KLINISCH GESUNDE HUNDE	43
4.2	HUNDE IM PERIOPERATIVEN VERLAUF	43
4.2.1	Einfluss der zwischen Trauma und präoperativer Probenentnahme verstrichenen Zeit auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum	43
4.2.2	Einfluss der Schwere der Traumatisierung auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum	44
4.2.3	Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Abhängigkeit vom postoperativen Wundheilungsverlauf	44
	<i>4.2.3.1 Hunde mit komplikationsloser Wundheilung (Kontrollgruppe)</i>	45
	<i>4.2.3.2 Hunde mit Wundinfektion</i>	48
	<i>4.2.3.3 Hunde mit Nahtdehiszenz</i>	51
	<i>4.2.3.4 Hunde mit Serom</i>	53

	4.2.3.5 Hunde mit Hämatom	56
	4.2.3.6 Hunde mit passagerem Reizzustand	58
	4.2.3.7 Hund mit sonstiger postoperativer chirurgischer Komplikation	61
5	DISKUSSION	62
5.1	KLINISCH GESUNDE HUNDE	62
5.2	HUNDE IM PERIOPERATIVEN VERLAUF	62
5.2.1	Einfluss der zwischen Trauma und präoperativer Probenentnahme verstrichenen Zeit auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum	62
5.2.2	Einfluss der Schwere der Traumatisierung auf die prä- operative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum	63
5.2.3	Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Abhängigkeit vom postoperativen Wundheilungsverlauf	64
	5.2.3.1 Hunde mit komplikationsloser Wundheilung (Kontrollgruppe)	64
	5.2.3.2 Hunde mit Wundinfektion	67
	5.2.3.3 Hunde mit Nahtdehiszenz	70
	5.2.3.4 Hunde mit Serom	72
	5.2.3.5 Hunde mit Hämatom	73
	5.2.3.6 Hunde mit passagerem Reizzustand	74
	5.2.3.7 Hund mit sonstiger postoperativer chirurgischer Komplikation	75
5.3	GESAMTBETRACHTUNG DER UNTERSUCHUNGSERGEB- NISSE	76
6	ZUSAMMENFASSUNG	80
7	SUMMARY	82
8	LITERATURVERZEICHNIS	84

ANHANG

Abkürzungsverzeichnis

ANOVA	Varianzanalyse
APP	Akute Phase Proteine
APR	Akute Phase Reaktion
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C-reaktives Protein
d	Tag
EDTA	Äthylendiamintetraessigsäure
EGF	epidermal growth factor
ELISA	Enzymimmunoassay
FGF	fibroblast growth factor
h	Stunde
IL-1	Interleukin-1
IL-4	Interleukin-4
IL-6	Interleukin-6
IL-10	Interleukin-10
KT	Körpertemperatur
LDL	low density lipoprotein
LZ	Leukozytenzahl
n	Anzahl
p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PC	Phosphorylcholin
PDGF	platelet derived growth factor
postop.	postoperativ
präop.	präoperativ
Q 25 %	25 % Quartil
Q 75 %	75 % Quartil
r	Korrelationskoeffizient
sp.	Spezies
t	Zeitdauer
TGF- α	transforming growth factor α
TGF- β	transforming growth factor β
TNF	Tumor-Nekrose-Faktor
VLDL	very low density lipoprotein
Wo	Woche
$\tilde{x}$	Median

1. Einleitung

Die Fähigkeit des Organismus zur Wundheilung ist ein zentraler Faktor in der Chirurgie. Wundheilungsstörungen stellen Komplikationen dar, welche den Operationserfolg in Frage stellen können, unter Umständen zu einer nachhaltigen Beeinträchtigung von Gesundheit, körperlicher Integrität und Wohlbefinden des Patienten führen sowie häufig eine Verlängerung der Behandlungsdauer und einen Anstieg der Behandlungskosten bedingen. Die Inzidenz von Wundheilungsstörungen bei Hunden wurde von BRUNNBERG und Mitarbeitern (1997) mit 11,8 % angegeben. Hierbei war die Wundinfektion mit einem Anteil von 34,2 % die häufigste Komplikationsform, gefolgt von Serom- und Hämatombildung (31,3 %) sowie Nahtdehiszenz (24,1 %). Die übrigen im Rahmen dieser Studie dokumentierten Wundheilungsstörungen (Wundrandnekrose, Fadenreaktion, Narbenhernie, Caro luxurians, Peritonitis, Keloid und Fettgewebnekrose) waren lediglich mit einem Anteil von 10,4 % vertreten. Bei der Interpretation derartiger Komplikationsraten ist jedoch grundsätzlich Zurückhaltung geboten, da diese in der Regel retrospektiv ermittelt werden, häufig eine einheitliche Dokumentation fehlt und teilweise nur schwerwiegende Komplikationen erfasst werden. So zeigte sich bei einer von KUNDEL und Mitarbeitern (1999) durchgeführten humanmedizinischen Studie, dass die prospektiv ermittelte Häufigkeit von Wundheilungsstörungen viermal höher war als bei der retrospektiven Erfassung. Neben prophylaktischen und therapeutischen Maßnahmen stellt die Diagnostik von Wundheilungsstörungen eine wesentliche Komponente des Wundmanagements dar. Es gilt beispielsweise als unbestritten, dass das weitere Schicksal einer Wundinfektion entscheidend vom Zeitpunkt ihrer Erkennung abhängt (KNAPP 1985; WALECZEK und Mitarbeiter 1991). Die frühzeitige Erfassung von Wundheilungsstörungen anhand entsprechender klinischer Symptome ist problematisch (FÖRSTER 1985; BIRKENHAUER 1998). Dies gilt insbesondere für die klinisch uneinheitlich definierte Wundinfektion (FÖRSTER 1985; KNAPP 1988). Vor diesem Hintergrund besteht im humanmedizinischen Bereich zum einen das Bestreben eine standardisierte Nomenklatur und Klassifikation für die prospektive Erfassung von Frühkomplikationen zu entwickeln und zu etablieren (CLAUSS und Mitarbeiter 1999; KUNDEL und Mitarbeiter 1999). Zum anderen erfolgte in der Vergangenheit eine intensive Suche nach geeigneten Parametern und Verfahren zur objektiven Einschätzung der Wundheilungssituation. Die meisten dieser Parameter und Verfahren erwiesen sich entweder als wenig geeignet die klinische Beurteilung der Wundheilungssituation objektiv zu ergänzen oder erlangten aus anderen Gründen keine oder nur eine untergeordnete Bedeutung in der Routinediagnostik von Frühkomplikationen. Die Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blutserum jedoch erwies sich in zahlreichen humanmedizinischen Studien gegenüber anderen objektiven diagnostischen Verfahren und Parametern als überlegen (ABRI und Mitarbeiter 1988; DE ZWART und MÜLLER 1994; MEYER und Mitarbeiter 1995; BOURGUIGNAT und Mitarbeiter 1996; BIRKENHAUER 1998). Die serielle Bestimmung der CRP-Konzentration im Blutserum ist daher in der Humanmedizin integraler diagnostischer Bestandteil des postoperativen Wundmanagements.

Die Situation in der Kleintiermedizin bezüglich des postoperativen Wundmanagements und der Diagnostik von Komplikationen im Wundbereich ist mit derjenigen in der humanmedizinischen Traumatologie und Chirurgie vor einiger Zeit vergleichbar. So erfolgt die Einschätzung des Heilungsverlaufes einer Wunde in der Regel rein subjektiv anhand makroskopischer Merkmale. Zudem stehen weder einheitliche Kriterien zur klinischen Klassifikation des postoperativen Heilungsverlaufes einer Wunde zur Verfügung, noch sind geeignete Parameter zur Objektivierung der klinischen Beurteilung der Wundheilungssituation bekannt. Da die bisher durchgeführten Untersuchungen zum Verhalten der caninen CRP-Konzentration im Blutserum ähnliche Resultate wie vergleichbare humanmedizinische Studien erbrachten, ist entsprechendes auch im Zusammenhang mit postoperativen Wundheilungsstörungen zu vermuten. In Anbetracht des großen Stellenwertes der CRP-Konzentration im Blutserum bei der Diagnostik von postoperativen Wundheilungsstörungen in der Humanmedizin sowie in Anbetracht der hohen Inzidenz von Wundheilungsstörungen bei Hunden, erschien die Durchführung von Untersuchungen zum Verhalten der CRP-Konzentration im Blutserum bei Hunden mit postoperativen Wundheilungsstörungen sinnvoll und notwendig. Den eigenen Untersuchungen lagen folgende Ziele zu Grunde:

- Ermittlung des Vergleichsbereiches für die Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum bei klinisch gesunden Hunden
- Beurteilung des Einflusses der zwischen Trauma und präoperativer Probenentnahme verstrichenen Zeit auf die Höhe der präoperativen CRP-Konzentration im Blutserum
- Beurteilung des Einflusses der Schwere der Traumatisierung auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum
- Beurteilung des perioperativen Verlaufes der Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum bei komplikationsloser Wundheilung und bei postoperativen Wundheilungsstörungen
 - im Vergleich zur, anhand klinisch erfassbarer Symptome beurteilten, Heilung im Wundbereich sowie
 - in Bezug zum Verlauf der Parameter Körpertemperatur und Leukozytenzahl im Blut.

2. Literaturübersicht

2.1 Wunde und Wundheilung

Bei einer Wunde handelt es sich um eine morphologisch-funktionelle Störung einer Gewebeeinheit (OEHMICHEN 1990; SEDLARIK 1993b). Nach HATZ und Mitarbeitern (1993) umfasst der Begriff „Wunde“ sowohl eine Gewebedurchtrennung von äußerer Haut oder Schleimhaut als auch eine Gewebedurchtrennung von Organoberflächen. Hingegen erstreckt sich die Definition der Wunde nach KLOSS (1989), MUTSCHLER (1998) und KNAPP (1999a) lediglich auf die Unterbrechung des Gewebezusammenhangs an der Körperoberfläche. Alle Vorgänge, die zu einer RepARATION der Wunde beziehungsweise zur Wiederherstellung von Gewebekontinuität und Gewebefunktion führen, werden unter dem Begriff „Wundheilung“ zusammengefasst (OEHMICHEN 1990; SEDLARIK 1993a; ALTMAYER 1996; MUTSCHLER 1998). Bei der Wundheilung handelt es sich um einen mehrphasigen Vorgang (HATZ und Mitarbeiter 1993; SEDLARIK und AUDRING 1993; ALTMAYER 1996; COERPER und Mitarbeiter 1996; MUTSCHLER 1998). Der Organismus ist hierbei bestrebt, die ungeschützte Wunde möglichst schnell zu schließen, um einen allzu großen Verlust von lebenswichtigen Stoffen und Wärme zu vermeiden, das Austrocknen der Wundflächen zu verhindern und die Wunde vor exogenen Einflüssen zu schützen (OESTERN und TSCHERNE 1983; ALTMAYER 1996; EISELE 1999). Die im Zuge der Wundheilung ablaufenden Vorgänge münden letztlich in einen Defektverschluß durch vernarbendes Stützgewebe in Verbindung mit Epithelisierung (KLOSS 1989; IRVIN 1990). In der Literatur finden sich zahlreiche Bemühungen, die Wundheilungsvorgänge in verschiedene Phasen mit einem entsprechenden zeitlichen Bezug einzuteilen (OEHMICHEN 1990). Da es sich bei der Wundheilung jedoch um einen kontinuierlichen Prozess von sich einander überschneidenden Vorgängen handelt, können derartige Einteilungen nur ein grobes Schema darstellen (OEHMICHEN 1990; ALTMAYER 1996). Die Wundheilung ist also ein sehr komplexer, dynamischer und mehrphasiger Vorgang, der im weitesten Sinne als die Behebung eines Schadens durch vernarbendes Stützgewebe und Epithelisierung verstanden werden kann (WOKALEK 1987). Die meisten der nachfolgend dargestellten Sachverhalte beruhen auf Erkenntnissen der Grundlagenforschung beziehungsweise auf experimentellen oder klinischen Studien, die nicht an Hunden durchgeführt wurden. Sachverhalte, die auf Untersuchungen bei Hunden basieren, sind entsprechend kenntlich gemacht.

2.1.1 Morphologie und Biochemie der Wundheilung

Die Wundheilungsvorgänge lassen sich auf Grundlage morphologischer (LINDNER 1987; IRVIN 1990; OEHMICHEN 1990; KNAPP 1999b), biochemischer (EISELE 1999) oder auch klinischer (HATZ und Mitarbeiter 1993; KNAPP 1999c) Phänomene beziehungsweise Merkmale einteilen. In der Regel erfolgt, unter Einbeziehung wesentlicher biochemischer Phänomene, eine Einteilung in drei Phasen. Bezüglich Phasenbezeichnung und Phasenabgrenzung zeichnen sich die

Einteilungen der verschiedenen Autoren durch gewisse Variationen aus. Darüber hinaus beschränken sich die meisten Veröffentlichungen auf das mechanische Trauma des Weichteilmantels des Körpers, mit besonderer Bezugnahme zur Haut- und Bindegewebsheilung. Einwirkungen anderer Art sowie andere Lokalisationen finden entweder keine Berücksichtigung oder werden gesondert behandelt. Auch die nachfolgende Abhandlung beschränkt sich auf die Darstellung der komplikationslosen Abheilung aseptischer Wunden des Weichteilmantels des Körpers, wobei eine Unterteilung der Wundheilungsprozesse in die Phase der unmittelbaren Wundfolgen, die katabole Phase und die proliferative Phase erfolgt.

2.1.1.1 Phase der unmittelbaren Wundfolgen

Die Phase der unmittelbaren Wundfolgen (LINDNER 1987) wird auch als Phase der Ausbildung des Wundödems (KNAPP 1999b), als Phase der Fibrinverklebung (SCHMITT 1981), als exsudative Phase (ALTMAYER 1996) oder als Phase der Destruktion (OEHMICHEN 1990) bezeichnet. In dieser Wundheilungsphase sind insbesondere die nachfolgend dargestellten Phänomene von Bedeutung.

Blutung, Blutstillung und initialer Wundverschluss

Im Zuge der Wundsetzung erfolgt eine Kontinuitätsunterbrechung des Gewebes mit Durchtrennung von Blutgefäßen, sofortigem Einsetzen von Blutung und Ischämie des gefäßabhängigen Gewebes (LINDNER 1987; OEHMICHEN 1990; EISELE 1999). Die sich hieran anschließende Blutstillung erfolgt durch das koordinierte Zusammenspiel von verletztem Gewebe, Gefäßwand, Thrombozyten und Faktoren der Blutgerinnung (LINDNER 1987). Den Thrombozyten beziehungsweise den von Thrombozyten freigesetzten Faktoren wird eine Schlüsselrolle in dieser initialen Wundheilungsphase zugesprochen (IRVIN 1990; HOSGOOD 1995). An den Endothelien der verletzten Gefäße und dem subendothelialen Kollagen der Kapillaren erfolgt die Adhäsion und Aggregation von Thrombozyten (LINDNER 1987; ALTMAYER 1996; EISELE 1999). In Folge der Thrombozytenaggregation findet die Degranulation und Freisetzung von biogenen Aminen, Prostaglandinen, Hydrolasen, chemotaktischen Faktoren, Komplementfaktoren und anderen Substanzen statt, die unter anderem eine weitere Aggregation von Thrombozyten sowie eine Stimulation der Vasokonstriktion bedingen (HATZ und Mitarbeiter 1993; EISELE 1999). Im Anschluss an die Thrombozytenaggregation setzt, im Zuge der Freisetzung von Gerinnungsfaktoren, die Gerinnungskaskade ein (LINDNER 1987). Diese wird zum einen durch das lokal freigesetzte Gewebsthromboplastin (extrinsic system) und zum anderen durch die von Thrombozyten nach Kontakt an subendotheliales Kollagen freigesetzten Plättchenfaktoren (intrinsic system) ausgelöst (HATZ und Mitarbeiter 1993; MARKGRAF und Mitarbeiter 1996; EISELE 1999). Am Ende der Gerinnungskaskade kommt es zur Entstehung eines Fibrinnetzwerkes sowie im weiteren Verlauf zur Bildung eines Thrombus beziehungsweise Wundschorfes, der den weiteren Blutverlust verhindert und einen ersten Schutz vor exogenen Einflüssen bietet

(ALTMAYER 1996; MARKGRAF und Mitarbeiter 1996; EISELE 1999). Verschiedene endotheliale Faktoren halten Blutgerinnung und Thrombozytenaggregation in physiologischen Grenzen (HATZ und Mitarbeiter 1993). Bereits während der Thrombusbildung beginnt die Fibrinolyse, die zur Aufrechterhaltung von Homöostase und Entzündung beiträgt und Voraussetzung für das Fortschreiten der reparativen Zellproliferation ist (EISELE 1999). An der ersten Abdichtung der Wunde und dem ersten Schutz gegen Infektionen sind auch Fibronektin-Fibrin-Komplexe beteiligt (LINDNER 1987). Das im Wundheilungsverlauf insbesondere durch neutrophile Granulozyten und Makrophagen verstärkt gebildete Fibronektin zeichnet sich durch die Fähigkeit aus, mit Kollagen und Fibrin Bindungen einzugehen (OEHMICHEN 1990) und bildet zusammen mit anderen Bestandteilen an Zelloberflächen des Wundbereiches ein fibrilläres Netzwerk (BORNSTEIN und ASH 1977).

Degranulation von Mastzellen

Die Degranulation lokaler Mastzellen mit Freisetzung von Mediatoren und Modulatoren der posttraumatischen Entzündung und Wundheilung wird insbesondere durch Thrombozyten und Granulozyten stimuliert (OEHMICHEN 1990). Die Mastzelldegranulation erfolgt bereits wenige Minuten nach der Wundsetzung und ist während der initialen Phase der Wundheilung von großer Bedeutung (BERG und Mitarbeiter 1968; BERG und BONTE 1971). Bei den freigesetzten Substanzen handelt es sich unter anderem um Mucopolysaccharide, biogene Amine, proteolytische Enzyme und Proteinaseinhibitoren (ASBOE-HANSEN 1950; OEHMICHEN 1990).

Ausbildung eines Wundödems

Die im unmittelbaren Anschluss an die Wundsetzung stattfindenden Vorgänge sind in erster Linie im Bereich der terminalen Strombahn lokalisiert und durch Störungen der Mikrozirkulation charakterisiert (DI ROSA und Mitarbeiter 1971; LINDNER 1987). Unmittelbar nach Wundsetzung ist eine wenige Minuten anhaltende Vasokonstriktion zu beobachten, die nerval-reflektorisch sowie durch im Zuge der Gewebs- beziehungsweise Zellschädigung freigesetzte vasoaktive Substanzen bedingt ist (DI ROSA 1971; KLOSS 1989; IRVIN 1990; FLEISCHMANN und Mitarbeiter 1998). Hieran schließt sich eine Vasodilatation mit nachfolgender Stase an (DI ROSA 1971; KLOSS 1989; FLEISCHMANN und Mitarbeiter 1998). Diese resultiert aus der Freisetzung von Histamin, Serotonin und anderen Mediatoren aus Thrombozyten und Mastzellen (DI ROSA 1971; KNAPP 1999b). Sie stellt aber auch eine kompensatorische Reaktion auf die lokale Anreicherung von Laktat und Kohlendioxid in Verbindung mit einer lokalen Azidose dar (LINDNER 1987; OEHMICHEN 1990). Die parallel zur Vasodilatation stattfindende Steigerung der Kapillarpermeabilität ist insbesondere durch Kinine bedingt (DI ROSA 1971; IRVIN 1990). Aufgrund der sich ausbildenden Stase kommt es im weiteren Verlauf zur Verstärkung der lokalen Hypoxie mit Azidose, Anheftung von Thrombozyten, Granulozyten und Erythrozyten am Endothel mit Schädigung des Endothels und Freisetzung von Mediatoren sowie zum Übertritt von Plasma, Erythrozyten und Leukozyten (KLOSS 1989; IRVIN 1990). Aus diesen Prozessen

entwickelt sich letztlich ein entzündliches Wundödem (LINDNER 1987; OEHMICHEN 1990; KNAPP 1999b). Das Maximum der Ödembildung ist etwa zwei Stunden nach Einwirken der Noxe erreicht (KOPANIAK und Mitarbeiter 1980). Die ödematöse Durchtränkung des Gewebes fördert die Stase, bedingt eine Beschleunigung der lokalen Azidose, eine Verminderung von Nährstoffdiffusion und Sauerstoffversorgung aufgrund von Gefäßkompression sowie ein vermehrtes Austreten von chemotaktischen Faktoren und Enzymen. Sie verbessert aber auch die Migrationsbedingungen, leitet den Abbau von Matrix und Kollagen ein und ist hierdurch für das Einsetzen und die Steigerung der Zellproliferation und damit für die Ausbildung des Granulationsgewebes essentiell (KELLET 1965; SANYAL 1965; KNAPP 1999b).

Zellschädigung

Zell- und Gefäßoberflächen sowie Zellorganellen und -strukturen erfahren bei der Wundsetzung Veränderungen beziehungsweise Schädigungen (OJALA 1968). Diese bedingen, in Verbindung mit den metabolischen Veränderungen, eine Zunahme lysosomaler und anderer Enzyme im Wundgebiet (OEHMICHEN 1990). Hieraus resultieren Auflösungserscheinungen der Grundsubstanz und deren Interaktion zum Fasersystem, irreversible Schädigungen von Zellen und Matrix im Wundbereich und die Förderung des weiteren Katabolismus durch Abbauprodukte (LINDNER 1987). Von wesentlicher Bedeutung für die intrazelluläre und extrazelluläre Hydrolyse sind hierbei die Kathepsine (WEISS 1976), deren Aktivitätsoptimum im sauren pH-Bereich liegt und die bereits innerhalb zehn bis zwanzig Minuten nach der traumatischen Einwirkung im Wundbereich nachweisbar sind (HERNANDEZ-CUETO und Mitarbeiter 1987; LORENTE und Mitarbeiter 1987).

2.1.1.2 Katabole Phase

Dieser Abschnitt der Wundheilung wird auch Phase des extra- und intrazellulären Katabolismus (LINDNER 1987), resorptive Phase (ALTMAYER 1996) oder Phase der Reaktion hämatogener Zellen (OEHMICHEN 1990) genannt. In den von der Wundsetzung betroffenen Geweben kommt es zunächst zum Überwiegen des Katabolismus mit Invasion reaktiver hämatogener Zellen, zu erhöhten Konzentrationen von Mediatoren und lysosomalen Enzymen im Wundgebiet und zum hieraus resultierenden Abbau von Zell- und Matrixbestandteilen (LINDNER 1987). Diese Prozesse sind die Voraussetzung für die nachfolgende Steigerung des Anabolismus und die hierbei ablaufenden reparativen Vorgänge im Wundbereich (LINDNER 1987; OEHMICHEN 1990).

Emigration und Migration

Die Einwanderung neutrophiler Granulozyten über die Endothelbarriere in das geschädigte Areal wird unter anderem über Komplementfaktoren und Interleukin-1 (IL-1) sowie über die chemotaktisch wirksame pH-Wert-Änderung vermittelt (KELLET 1965; DI ROSA 1971;

TURNER 1973; CYBULSKY und Mitarbeiter 1986; VAN DER VALK und HERMAN 1987). Nach der Extravasation, die bereits 15 bis 30 Minuten nach der Wundsetzung stattfindet (LEDER und CRESPIEN 1964), unterliegen die meisten der in das Wundgebiet gelangten neutrophilen Granulozyten schnell der Lyse und Phagozytose (ROSS 1968; VAN DER VALK und HERMAN 1987). Hierbei kommt es zur Freisetzung von Hydrolasen und Lysozymen, welche die Auflösung von nekrotischem Gewebe bedingen (VAN DER VALK und HERMAN 1987). Die Bedeutung der neutrophilen Granulozyten im Anfangsstadium der Wundheilung liegt daher nicht in der Phagozytose, sondern in der Wirkung ihrer intrazellulären Bestandteile begründet (ROSS 1968). Die Granulozyten sind außerdem direkt oder indirekt an der Induktion von Vasodilatation, verstärkter Permeabilität und Ödembildung beteiligt (NACHMAN und Mitarbeiter 1972; OEHMICHEN 1990). Die Migration der Blutmonozyten und deren extravasale Transformation zu Makrophagen wird insbesondere durch die im Wundareal vorherrschende, chemotaktisch wirksame Azidose, durch Abbauprodukte von Fibronektin und Kollagen, durch Komplementfaktoren, Plättchenfaktoren, transforming growth factor β (TGF- β) und Immunkomplexe sowie durch das aus aktivierten T-Lymphozyten freigesetzte Gammainterferon vermittelt (ALLISON 1978 und 1984; HATZ und Mitarbeiter 1993). Die Migration von Makrophagen erfolgt parallel zu derjenigen von Granulozyten (HATZ und Mitarbeiter 1993). Bereits nach etwa 30 Minuten ist eine vermehrte Nachweisbarkeit von Makrophagen im Verhältnis zu Granulozyten gegeben (LEDER und CRESPIEN 1964). Fünf Tage nach einer Traumatisierung stellen Makrophagen die vorherrschende Zellart in der Wunde dar (IRVIN 1990). Die Aufgabe der, im Dienste der unspezifischen Abwehr stehenden, Makrophagen (VAN DER VALK und HERMAN 1987) besteht primär darin, nekrotisches Material zu phagozytieren und intrazellulär abzubauen (IRVIN 1990; OEHMICHEN 1990; ALTMAYER 1996; KNAPP 1999b). Darüber hinaus sezernieren Makrophagen auch degradierende Enzyme wie zum Beispiel Elastase, Kollagenase und Kathepsin (WERB und GORDON 1975a und 1975b; MÖRLAND und KAPLAN 1977; WERB und Mitarbeiter 1980; HATZ und Mitarbeiter 1993). Eine weitere wichtige Funktion aktivierter Makrophagen ist die Initiierung der Akute-Phase-Reaktion (APR) über die Freisetzung verschiedener Wachstumsfaktoren und Mediatoren (KUSHNER und MACKIEWICZ 1987; ANDUS und Mitarbeiter 1989; SCHALL 1991; HATZ und Mitarbeiter 1993; BAUMANN und GAULDIE 1994). Eine ausführliche Darstellung dieser APR folgt im Kapitel „C-reaktives Protein“ (Kapitel 2.2). Bei den von Makrophagen freigesetzten Mediatoren und Wachstumsfaktoren handelt es sich insbesondere um fibroblast growth factor (FGF), epidermal growth factor (EGF), platelet derived growth factor (PDGF), transforming growth factor α (TGF- α) und TGF- β sowie um IL-1 und Interleukin-6 (IL-6) (HAEGEMAN und Mitarbeiter 1986; GEIGER und Mitarbeiter 1988a; VAN DAMME und Mitarbeiter 1989; HATZ und Mitarbeiter 1993; BAUMANN und GAULDIE 1994). Hierbei stimuliert IL-1 die Lymphozyten- und Fibroblastenproliferation, Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) induziert das Einsprossen von Kapillaren und FGF stimuliert die Proliferation von Fibroblasten und wirkt mitogen auf Endothelzellen. EGF stimuliert die Proliferation und Migration von Keratinozyten und PDGF wirkt chemotaktisch sowie mitogen auf Fibroblasten. TGF- β besitzt eine ausgeprägte chemotaktische Wirkung auf Monozyten beziehungsweise Makrophagen und hemmt das

Wachstum von Fibroblasten, T- und B-Lymphozyten sowie Keratinozyten (POLVERINI und Mitarbeiter 1977; AUSTGULEN und Mitarbeiter 1987; HATZ und Mitarbeiter 1993). Makrophagen sind also nicht nur maßgeblich am Gewebsdébridement in der Wunde beteiligt, sondern fördern auch dessen Regeneration (OEHMICHEN 1990; HATZ und Mitarbeiter 1993).

Abbau von Grundsubstanz und Kollagen

Die hydrolytische Spaltung von Kollagen wird durch dessen Demaskierung von schützenden Proteoglykanen und Glykoproteinen sowie durch die hieraus resultierende Auflockerung der Kollagenstruktur ermöglicht (LINDNER 1987). Der Abbau des Kollagens erfolgt insbesondere durch Kollagenasen, die aus Granulozyten, Makrophagen, Mastzellen und Endothelzellen freigesetzt werden (DONOFF und Mitarbeiter 1971; ROBERTSON und Mitarbeiter 1972; REDDICK und Mitarbeiter 1974; WAHL und Mitarbeiter 1975; WERB und Mitarbeiter 1980) sowie durch den intrazellulären Abbau in Makrophagen und Fibroblasten (TEN CATE und FREEMAN 1974; MELCHER und CHAN 1981; SVOBODA und Mitarbeiter 1981).

2.1.1.3 Proliferative Phase

Die proliferative Phase der Wundheilung zeichnet sich durch einen ausgeprägten Wundheilungs-anabolismus aus (LINDNER 1987) und wird auch als Phase der Reaktion lokaler Zellen (OEHMICHEN 1990), als Phase der Bildung von Granulationsgewebe und der Differenzierung (KNAPP 1999b) sowie als proliferative und reparative beziehungsweise regenerative Phase (HATZ und Mitarbeiter 1993; ALTMAYER 1996; KNAPP 1999c) bezeichnet. In diesem Stadium der Wundheilung entwickelt sich eine ausgeprägte Aktivierung von ortsständigen, organspezifischen Zellen (beispielsweise Epidermiszellen und Astrozyten) und Mesenchymzellen (beispielsweise Mastzellen, Fibroblasten und Endothelzellen) in Form von Proliferation, Migration, Synthesesteigerung und Mediatoren-Freisetzung (OEHMICHEN 1990). Aufgrund der zunehmenden Verbesserung der Blut- und Sauerstoffversorgung im Wundgebiet erfolgt eine Normalisierung der primären und sekundären lokalen Azidose mit einer entsprechenden Reduktion der Aktivität verschiedener saurer Hydrolasen (LINDNER 1987). Diese Prozesse bedingen eine Abnahme der katabolen Prozesse im Bereich der Wunde bei gleichzeitiger Steigerung des Anabolismus, bis es schließlich zu einem Überwiegen des Anabolismus kommt (LINDNER 1987).

Fibroblasten

Bei den Fibroblasten handelt es sich um eingewanderte, transformierte, mesenchymale Blutmonozyten (BARNES und Mitarbeiter 1976). Fibroblasten können jedoch auch von lokal proliferierenden Mesenchymzellen abstammen (MAC DONALD 1959; GILLMAN und WRIGHT 1966; ROSS 1968; ROSS und Mitarbeiter 1970; OEHMICHEN 1973). Das erste Erscheinen von Fibroblasten nach Setzung einer Hautwunde wird mit 24 Stunden angegeben (ROSS und

BENDITT 1961; DE VITO 1965). Während in der Anfangsphase der Wundheilung noch Makrophagen vorherrschen, erscheinen nun zunehmend Fibroblasten (IRVIN 1990). Fibroblasten sind zur Migration (BAUM 1971; OEHMICHEN 1990), Proliferation (STEWART und Mitarbeiter 1979) und Transformation (GABBIANI und RYAN JAJON 1971; GABBIANI 1977; OEHMICHEN 1990) sowie zur Synthese von Proteoglykanen, Fibronectin und Kollagen (UITTO und Mitarbeiter 1989; OEHMICHEN 1990) befähigt. Die Aktivierung von Fibroblasten wird über Fibrin, Fibrinolyseprodukte, Wachstumsfaktoren, Thrombozyten und Makrophagen vermittelt (IRVIN 1990; OEHMICHEN 1990). Darüber hinaus stellt die Vermehrung von Gewebsflüssigkeit im Zuge der Wundödembildung einen spezifischen Reiz zur Transformation von Fibrozyten zu Fibroblasten dar, regt das Zellwachstum an und führt so schneller zur Bildung von Granulationsgewebe (HATZ und Mitarbeiter 1993). Wesentliche chemotaktische Faktoren der Fibroblasten sind insbesondere Kollagene (BAUM 1971) und von Kollagenen abstammende Peptide (insbesondere Fibronectin) (POSTLETHWAIT und Mitarbeiter 1978). Die Fibroblastenproliferation wird unter anderem durch Fibrin und Thrombin (POHL und Mitarbeiter 1979) sowie durch EGF und FGF (HATZ und Mitarbeiter 1993) induziert beziehungsweise stimuliert. Das Maximum der Fibroblastenproliferation wird mit 72 Stunden nach Wundsetzung angegeben (DE VITO 1965). Die aus der Transformation von Fibroblasten resultierenden Myofibroblasten (GABBIANI und RYAN JAJON 1971; GABBIANI 1977) dienen insbesondere der Wundkontraktion in der Endphase der Wundheilung (OEHMICHEN 1990). Am Ende des Wundheilungsprozesses, nach WILLIAMS (1970) am 84. Tag nach Wundsetzung, erfolgt eine Transformation der Fibroblasten in Fibrozyten (OEHMICHEN 1990). Die Synthese von Grundsubstanz (Proteoglykanen) kann bereits innerhalb weniger Stunden nach der Wundsetzung eine Erhöhung gegenüber dem unverletzten Gewebe aufweisen, erreicht zwischen dem fünften und elften Tag sein Maximum und normalisiert sich erst mit Abschluss der Wundheilung wieder (LINDNER 1962 und 1987). Bei der Wundheilung wird der Kollagentyp III, zusammen mit dem Kollagentyp IV, zuerst synthetisiert, ist bereits innerhalb von zwei bis drei Tagen nach Wundsetzung nachweisbar und stellt dann im weiteren Verlauf mehr als ein Drittel des Gesamtkollagens (BARNES und Mitarbeiter 1976; GAY und Mitarbeiter 1978; REMBERGER und HÜBNER 1979; KURKINEN und Mitarbeiter 1980; ANDUJAR und Mitarbeiter 1988). Zum Wundheilungsende hin kommt es zu einer Reduktion von Kollagentyp III zugunsten von Kollagentyp I (GAY und Mitarbeiter 1978; REMBERGER und HÜBNER 1979; KURKINEN und Mitarbeiter 1980). Zwei bis drei Monate nach Wundsetzung wird nur noch Kollagentyp I synthetisiert (BAILEY und Mitarbeiter 1975; BARNES und Mitarbeiter 1976; ANDUJAR und Mitarbeiter 1988). Das Narbenkollagen unterliegt im Zuge der Wundheilungsvorgänge einer mindestens drei bis sechs Monate dauernden Reifung (FORRESTER und Mitarbeiter 1970; IRVIN 1990). In deren Verlauf erfolgt unter anderem eine Ausrichtung der Kollagenfasern entsprechend der maximalen Zugspannung (FORRESTER und Mitarbeiter 1970; IRVIN 1990). Neben der Wundschließung ermöglichen Kollagene auch die Endothelproliferation sowie die Haftung und Migration des Epithels (SCHOR und Mitarbeiter 1979; WICHA und Mitarbeiter 1979).

Endothelzellen

Infolge der gesteigerten Syntheseleistung aller Zellsysteme mit der Anreicherung von Stoffwechselprodukten und einem vermehrten Sauerstoffbedarf im Wundbereich entwickelt sich ein erhöhter Perfusionsbedarf (OEHMICHEN 1990). In der anabolen Phase der Wundheilung kommt es daher zu einer Einsprossung von Kapillaren in das Wundfeld infolge Migration und mitotischer Teilung von Endothelzellen histiogener oder hämatogener Herkunft (LINDNER 1987; OEHMICHEN 1990). Durch die Kapillarisierung wird die Sauerstoffversorgung des zellreichen Wundgranulationsgewebes und dessen Ernährung garantiert und damit die Syntheseleistung im Rahmen der Reparation der Wunde gewährleistet (LINDNER 1987). Die Neovaskularisation wird durch Makrophagen, Fibroblasten, Thrombozyten, Epidermiszellen sowie Mastzellen induziert und über die angiogenetisch wirksamen Faktoren FGF, PDGF, EGF und TGF- α vermittelt (GOSPODAROWICZ und Mitarbeiter 1978; BANDA und Mitarbeiter 1985; TADA und REIDY 1987; SCHWEIGERER 1988; HATZ und Mitarbeiter 1993). Zusätzlich wird die Endothelproliferation dadurch induziert, dass die von Endothelzellen ständig produzierten Chalone (Inhibitoren) nicht mehr freigesetzt werden und hierdurch deren Hemmwirkung verloren geht (OEHMICHEN 1990). Eine Zunahme der Perfusion ist ab dem vierten Tag nach Wundsetzung festzustellen, bis schließlich um den neunten bis zwölften Tag die maximale Steigerung der Durchblutungsrate erreicht ist (AULICK und Mitarbeiter 1980).

Epithelzellen

Die Aktivierung epidermaler Zellen im Wundheilungsverlauf umfasst Migration, Proliferation und Differenzierung beziehungsweise Epidermisreifung (HATZ und Mitarbeiter 1993; FITCH und SWAIM 1995). Die epidermale Wundheilung ist hierbei von wesentlicher Bedeutung für Rekonstruktion und Remodellierung des Wundgranulationsgewebes (LINDNER 1987). Epithelzellen sind aufgrund ihres kontraktilen Apparates aktiv zur amöboiden Bewegung mittels Pseudopodien befähigt (KRAWCZYK 1971; GABBIANI und Mitarbeiter 1978; OEHMICHEN 1990; HATZ und Mitarbeiter 1993). Diese Migration ist pH-Wert abhängig; bei hohen pH-Werten kommt es zur Unbeweglichkeit der Epithelzellen (WICHA und Mitarbeiter 1979). Voraussetzung für die Migration der Epithelzellen ist eine gut durchblutete und befeuchtete Unterlage, die bei ungestörter Wundheilung durch das Granulationsgewebe gegeben ist (KNAPP 1999b). Wichtigstes Substrat für die Migration der Epithelzellen entlang einer Leitmatrix ist Fibronektin (WICHA und Mitarbeiter 1979; TAKASHIMA und GRINNELL 1984; CLARK 1988; WY SOCK und Mitarbeiter 1988; SCHEEL und Mitarbeiter 1991). Im Zuge der Migration von Epithelzellen erfolgt die Freisetzung von Kollagenasen (GRILLO und GROSS 1967) sowie die kontinuierliche Synthese von Basalmembrankollagen (STENN und Mitarbeiter 1979, WICHA und Mitarbeiter 1979). Die Migration von Epithelzellen kann in Abhängigkeit von Ausmaß und Beschaffenheit der Wunde bereits innerhalb weniger Stunden (DE VITO 1965; LINDNER 1987; FITCH und SWAIM 1995) aber auch erst mehrere Tagen (GILLMAN und Mitarbeiter 1953; BAUER und ARKEN 1989) nach Wundsetzung erfolgen. Durch Kontakthemmung erfolgt die Kontrolle der Migration

von Epithelzellen (BAUER und ARKEN 1989; IRVIN 1990). Die Migration wird von einer entsprechenden Erhöhung der Mitoseaktivität basaler Epidermiszellen begleitet (LINDNER 1987; KNAPP 1999b). Die Erhöhung der Mitoseaktivität und damit der Zellproliferation wird in der Epidermis nach einem Verlust von Epithel insbesondere durch den Wegfall von Chalonen induziert (BULLOUGH und LAURENCE 1960; IVERSEN 1961; BULLOUGH 1973; HATZ und Mitarbeiter 1993). Darüber hinaus wird die Proliferation von Epidermiszellen auch durch EGF (BROWN und Mitarbeiter 1989; HATZ und Mitarbeiter 1993), FGF (BUNTROCK und Mitarbeiter 1984; PHAN und Mitarbeiter 1987; HATZ und Mitarbeiter 1993), PDGF (HELDIN und Mitarbeiter 1979; ROSS und Mitarbeiter 1979; ANTONIADES und HUNKAPILLER 1983), Proteinase (SCHER 1987), Thrombin und Prothrombin (BUCHANAN und Mitarbeiter 1978) stimuliert. Epidermalzellen produzieren neben den Chalonen auch IL-1, FGF, TGF- α und TGF- β , vasoaktive Substanzen und Proteasen; besitzen also auch immun- und entzündungsmodulierende Eigenschaften (LUGER 1987; HATZ und Mitarbeiter 1993). Der Beginn der Proliferation epidermaler Basalzellen wird mit 12 bis 24 Stunden, das Proliferationsmaximum mit 24 bis 96 Stunden nach Wundsetzung angegeben (DE VITO 1965; CHRISTOPHERS und BRAUN-FALCO 1967; TODO 1968; HENNINGS und ELGJO 1970; ROBERTSON und HODGE 1972). Im weiteren Verlauf der epidermalen Wundheilung kommt es schließlich zur Keratinisierung der Epidermiszellen und zur Zunahme der Anzahl von Desmosomen mit einer entsprechenden Verankerung der Zellen untereinander (LINDNER 1987; HATZ und Mitarbeiter 1993). Die normale Epidermisschichtung und -struktur der Ausgangslage vor Wundsetzung wird oft erst nach längerer Zeit erreicht, epidermale Hautanhangsgebilde werden in der Wundnarbe nur unvollständig oder überhaupt nicht regeneriert (LINDNER 1987).

Mastzellen

Lokale Mastzellen sind insbesondere während der initialen Phase der Wundheilung von Bedeutung (SCHILLING 1976; OEHMICHEN 1990). Sie bedingen jedoch darüber hinaus auch eine Stimulierung von Fibroblasten zur Kollagenproduktion und eine Stimulierung der Mastzellproliferation über freigesetztes Histamin (SCHILLING 1976; OEHMICHEN 1990). Die in Wundnähe vermehrt auftretenden Mastzellen migrieren schließlich Richtung Granulationsgewebe (WICHMANN 1955; ARIZONO und Mitarbeiter 1987). Im Verlauf der Wundheilung kommt es innerhalb der ersten 24 Stunden nach Wundsetzung zu einer Abnahme der Mastzell-dichte im Wundbereich, auf die nach 48 Stunden eine Zunahme folgt, bis zwischen dem achten bis zehnten Tag das Maximum erreicht ist (WICHMAN 1955). Am 32. Tag schließlich ist eine Normalisierung der Mastzelldichte im Wundbereich zu beobachten (MILLER und WHITTING 1965).

Wundkontraktion

Die Wundheilung erfolgt unter anderem auch durch Wundkontraktion (DE VITO 1965). Diese läuft in drei sich einander überlagernden Phasen ab. Die erste Phase der Frühkontraktion erfolgt

bereits drei bis fünf Tage nach Wundsetzung durch Schrumpfung des Wundschorfes aufgrund des stattfindenden Wasserverlustes (KNAPP 1999e). Die sich hieran anschließende eigentliche Phase der Wundkontraktion ist auf die Kollagenbildung, aber auch auf die Kontraktionsfähigkeit der von Fibroblasten stammenden Myofibroblasten zurückzuführen (GABBIANI und Mitarbeiter 1976; IRVIN 1990). Die letzte Phase der Wundkontraktion ist schließlich durch eine Schrumpfung der Narbe bedingt, die auf einer Abnahme des Zell- und Gefäßreichtums, auf der Ausreifung kollagener Fasern und auf deren Ausrichtung entsprechend der maximalen Belastung beruht (KNAPP 1999e). Nach IRVIN (1990) sind 40 bis 80 % des Verschlusses von Hautwunden auf Wundkontraktion zurückzuführen.

2.1.1.4 Chronologie der Wundheilung

Aus der Grundlagenforschung zur Wundheilung resultiert eine Analyse des Wundheilungsablaufes von praktisch-klinischer Relevanz, da die genaue Kenntnis der diesen Vorgängen zu Grunde liegenden biochemischen und morphologischen Vorgänge sowie deren zeitliche Einordnung Voraussetzung für die klinische Einschätzung der Wundheilungssituation ist - insbesondere bezüglich der Festlegung, ob und in wie weit Störungen der normalen Wundheilungsvorgänge vorliegen (LINDNER 1987). Eine zusammenfassende, chronologische Übersicht über den Wundheilungsablauf ist in Tabelle 1 dargestellt.

2.1.2 Formen der Wundheilung

Klinisch wird überwiegend zwischen der primären und der sekundären Form der Wundheilung unterschieden. Die zu Grunde liegenden Heilungsprozesse unterscheiden sich hierbei jedoch nur hinsichtlich Dauer, Ausmaß und Endergebnis (KLOSS 1989; SEDLARIK und AUDRING 1993; KNAPP 1999d). Von einer Primärheilung spricht man, wenn die Wundränder zwanglos nebeneinander liegen und unter minimaler Bildung von neuem Gewebe komplikationslos miteinander verschmelzen (SCHMITT 1981; IRVIN 1990; FLEISCHMANN und Mitarbeiter 1998). Resultat der Primärheilung ist eine strichförmige, unscheinbare Narbe (FLEISCHMANN und Mitarbeiter 1998). Die sekundäre Wundheilung erfolgt bei breit klaffenden Wunden oder großen Gewebedefekten, deren Heilung längere Zeit in Anspruch nimmt und über Granulationsgewebsbildung, Wundkontraktion und Epithelisierung eine breite Narbe als Endergebnis liefert (SCHWEMMLE und LINDER 1995).

Tabelle 1: Chronologischer Ablauf der Wundheilung (in Anlehnung an LINDNER 1987)

Zeit nach Wundsetzung	Charakteristische Prozesse und Phänomene	Phase		
1 – 4 h	- Blutgerinnung - Fibrinbildung - Wundödem	Phase der unmittelbaren Wundfolgen		
4 – 12 h	- Neutrophile Granulozyten		Katabole Phase	
12 – 48 h	- Monozyten - Makrophagen - Fibroblasten - Angioblasten - Epithelregeneration			
2 – 4 d	- Fortschreitende Angiogenese - Granulation - Kollagensynthese			Proliferative Phase
4 – 7 d	- Kollagenreifung - Fortschreitende Epithelisierung			
7 – 14 d	- Verstärkung der bisherigen Prozesse			
14 – 21 d	- Abnahme der Zellhyperplasie - Narbenbildung			

Anmerkungen: h = Stunden; d = Tage

2.1.3 Klinik der Wundheilung

Die bei jeder Wunde vorhandene Entzündungsreaktion ist durch die klassischen Symptome Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa charakterisiert (SCHMITT 1981; KNAPP 1988; KLOSS 1989; HANSIS und ARENS 1999). Der sich im Zuge der Gerinnungsvorgänge bildende Wundschorf fungiert während der darunter ablaufenden Epithelisierung als natürlicher Verband und wird nach Bedeckung der Wundoberfläche durch Epidermis abgestoßen (LINDNER 1987). Bei einer Defektwunde kommt es im Verlaufe der Wundheilung zur Neubildung eines zell- und gefäßreichen Bindegewebes, welches als Granulationsgewebe bezeichnet wird und makroskopisch durch stecknadelkopf- bis erbsengroße, hellrote, leicht blutende sogenannte Fleischwärzchen am Wundgrund charakterisiert ist (KNAPP 1999e). Dieses Granulationsgewebe dient der Auffüllung des Gewebedefektes und stellt die Voraussetzung für die Epithelisierung dar (KNAPP 1999e). Nach Abschluss der Epithelisation kommt es zur Reifung des Narbenkollagens, in deren Verlauf die anfangs makroskopisch hypertroph gerötete und leicht erhabene Narbe flacher und blasser wird (FORRESTER und Mitarbeiter 1970; IRVIN 1990). Ein weiteres klinisches Symptom ist schließlich die Wundkontraktion, die insbesondere bei sekundär heilenden Wunden von großer Bedeutung ist, da hierdurch die notwendige Neubildung von Granulationsgewebe in erheblichem Maße reduziert wird (IRVIN 1990).

2.1.4 Einflüsse auf die Wundheilung

Die auf die Wundheilung einwirkenden Faktoren sind vielfältig und lassen sich nach SEDLARIK (1993c) in endogene und exogene Faktoren unterteilen. Wesentliche endogene Faktoren sind: Beschaffenheit von Wunde und Wundumgebung (Blutversorgung, Denervation, Hämatom oder Infektion), Ernährungsstatus (Mangel an Eiweiß, Vitaminen und Spurenelementen), Grunderkrankungen (beispielsweise Hypovolämie, Anämie, maligne Tumoren, Diabetes mellitus, Hyperadrenokortizismus, Ikterus, Urämie), vegetativ-nervöse Einflüsse (Schock), Alter (hohes Alter) und Immunstatus (immunologische Defizite) (COLIN und Mitarbeiter 1979; OESTERN und TSCHERNE 1983; HATZ und Mitarbeiter 1993; JORNS 1993; SEDLARIK 1993c). Als exogene Faktoren gelten: Operation (Operationstechnik und -dauer), Applikation von Pharmaka (Heparin, nicht-steroidale Antiphlogistika, Glucocorticoide, Zytostatika, Antibiotika, Antiseptika, Narkotika, Lokalanästhetika), Umgebungstemperatur (Hypothermie) und mechanische Belastungen (Druck, Bewegung, Sekundärtraumata) (SEITZ und Mitarbeiter 1978; HATZ und Mitarbeiter 1993; SEDLARIK 1993c; HALLERN und Mitarbeiter 1996; BEAL und Mitarbeiter 2000). In einer von BRUNNBERG und Mitarbeitern (1997) bei Hunden durchgeführten Studie waren bei akzidentiellen Wunden lokale Einflussfaktoren (insbesondere lokale Infektionen) mit 68,7 % die vorherrschende Ursache von Wundheilungsstörungen, während bei Operationswunden systemische Einflussfaktoren (insbesondere Begleiterkrankungen) mit 58,5 % dominierten. Als wesentlicher Einflussfaktor erwies sich hierbei auch die Erfahrung der Operateure, da erfahrene Chirurgen durch eine wesentlich geringere Komplikationsrate auffielen.

2.1.5 Störungen der Wundheilung

Als Wundheilungsstörungen werden alle Vorgänge im Wundgebiet bezeichnet, die den normalen Ablauf der Wundheilung ändern oder verzögern (KNAPP 1984). Wundheilungsstörungen werden von den meisten Autoren primär auf Grundlage des klinischen Erscheinungsbildes in Wundinfektion, Hämatom, Serom, Nahtdehiszenz und Wundnekrose eingeteilt (KLOSS 1989; TREVOR und Mitarbeiter 1992; WILDE und WILDE 1993; HALLERN und Mitarbeiter 1996; BRUNNBERG und Mitarbeiter 1997). Nach BRUNNBERG und Mitarbeitern (1997) ist die Entstehung von Wundheilungsstörungen bei Hunden meist polyfaktoriell bedingt.

2.1.5.1 Wundinfektion

Bedeutung

Die Wundinfektion stellt die gefürchtetste, folgeschwerste und häufigste Komplikationsform im Wundbereich dar (SCHWARZ 1981; FÖRSTER 1985; KLOSS 1989; BRUNNBERG und Mitarbeiter 1997; NEUMAIER und Mitarbeiter 2000). Das Infektionsgeschehen ist meist örtlich

begrenzt, kann sich aber auch systemisch bis zu einer lebensbedrohlichen Sepsis ausweiten (ABRI und Mitarbeiter 1988).

Pathophysiologie

Postoperative Infektionen sind stets das Produkt von örtlicher Wirtsschädigung und örtlicher Keiminokkulation (SCHMITT 1981; HANSIS und ARENS 1996). Faktoren, die an der Entstehung einer postoperativen Infektion beteiligt sein können, sind beispielsweise: Art, Anzahl, Pathogenität und Virulenz der Erreger, Alter und Milieu der Wunde, Ausmaß von Zirkulationsstörungen, Nekrosen und Verschmutzung, Vorhandensein von Fremdkörpern, Hämatomen oder Instabilitäten sowie allgemeine und lokale Abwehrlage (SCHMITT 1981; KLOSS 1989; KNAPP 1988). Die Infektionsentstehung ist ein polyfaktorielles Geschehen (FÖRSTER 1985; HANSIS und ARENS 1996; BRUNNBERG und Mitarbeiter 1997). Dabei werden nach HANSIS (1998) die meisten manifesten Infektionen nicht vorrangig durch die Keimbesiedlung sondern in erster Linie durch das Ausmaß der lokalen Wirtsschädigung verursacht.

Grundsätzlich ist zwischen einer Kontamination beziehungsweise Kolonisation und einer Wundinfektion zu unterscheiden (KLOSS 1989; KNAPP 1993a und 1993b; HANSIS und ARENS 1996; HANSIS und ARENS 1999). Als Kontamination wird nach HANSIS und ARENS (1999) die bakterielle Besiedlung einer Wunde bezeichnet. Diese Autoren gehen davon aus, dass die durch Keimvermehrung in der Wunde charakterisierte Kolonisation parallel zur Mobilisierung der humoralen und zellulären Abwehr erfolgt. Als drohende Infektion bezeichnen sie einen Zustand, bei dem noch keine übermäßige Keimvermehrung eingetreten ist, die Entscheidung, in welche Richtung sich das Verhältnis zwischen Mikroorganismen und Infektionsabwehr verschiebt, also noch aussteht. Jede Wunde vermag ein gewisses Maß an Keimbesiedlung und örtlichem Wirtsschaden zu kompensieren (SCHMITT 1981; HANSIS und ARENS 1996). Bei erhöhter Keimbesiedlung, -adhäsion und -vermehrung sowie geschwächter Immunabwehr kommt es jedoch zum Zusammenbruch der humoralen und zellulären Infektionsabwehr mit hemmungsloser Keimvermehrung und der Ausbildung einer manifesten Infektion (SCHMITT 1981; HANSIS und ARENS 1996). Ursache einer Infektion ist also nie die alleinige Keimeinschleppung sondern ein Ungleichgewicht zwischen Mikroorganismen und Abwehrmechanismen; die bakterielle Kontamination ist folglich noch lange nicht gleichbedeutend mit einer Infektion (DUNPHY und JACKSON 1962; KNAPP 1988; KLOSS 1989; HANSIS und ARENS 1999). Darüber hinaus ist nach HANSIS und ARENS (1999) die Unterscheidung zwischen „kontaminiert“ und „nicht-kontaminiert“ keine qualitative sondern eine quantitative. Demnach besagt ein negativer bakteriologischer Befund also lediglich, dass bei den entsprechenden Abnahme-, Transport- und Kulturbedingungen die Keimzahl unter der Nachweisgrenze lag. Die Anzahl der in die Wunde gelangten Mikroorganismen, bei deren Überschreiten eine Infektion eintritt (kritisches Inokulum), variiert in Abhängigkeit von der Mikroumgebung und wird durch prädisponierende Faktoren beeinflusst (SCHMITT 1981). Nach EAVENS (1991) ist erst bei Überschreitung der normalen Anzahl von 10^5 apathogenen Keimen pro Gramm Gewebe mit einer Kolonisation zu rechnen. Eine

komplikationslos abheilende Wunde ist also nicht zwangsläufig keimfrei, sondern zeichnet sich lediglich durch ein Gleichgewicht zwischen Abwehr und Mikroorganismen aus (EAVENS 1991). Bei humanmedizinischen Untersuchungen erwiesen sich akzidentielle Wunden in 84 % (HANSIS und ARENS 1996) beziehungsweise 96 % (KNAPP 1993a und b) der Fälle als bakteriell kontaminiert. Auch Wunden, die bei aseptischen Operationen im konventionellen Operationsraum gesetzt wurden, waren in 41 % (KNAPP und WELLER 1977) beziehungsweise 32 % (HANSIS und ARENS 1996) der Fälle bakteriell kontaminiert. Unter konventionellen Bedingungen stellt die mikrobielle Kontamination von Operationswunden also eher die Regel als die Ausnahme dar (KNAPP und HOLZ 1976). Sogar bei Einsatz einer Reinraumkabine (Laminar-Flow-Operationskabine) lag der Anteil bakteriologisch positiver intraoperativer Wundabstriche bei aseptischen Operationen noch zwischen 8,8 % (HANSIS und ARENS 1996) und 18 % (KNAPP und WELLER 1977). Eine weitere Gesetzmäßigkeit der Wundkeimbesiedlung besteht nach HANSIS und ARENS (1996) darin, dass entgegen der bisherigen Vorstellung nicht eine bestimmte vorgegebene Keimbesiedlung den Wundgrund und den weiteren Infektionsverlauf determiniert, sondern sich Keimbesiedlung und Wundgrund gegenseitig bedingen und der Wundgrund innerhalb gewisser Grenzen die Art des Keiminokulums zu determinieren vermag („jede Wunde bekommt den Keim, den sie verdient“). Darüber hinaus konnte auch nachgewiesen werden, dass ein Wechsel der Keimbesiedlung in Abhängigkeit von chirurgischen Therapien erfolgt und das initiale Keimspektrum in der Regel nicht mit dem Infektionskeim übereinstimmt (HÖNTZSCH und Mitarbeiter 1993; STRAUB 1994; HANSIS und ARENS 1996).

Mikrobiologie

Bissverletzungen bei Hunden zeichneten sich bei Untersuchungen von DAVIDSON (1998a und 1998b) durch eine große Bandbreite an Keimen aus, wobei der am häufigsten nachgewiesene Keim *Pasteurella multocida* war. Weitere Keime, die im Rahmen dieser Studie regelmäßig nachgewiesen wurden, waren: *Bacillus* sp., *Corynebacterium* sp., *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Streptococcus saprophyticus*, *Streptococcus intermedius*, *Escherichia coli*, *Moraxella* sp., *Neisseria* sp., *Pseudomonas* sp., *Actinomyces* sp., *Bacteroides* sp., *Fusobacterium* sp. und *Mycoplasma* sp.. Im Rahmen einer anderen, bei Hunden durchgeführten, Studie waren *Staphylococcus intermedius* und *Escherichia coli* die am häufigsten im Wundgebiet nachgewiesenen Keimarten (RICHTER und Mitarbeiter 1998). Bei den übrigen Keimen handelte es sich um *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter* sp., *Enterococcus faecalis*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pasteurella canis* und *Proteus mirabilis*.

Biochemie und Morphologie

Im Zuge einer Wundinfektion kommt es zu einer Verlängerung der inflammatorischen Phase, die sich klinisch in einer Verzögerung der Wundheilung niederschlägt (HATZ und Mitarbeiter 1993). Biochemisch zeichnen sich infizierte Wunden insbesondere durch gesteigerte Kollagenolyse sowie

durch eine Hemmung der Fibroblasten mit Störung der Kollagensynthese aus (BUCKNALL 1980). Hieraus resultieren ein verminderter Kollagengehalt in Wunde und Wundumgebung sowie eine Erweichung von Wundrändern und Geweben mit der Gefahr von Nahtdehiszenz und Wundruptur (IRVIN 1990). Histologisch zeichnen sich infizierte Wunden insbesondere durch zellreiche Infiltration, verringerte Anzahl proliferierender Fibroblasten, kapilläre Blutungen und allgemein unorganisiertes Gewebebild sowie durch das zu Grunde gehen von Leukozyten, unter dem Bild der Verfettung, mit hieraus resultierender Entstehung eines eitrigen Exsudates aus (BUCKNALL 1980).

Klinik, klinische Definition und Diagnostik

Eine lokal begrenzte Schwellung, Rötung und Überwärmung des Wundbereiches, das Auftreten von Schmerzen und Funktionsstörungen sowie das Vorliegen einer Lymphangitis oder Lymphadenitis sind Anzeichen einer Wundinfektion (SCHMITT 1981; FÖRSTER 1985; KNAPP 1988; HANSIS 1998; HANSIS und ARENS 1999). Die klassische Symptomatologie wird von HANSIS und ARENS (1999) bei Fehlen systemischer klinischer Infektionszeichen als drohende Infektion gewertet. Problematisch ist hierbei, dass die klassischen Entzündungserscheinungen initial bei jeder Wunde auftreten (HANSIS und ARENS 1999). Der Unterschied zwischen normaler postoperativer Reizung und echter bakterieller Entzündung ist daher oft klinisch kaum wahrnehmbar (FÖRSTER 1985). Aus diesem Grund ist nach HANSIS (1998) sowie HANSIS und ARENS (1999) weniger der aktuelle Zustand einer Wunde, sondern vielmehr der Verlauf der Wundheilung wesentlich. Diese Autoren gehen davon aus, dass bei täglichem Rückgang der Entzündungserscheinungen mutmaßlich keine Infektion vorliegt, ein unveränderter oder sich verschlechternder Lokalbefund jedoch ein Alarmzeichen einer sich anbahnenden Infektion ist.

Die Wundinfektion ist im klinischen Bereich uneinheitlich definiert, eine objektive Erfassung nicht in jedem Falle möglich (KNAPP und WELLER 1977; SCHWARZ 1981; KNAPP 1988). Es herrscht weitgehende Unklarheit darüber, ob beispielsweise das Auftreten eines Reizzustandes im Operationsbereich bereits als Wundinfektion zu werten ist, oder ob erst dann von einer Wundinfektion gesprochen werden kann, wenn es zur eitrigen Einschmelzung des Gewebes gekommen ist (KNAPP 1988). Trotz dieser Problematik lassen sich auf Grundlage der einschlägigen Literatur gewisse übereinstimmende Kriterien herausarbeiten. WILDE und WILDE (1993) gehen davon aus, dass jeder Nachweis pathogener Mikroorganismen in einer Operationswunde als Wundinfektion angesehen werden muss, auch wenn in zahlreichen Fällen die Phase der Kolonisation nicht überschritten wird. Nach Ansicht von SCHMITT und Mitarbeitern (1981) sowie HANSIS und ARENS (1996) jedoch, deutet der Nachweis pathogener Mikroorganismen in der Wunde zwar sicher auf eine Kontamination beziehungsweise Kolonisation der Wunde, nicht aber zwangsläufig auf eine manifeste Infektion hin. Die Anwesenheit von pathogenen Keimen ist also kein Beweis für eine Infektion, sondern lediglich ein Hinweis für das Vorliegen einer solchen (HANSIS und ARENS 1999), zumal auch sogenannte aseptische Operationswunden zu einem großen Teil bakteriell kontaminiert sind (KNAPP und HOLZ 1976; KNAPP 1988; HANSIS und ARENS 1996). Da jedoch umgekehrt der fehlende Keimnachweis

eine Infektion nicht ausschließt, muss bei Vorliegen anderer charakteristischer Merkmale trotz eines negativen bakteriologischen Befundes eine Wundinfektion angenommen werden (HANSIS 1998; HANSIS und ARENS 1999). Im Gegensatz zur Definition von WILDE und WILDE (1993) liegt nach KNAPP (1988) eine manifeste Wundinfektion nur dann vor, wenn entzündliche Wundheilungsstörungen entweder spontan zu einer Wiedereröffnung der Wunde führen oder eine solche notwendig machen und sich in der eröffneten Wunde Keime nachweisen lassen. FÖRSTER (1985) weist allerdings darauf hin, dass infizierte Wunden bei guter Abwehrlage ohne klinische Manifestierung der Infektion abheilen können.

Vor dem oben skizzierten Hintergrund erscheint es nachvollziehbar, dass nicht nur die Definition einer Wundinfektion, sondern auch die an die Diagnose Wundinfektion zu stellenden Anforderungen und Kriterien unterschiedlich gehandhabt werden. Alle Autoren stimmen jedoch darin überein, dass das makroskopische Auftreten von Eiter im Wundbereich ein sicheres diagnostisches Kriterium für das Vorliegen einer Wundinfektion ist (SCHWARZ 1981; VERKKALA und Mitarbeiter 1987; BOURGUIGNAT und Mitarbeiter 1996; HALLERN und Mitarbeiter 1996; BRUNNBERG und Mitarbeiter 1997). Während WILDE und WILDE (1993), HALLERN und Mitarbeiter (1996) sowie BRUNNBERG und Mitarbeiter (1997) das Auftreten von Eiter sogar dann als sicheres Zeichen einer bakteriellen Infektion werten, wenn es sich nur um eine Fadeneiterung oder die Entleerung weniger Tropfen aus einem Stichkanal handelt, erachtet SCHWARZ (1981) eine derartige minimale klinische Symptomatik noch nicht für erfassungswürdig im Sinne einer Wundinfektion. Verschiedene Autoren betrachten das Auftreten von Eiter auch dann als sicheren Wundinfektionsnachweis, wenn entsprechende bakteriologische Untersuchungen sich als negativ erweisen (SCHWARZ 1981; BOURGUIGNAT und Mitarbeiter 1996). Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass die überwiegende Zahl der Autoren das Vorliegen einer Wundinfektion dann als gegeben betrachten, wenn eine eindeutige klinische Konstellation im Sinne einer eitrigen Wundsekretion vorliegt (WALECZEK und Mitarbeiter 1991; WILDE und WILDE 1993; BOURGUIGNAT und Mitarbeiter 1996; HALLERN und Mitarbeiter 1996; BRUNNBERG und Mitarbeiter 1997) oder wenn sich, bei Vorliegen klinischer Anzeichen, die auf eine Infektion hindeuten können, ein zusätzlicher bakteriologischer Untersuchungsbefund als positiv erweist (SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; HANSIS 1998; HANSIS und ARENS 1999). In Anbetracht der Nachteile einer klinischen Beurteilung der Wundheilungssituation, die in deren Subjektivität und in deren Abhängigkeit von Erfahrung, Befangenheit und Sorgfalt begründet liegen (HANSIS und ARENS 1999), wurden in der Vergangenheit zahlreiche diagnostische Verfahren und Parameter im Hinblick auf ihre Fähigkeit untersucht, Wundheilungsvorgänge zu objektivieren und insbesondere Wundinfektionen frühzeitig zu diagnostizieren. Zu den zahlreichen in diesem Zusammenhang untersuchten und diskutierten Parametern gehören beispielsweise die Lysozym-Aktivität im Wundsekret (KNAPP und Mitarbeiter 1984; FÖRSTER 1985), die Procalcitonin-Konzentration im Blutserum (ROTHENBURGER und Mitarbeiter 1999), die IL-6-Aktivität im Blut (WIRTZ und Mitarbeiter 1998), die Hydroxyprolin-Konzentration in Serum und Urin (STRUCK 1987), der Fibronektin Gehalt im Wundsekret (KUTSCHNEW und Mitarbeiter 1991) und die Hauttemperaturdifferenz (WEISE und WELLER 1981). Die meisten dieser Parameter sowie die klassischen

Parameter innere Körpertemperatur, Leukozytenzahl im Blut und Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) erwiesen sich als ungeeignet zur Objektivierung der Wundheilungssituation oder erlangten nur eine untergeordnete Bedeutung in der klinischen Routinediagnostik von Frühkomplikationen. Ähnliches trifft auch für die bildgebenden Verfahren Sonographie (TROUT und Mitarbeiter 1994), Röntgendiagnostik (KLEMM 1989) und Leukozytenszintigraphie (WINKER und Mitarbeiter 1989) zu. Die Bestimmung der Konzentration des CRP im Blutserum erwies sich hingegen in zahlreichen humanmedizinischen Studien, die im Zusammenhang mit der Diagnostik postoperativer Wundheilungsstörungen durchgeführt wurden, gegenüber anderen objektiven diagnostischen Verfahren und Parametern als überlegen (ABRI und Mitarbeiter 1988; DE ZWART und MÜLLER 1994; MEYER und Mitarbeiter 1995; BOURGUIGNAT und Mitarbeiter 1996; BIRKENHAUER 1998). Aber auch bei diesen Untersuchungen weisen die Autoren wiederholt darauf hin, dass die CRP-Konzentration nicht alleine, sondern nur in der Summe der Informationsbausteine (insbesondere in Verbindung mit der klinischen Symptomatik) Entscheidungskriterium für einzuleitende Maßnahmen zu sein vermag (DE ZWART und MÜLLER 1994; MEYER und Mitarbeiter 1995; NEUMAIER und Mitarbeiter 1999) (näheres hierzu im Kapitel „C-reaktives Protein“ (Kapitel 2.2)).

Erscheinungsformen bakterieller Infektionen

In Abhängigkeit vom Erreger variiert das Erscheinungsbild einer Wundinfektion (SCHMITT 1981). Während das beherrschende Bild einer pyogenen Wundinfektion die Eiterung ist, zeichnet sich eine putride beziehungsweise jauchige Wundinfektion durch eine seröse, stark erythrozytenhaltige Exsudation mit nachfolgender fauliger Zersetzung des infiltrierten Gewebes und Entstehung eines missfarbenen, stinkenden, meist serösen und mit Nekrosen durchsetzten Wundsekrets aus (SCHMITT 1981). Anaerobe Wundinfektionen hingegen sind durch einen fäkalen, stinkenden Geruch von Sekreten und Geweben sowie durch Gasbildung und schwarze Verfärbung bluthaltiger Exsudate charakterisiert (HÖHE und BROCKMANN 1979).

2.1.5.2 Nahtdehiszenz

Bei dieser Wundheilungsstörung, die auch als Wunddehiszenz bezeichnet wird, handelt es sich um einen Zustand, bei dem Teile der Wundflächen trotz vorhandener Adaptationsnähte nicht miteinander verkleben und bindegewebig verbunden werden, sondern infolge von Spannungszuständen im Gewebe voneinander zurückweichen (SCHMITT 1981; TREVOR und Mitarbeiter 1992; WILDE und WILDE 1993; HALLERN und Mitarbeiter 1996). Eine totale Wunddehiszenz wird auch als Wundruptur bezeichnet (WILDE und WILDE 1993; HALLERN und Mitarbeiter 1996). SCHMITT (1981) macht im Zusammenhang mit Wunddehiszenzen nach Laparotomien beim Menschen darauf aufmerksam, dass es sich hierbei häufig auch um eine aseptische Wundheilungsstörung handeln kann, die nichts mit einer Infektion zu tun hat und seltener auch an anderen Körperregionen zu beobachten ist. Nach SCHMITT (1981) ist diese, auf

ein vorzeitiges Abklingen der Entzündungsvorgänge und mangelhafte Fibrinverklebung zurückzuführende Wundheilungsstörung, klinisch durch auseinandergewichene, reaktionslose Wundflächen ohne Anzeichen von Fibrinniederschlägen, Granulationen und Blutungen charakterisiert.

2.1.5.3 Serom

Bei einem Serom handelt es sich um eine Ansammlung von serösem Exsudat in einem Wundhohlraum (WILDE und WILDE 1993). Das seröse Exsudat ist Gewebsflüssigkeit, die sich in der Regel als fibrinogenarme, wenig zur Gerinnung neigende, häufig mit Blut vermischte, teilweise auch klar-gelbliche Flüssigkeit präsentiert (SCHMITT 1981). Serome entstehen durch Reizzustände im Wundgebiet, ausgelöst beispielsweise durch Massenligaturen, Koagulationsnekrosen, Fremdkörper, Fettgewebsnekrosen und Spannungszustände im Gewebe (WILDE und WILDE 1993; HALLERN und Mitarbeiter 1996). Serome verzögern nicht nur die Wundheilung, sondern erhöhen auch die Gefahr einer späteren Wundinfektion durch das für die Keimvermehrung günstige Milieu (KNAPP 1993a und b).

2.1.5.4 Wundhämatom

Ein Wundhämatom ist eine Blutansammlung im Wundspalt, die auf mangelhafte Blutstillung der ins Wundgebiet einmündenden Gefäße, Hemmung der Blutgerinnung oder postoperativ auftretende Blutdrucksteigerung zurückzuführen ist (WILDE und WILDE 1993; HALLERN und Mitarbeiter 1996). Ein Wundhämatom stellt einen potentiellen Infektionsherd dar (KNAPP 1993a und 1993b). Gefürchtet ist außerdem die hämatombedingte Hautlappennekrose, die nach Untersuchungen von MULLIKEN und HEALEY (1979) nicht allein durch die Blockierung der Hautdurchblutung, aufgrund eines hämatombedingten inneren Druckes, sondern in weit stärkerem Maße durch einen von bakterieller Kontamination unabhängigen, toxischen Effekt bedingt ist.

2.1.5.5 Weichteil- und Wundrandnekrose

Die Wundrandnekrose entsteht in Folge einer Störung oder Unterbrechung der Ernährung eines bestimmten Wundrandbereiches, die aus der Verletzung oder Stauung nutritiver Gefäße resultiert (WILDE und WILDE 1993). Die Wundrandnekrose fällt in den ersten Tagen der Wundheilung als blasse oder zyanotische kühle Hautpartie auf, die sich allmählich braun verfärbt und nach außen hin trocken und lederartig imponiert (HALLERN und Mitarbeiter 1996). Mit dem gegenüberliegenden Wundrand kommt es zwar anfänglich zu einer Verklebung, aber bereits nach drei bis vier Tagen löst sich diese wieder und eine Dehiszenz des Wundabschnittes resultiert (HALLERN und Mitarbeiter 1996). Nekrosen im Wundbereich, auch solche die sich in tieferen Wundbereichen vollziehen, sind gemäß WILDE und WILDE (1993) am anfälligsten gegenüber Wundinfektionen.

2.2 C-reaktives Protein

Im Anschluss an eine Wundsetzung, Gewebetraumatisierung oder Infektion wird eine unspezifische und komplexe Reaktion ausgelöst, die sich lokal als Entzündung sowie systemisch in einer Mobilisierung des gesamten Organismus mit Veränderungen metabolischer, endokrino-logischer, neurologischer und immunologischer Funktionen niederschlägt (ABERNETHY und AVERY 1941; DINARELLO 1984; KUSHNER und MACKIEWICZ 1987; ANDUS und Mitarbeiter 1989; BAUMANN und GAULDIE 1994). Die hierbei initiierte unmittelbare Abfolge von Reaktionen wird in ihrer Gesamtheit als Akute-Phase-Reaktion (APR) bezeichnet (ABERNETHY und AVERY 1941; KUSHNER 1982; KUSHNER und MACKIEWICZ 1987; BAUMANN und GAULDIE 1994; BREWSTER und Mitarbeiter 1994). Sie kommt bei allen homoiothermen Tieren vor (PEPYS und BALTZ 1983). Die APR wird durch Stimuli induziert, die als gemeinsames Merkmal die Schädigung oder den Untergang von Zellen und Geweben aufweisen (PEPYS und BALTZ 1983). Über die Freisetzung von Mediatoren im Zuge von Mastzelldegranulation und aggregationsbedingter Thrombozytenaktivierung, über die im geschädigten Areal vorherrschende Azidose sowie über die direkte Einwirkung bakterieller Substanzen wird die Aktivierung von Makrophagen vermittelt (BAUMANN und GAULDIE 1994). Die Initiierung der APR und die Einleitung der weiteren Abfolge von lokalen und systemischen Reaktionen erfolgt über zahlreiche, von aktivierten Makrophagen freigesetzte Mediatoren (DINARELLO 1984; SCHALL 1991; BAUMANN und GAULDIE 1994). Die lokale Komponente einer APR umfasst verschiedene entzündliche Phänomene (ANDUS und Mitarbeiter 1989). Die von aktivierten Makrophagen freigesetzten Mediatoren IL-1 und TNF wirken hierbei auf Fibroblasten und Endothelzellen und lösen weitere zelluläre und zytokine Kaskaden aus, die schließlich in der Ausbildung eines entzündlichen Gewebsödemes münden (ANDUS und Mitarbeiter 1989; SCHALL 1991; ROT 1992; WILLIAMS und HELLEWELL 1992; BAUMANN und GAULDIE 1994). Eine ausführliche Darstellung dieser lokalen Prozesse erfolgte bereits im Kapitel „Wunde und Wundheilung“ (Kapitel 2.1). Das Spektrum der systemischen Reaktionen beinhaltet insbesondere die Veränderung des Temperatursollwertes im Hypothalamus durch IL-1, TNF und IL-6 (DINARELLO und Mitarbeiter 1988 und 1991; BAUMANN und GAULDIE 1994), die Steigerung der Produktion des adrenocorticotrophen Hormons (ACTH) in der Hypophyse durch IL-1 und IL-6 (BESEDOVSKY und Mitarbeiter 1986; NAITOH und Mitarbeiter 1988; BAUMANN und GAULDIE 1994) sowie die Veränderung von Metabolismus und Gen-Regulation der Leber insbesondere durch IL-1 und IL-6 (BAUMANN und GAULDIE 1994). Hierbei wird das vorwiegend von Makrophagen freigesetzte IL-6 als Hauptauslöser einer APR und als wichtigstes Zytokin zur Induzierung der Synthese von Akute-Phase-Proteinen (APP) angesehen, da es die meisten APP-Gene reguliert (CASTELL und Mitarbeiter 1989; ANDUS und Mitarbeiter 1989; WORTEL und Mitarbeiter 1993; ZHANG und Mitarbeiter 1995; HARRISON und Mitarbeiter 1996). IL-1 und TNF regulieren hingegen nur eine Untergruppe der APP (ANDUS und Mitarbeiter 1987; GAULDIE und Mitarbeiter 1987; GEIGER und Mitarbeiter 1988a und 1988b; RAMADORI und Mitarbeiter 1988). Die im Zuge einer APR ablaufenden Reaktionen manifestieren sich schließlich als Fieber, Schmerz, Leukozytose, Erhöhung der

Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) sowie als Konzentrationsveränderung von APP (SIPE und Mitarbeiter 1979; SELINGER und Mitarbeiter 1980; KUSHNER 1982; DINARELLO 1984; ANDUS und Mitarbeiter 1989).

Charakteristische Konzentrationsveränderungen verschiedener Plasmaproteine sind das primäre Merkmal der APR (CROCKSON und Mitarbeiter 1966; ARONSEN und Mitarbeiter 1972; GANROT 1974; KUSHNER 1982; PEPYS und BALTZ 1983). Die APP werden nach KUSHNER (1982) als Plasmaproteine definiert, die nach Einwirkung einer Gewebeschädigung innerhalb von sieben Tagen einen Konzentrationsanstieg um mindestens 25 % aufweisen. Es sind über 30 verschiedene APP bekannt (HÖFFLER und SHAH 1997). Die Grundzüge der hepatischen APR und der qualitativen und quantitativen APP-Antwort sind spezieübergreifend in hohem Maße ähnlich, weisen aber dennoch Differenzen auf (ARONSEN und Mitarbeiter 1972; GANROT 1974; KUSHNER 1982; PEPYS und BALTZ 1983; BAUMANN und GAULDIE 1994). In verschiedenen Studien wurden zahlreiche, der beim Menschen bekannten, APP daraufhin untersucht, ob die entsprechenden caninen APP analog zum Menschen im Sinne einer APR reagieren. Hierbei konnte nachgewiesen werden, dass bei Hunden α_2 -Makroglobulin, α_1 -Antichymotrypsin, α_1 -Proteinase-Inhibitor, α_1 -Antitrypsin und α_2 -Proteinase-Inhibitor keinen Konzentrationsanstieg bei Einwirkung eines, die APR induzierenden, Stimulus zeigen (GANROT 1973; CONNER und Mitarbeiter 1988a und 1988b). Diese Substanzen stellen also beim Hund, im Gegensatz zum Menschen, keine Produkte einer APR dar (CONNER und Mitarbeiter 1988a und 1988b). Ein Anstieg der Konzentrationen in Blutserum konnte beim Hund unter anderem für Haptoglobin, Ceruloplasmin, Fibrinogen und CRP nachgewiesen werden (GANROT 1973; CONNER und Mitarbeiter 1988a und 1988b; CONCANNON und Mitarbeiter 1996). Das bei Hunden am schnellsten reagierende APP ist nach CONNER und Mitarbeitern (1988b) das CRP.

Bei Fortfall der stimulierenden Faktoren ist nach BAUMANN und GAULDIE (1994) ein Nachlassen der APR über einen Zeitraum von 24 bis 48 Stunden bis zur Wiederherstellung der normalen Funktion des Organismus innerhalb weniger Tage zu beobachten, während bei Persistieren der Stimulation oder bei Störungen der normalen Kontrollmechanismen eine Verlangsamung dieses Prozesses oder der Übergang in die Chronizität resultiert. Als potente Regulatoren der APR konnten insbesondere Antagonisten zu IL-1 („IL-1 receptor antagonist“) und TNF („soluble TNF receptor“) und die inhibitorisch wirkenden Zytokine Interleukin-4 (IL-4) und Interleukin-10 (IL-10) identifiziert werden (COLOTTA und Mitarbeiter 1992; DE WALL MALEFYT und Mitarbeiter 1992; HOWARD und O'GARRA 1992; MANGAN und Mitarbeiter 1992; BAUMANN und GAULDIE 1994). Dennoch liegt, aufgrund der kurzen Halbwertszeit der an der APR beteiligten Zytokine, die Vermutung nahe, dass die Beendigung der APR in erster Linie durch den Fortfall der initiierenden Ereignisse erfolgt (BAUMANN und GAULDIE 1994).

2.2.1 Definition und Nomenklatur des C-reaktiven Proteins

Das erste der APP (PEPYS und BALTZ 1983) wurde von TILLET und FRANCIS (1930) als ein Phänomen beschrieben, welches bei an Pneumonie erkrankten Menschen beobachtet wurde und

auf der Präzipitation einer von Pneumokokken gewonnenen Fraktion C mit dem Serum dieser Patienten beruht. Die von ABERNETHY und AVERY (1941) geprägte Bezeichnung „C-reaktives Protein“ beruht auf der kalzium-abhängigen Reaktivität mit diesem C-Polysaccharid, welche dem von TILLET und FRANCIS (1930) beobachteten Phänomen zu Grunde liegt. Proteine, die von den Seren anderer Spezies auf Basis derselben Reaktivität isoliert werden können, erhalten ebenfalls die Bezeichnung CRP (ABERNETHY und AVERY 1941; PEPYS und Mitarbeiter 1978; PEPYS und BALTZ 1983). Diese sind dem humanen CRP bezüglich molekularer Erscheinung, Zusammensetzung der Untereinheiten und Aminosäuren-Sequenz ähnlich (OLIVEIRA und Mitarbeiter 1980; BALTZ und Mitarbeiter 1982; DE BEER und Mitarbeiter 1982; PEPYS und Mitarbeiter 1982; PEPYS und BALTZ 1983). Eine dem humanen CRP analoge Serumfraktion im Blutserum von Hunden wurde erstmals von GOTSCHLICH (1962) sowie DILLMAN und Mitarbeitern (1966) nachgewiesen. Erste Isolierungen des caninen CRP erfolgten durch RILEY und COLEMAN (1970) sowie RILEY und ZONTINE (1972). Die erste genaue biochemische Charakterisierung des caninen CRP wurde schließlich von CASPI und Mitarbeitern (1984) durchgeführt. Das CRP gehört einer phylogenetisch alten Familie von Proteinen an (OSMAND und Mitarbeiter 1977) und kommt sowohl bei Vertebraten (RILEY und COLEMAN 1970; PEPYS und Mitarbeiter 1978; OLIVEIRA und Mitarbeiter 1980; TAKIGUCHI und Mitarbeiter 1990; FUNKE und Mitarbeiter 1997) als auch bei Avertebraten (ROBEY und LIU 1981; ROBEY und Mitarbeiter 1983; SZALAI und Mitarbeiter 1995) vor.

2.2.2 Struktur des C-reaktiven Proteins

Die Struktur des CRP-Moleküls ist durch eine planare, pentagonale Anordnung charakterisiert, weshalb dieses Protein der Familie der Pentaxine oder Pentraxine zugeordnet wird (OSMAND und Mitarbeiter 1977; PEPYS und BALTZ 1983). Das canine CRP zeichnet sich durch eine ausgeprägte Ähnlichkeit zum CRP von Mensch, Affe und Kaninchen aus (CASPI und Mitarbeiter 1984). Sowohl das humane als auch das canine CRP besteht aus fünf Untereinheiten (CASPI und Mitarbeiter 1984; FUJISE und Mitarbeiter 1992). Die Anzahl der Aminosäuren einer Untereinheit des humanen CRP beträgt 187 (OLIVEIRA und Mitarbeiter 1977 und 1979) beziehungsweise 206 (LEI und Mitarbeiter 1985; MULLENIX und MORTENSEN 1994). Deren Sequenz ist denen anderer Spezies ähnlich, dennoch bestehen zum Teil deutliche Unterschiede (SYIN und Mitarbeiter 1986; OHNISHI und Mitarbeiter 1988; DOWTON und HOLDEN 1991; RASSOULI und Mitarbeiter 1992; RUBIO und Mitarbeiter 1993). Die Angaben bezüglich des Molekulargewichtes des gesamten caninen CRP-Moleküls liegen zwischen 100.000 Dalton (CASPI und Mitarbeiter 1984) und 157.000 Dalton (YAMAMOTO und Mitarbeiter 1992).

2.2.3 Synthese und Metabolismus des C-reaktiven Proteins

Die Synthese des CRP erfolgt hauptsächlich in Hepatozyten (HURLIMANN und Mitarbeiter 1966; KUSHNER und FELDMANN 1978; DONG und WRIGHT 1996), in geringem Umfang aber auch extrahepatisch in Lymphozyten, Monozyten und Alveolarmakrophagen (KUTA und BAUM 1986; MURPHY und Mitarbeiter 1991; EGENHOFER und Mitarbeiter 1993; KOLB-BACHOFEN und Mitarbeiter 1995; DONG und WRIGHT 1996). Im Anschluss an die Einwirkung eines Stimulus erfolgt eine Steigerung der hepatischen CRP-Synthese (KUSHNER und FELDMANN 1978; PEPYS und BALTZ 1983). Die Konzentrationserhöhungen von APP im Serum sind hierbei überwiegend auf deren Neusynthese und weniger auf der Freisetzung präformierter APP zurückzuführen (PEPYS und BALTZ 1983). Bei Hunden konnte nach chirurgischen Eingriffen bereits vier Stunden postoperativ ein Anstieg der CRP-Konzentrationen im Serum nachgewiesen werden (CASPI und Mitarbeiter 1984). Im Verlaufe eines entzündlichen Geschehens kann die CRP-Konzentration bis auf das 2000-fache des Normalwertes ansteigen (STEEL und WHITEHEAD 1994). IL-6 wird als das wichtigste Zytokin zur Induzierung der CRP-Synthese angesehen (ANDUS und Mitarbeiter 1989; SMITH und McDONALD 1992; YAMASHITA und Mitarbeiter 1994; ZHANG und Mitarbeiter 1995; HARRISON und Mitarbeiter 1996). Diese vorrangige Bedeutung von IL-6 für die CRP-Synthese konnte von HARRISON und Mitarbeitern (1996) auch bei Hunden belegt werden. Die durch IL-6 induzierte CRP-Synthesesteigerung wird durch Glucocorticoide verstärkt, wobei deren Wirkung von Applikationsdauer und -zeitpunkt abhängt (ANDUS und Mitarbeiter 1989; STEEL und WHITEHEAD 1991; SMITH und McDONALD 1992; ZHANG und Mitarbeiter 1995; BÜRGER und Mitarbeiter 1998). Im Rahmen experimenteller Untersuchungen an, mit *Bordetella bronchioseptica* infizierten, Hunden konnte jedoch nachgewiesen werden, dass Prednisolongaben keinen Einfluss auf die CRP-Konzentration im Serum haben (YAMAMOTO und Mitarbeiter 1994a). Auch verschiedene andere Autoren schließen eine Beeinflussung der CRP-Synthese durch antiinflammatorische oder immunsuppressive Medikamente sowie durch immunsuppressive Erkrankungen aus (HULTON und Mitarbeiter 1985; LIGTENBERG und Mitarbeiter 1991; HÖFFLER und SHAH 1997; BÖRNGEN 1998). So konnte bei einem induzierten infektiösen Geschehen bei Hunden nach Applikation eines nicht-steroidalen Antiphlogistikums kein Einfluss auf den Konzentrationsanstieg des CRP nachgewiesen werden (HULTON und Mitarbeiter 1985). Allerdings konnten BÜRGER und Mitarbeiter (1995) bei Schweinen, nach täglicher Verabreichung von Prednisolon über einen Zeitraum von 2 Wochen, ausgeprägte Erhöhungen der CRP-Konzentration im Serum nachweisen. Die biologische Halbwertszeit des zirkulierenden CRP im Zuge einer, durch verschiedene Stimuli induzierten, APR wird mit 19 Stunden angegeben, der Plasma- beziehungsweise Serum-Spiegel wird hierbei nachweislich durch die Syntheserate bestimmt (VIGUSHIN und Mitarbeiter 1993). Die Proteolyse des CRP führt zur Entstehung von bioaktiven CRP-Peptiden (FIEDEL 1988a und 1988b; SHEPHARD und Mitarbeiter 1990; HEUERTZ und Mitarbeiter 1996). Diese wirken als Stimulator der natürlichen Immunantwort (SHEPHARD und Mitarbeiter 1990; CILLARI und Mitarbeiter 1994; ZHOU und Mitarbeiter 1995; ZOUKI und Mitarbeiter 1997). Bei Untersuchungen von VIGUSHIN und Mitarbeitern

(1993) mit radioaktiv markiertem CRP konnten 90 % der Radioaktivitätsmenge nach sieben Tagen im Harn festgestellt werden.

2.2.4 Biologische Wirkungen des C-reaktiven Proteins

Die biologischen Wirkungen des CRP werden durch dessen Fähigkeit Liganden zu binden initiiert, können sich also nur entfalten, wenn das CRP an einem Liganden gebunden ist (KILPATRICK und Mitarbeiter 1982; PEPYS und BALTZ 1983; AGRAWAL und Mitarbeiter 1992; MULLENIX und MORTENSEN 1994). Voraussetzung für die Bindung von Liganden an das CRP ist eine strukturelle Konformationsänderung, die unter anderem durch die Anbindung von Kalzium-Ionen induziert werden kann (ROBEY und Mitarbeiter 1984; DU CLOS und Mitarbeiter 1991; AGRAWAL und Mitarbeiter 1992; DONG und Mitarbeiter 1994; MULLENIX und MORTENSEN 1994). Als mögliche Liganden konnten beispielsweise Phosphorylcholin, C-Polysaccharide, Lipoproteine, Lecithin, Phospholipide, Cholesterol, Sphingomyelin, Polykationen, Histone, basische Aminosäuren-polymere, Polyanionen, Nukleinsäuren, kupferhaltige Proteine, Galaktane, Fibronectin, Laminin und Chromatin identifiziert werden (KAPLAN und VOLANAKIS 1974; SIEGEL und Mitarbeiter 1975; VOLANAKIS und WIRTZ 1979; DU CLOS und Mitarbeiter 1991). Von den verschiedenen Liganden besitzt das Phosphorylcholin, welches Bestandteil von C-Polysacchariden und anderen mikrobiellen, komplexen Polysacchariden ist (TOMASZ 1967; BALDO und Mitarbeiter 1977), die höchste Affinität (VOLANAKIS und KAPLAN 1971). Das canine CRP weist eine dem humanen CRP vergleichbare Reaktion gegenüber C-Polysacchariden, Phosphorylcholin und Phosphorylethanolamin auf (CASPI und Mitarbeiter 1984; FUJISE und Mitarbeiter 1992; ONISHI und Mitarbeiter 1994).

Sowohl in vivo als auch in vitro war an intakten Plasmamembranen lebender Zellen keine Bindung des CRP nachweisbar (NARKATES und VOLANAKIS 1982; PEPYS und BALTZ 1983). Bei einer geeigneten Modifikation der Membran konnten jedoch in vitro bei humanen Erythrozyten sowie bei Erythrozyten des Kaninchens Liganden für das CRP exprimiert werden (NARKATES und VOLANAKIS 1982; PEPYS und BALTZ 1983). Auch in vivo konnte eine Bindung des CRP an geschädigten Zellen festgestellt werden (KUSHNER und KAPLAN 1961; KUSHNER und Mitarbeiter 1963; PARISH 1976). CRP ist in der Lage an neutrophile Granulozyten zu binden (BALLOU und CLEVELAND 1991; CROWELL und Mitarbeiter 1991; MARNELL und Mitarbeiter 1995) und hierdurch unter anderem eine Hemmung der Degranulation, Stabilisierung der Zellmembran gegen lytische Effekte (FILEP und Mitarbeiter 1989), Hemmung der Chemotaxis, Verringerung der Akkumulation in Entzündungsherden (SHEPHARD und Mitarbeiter 1990) und Verminderung der Adhäsion an Endothelien und der Extravasation zu induzieren (ZOUKI und Mitarbeiter 1997). Isoliertes CRP geht mit lebenden Lymphozyten in vitro keine Bindung ein und beeinflusst deren Aktivierung nicht (JAMES und Mitarbeiter 1981a und 1981b; PEPYS und BALTZ 1983; CROWELL und Mitarbeiter 1991; MARNELL und Mitarbeiter 1995). Komplexe von CRP mit C-Polysacchariden sowie aggregiertes CRP sind hingegen in der Lage, an menschlichen B- und T-Lymphozyten zu binden (JAMES und

Mitarbeiter 1981a und 1981b). Während reines, natives CRP keinen Einfluss auf die Thrombozytenfunktion besitzt, vermag aggregiertes oder in Komplexen vorliegendes CRP eine Aggregation und Aktivierung von Thrombozyten zu induzieren beziehungsweise zu modulieren (FIEDEL und Mitarbeiter 1982a und 1982b; FIEDEL 1985, 1988a und 1988b). Bei in vitro Untersuchungen mit Kaninchen-Thrombozyten zeigte sich, dass CRP eine induzierte Thrombozytenaggregation hemmt und zusätzlich die Thrombozytenmembran vor der Lyse bewahrt (VIGO 1985). CRP ist außerdem in der Lage an Monozyten zu binden (BALLOU und CLEVELAND 1991; CROWELL und Mitarbeiter 1991; MARNELL und Mitarbeiter 1995). Zu den CRP-induzierten Effekten an Makrophagen gehören unter anderem die Stimulation der Produktion chemotaktischer und aktivierender Faktoren sowie von TNF (BARNA und Mitarbeiter 1994 und 1996; SINGH und Mitarbeiter 1995; ZHOU und Mitarbeiter 1995; ARCOLEO und Mitarbeiter 1997).

2.2.5 Aufgaben des C-reaktiven Proteins

Das CRP übernimmt wichtige Aufgaben, die bei allen Tierarten ähnlich sind (PEPYS und BALTZ 1983). Es ist an den verschiedensten immunregulatorischen Vorgängen beteiligt (DONG und WRIGHT 1996). Als primäre Aufgaben des CRP gelten die Modulation entzündlicher Reaktionen (GEWURZ und Mitarbeiter 1982) sowie die Abwehr gegen mikrobielle Infektionen (MOLD und Mitarbeiter 1981 und 1982; PEPYS und BALTZ 1983; SZALAI und Mitarbeiter 1995; XIA und SAMOLS 1997). Aggregiertes CRP oder CRP, welches mit Liganden einen Komplex bildet, aktiviert die klassische Komplementkaskade (KAPLAN und VOLANAKIS 1974; PEPYS und BALTZ 1983; AGRAWAL und Mitarbeiter 1992), ist an der Opsonierung beteiligt (HOKAMA und Mitarbeiter 1962; GANROT und KINDMARK 1969; KINDMARK 1971; KILPATRICK und VOLANAKIS 1985) und stimuliert die Phagozytose (KAPLAN und VOLANKIS 1974; OSMAND und Mitarbeiter 1975; PEPYS und BALTZ 1983; AGRAWAL und Mitarbeiter 1992; DONG und WRIGHT 1996). Als weitere biologische Aufgaben des CRP werden die Eliminierung von Immunkomplexen (MOTIE und Mitarbeiter 1996), die Erfassung geschädigter Zellen und ihrer Produkte (KUSHNER und KAPLAN 1961; KUSHNER und Mitarbeiter 1963; GEWURZ und Mitarbeiter 1982; PEPYS und BALTZ 1983; DU CLOS und Mitarbeiter 1994), die Beteiligung am Abbau von Kernbestandteilen nach Zelluntergängen (ROBEY und Mitarbeiter 1984; DOUGHERTY und Mitarbeiter 1991; RUBIO und Mitarbeiter 1993), die Beteiligung am Reparationsprozess geschädigter Gewebe (MORI und Mitarbeiter 1991), die Modulierung des Verlaufes von Autoimmunerkrankungen (DU CLOS und Mitarbeiter 1994) sowie die Beseitigung abnormen Materials aus dem Gefäßsystem (PEPYS und BALTZ 1983) angesehen.

2.2.6 Nachweismethoden für das canine C-reaktive Protein

Die in der humanmedizinischen Labordiagnostik am häufigsten eingesetzten Verfahren zum Nachweis des CRP sind Immuntests auf dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Bindung (HÖFFLER

und SHAH 1997). Da ein CRP-Wert nur dann zu einer Entscheidungsfindung beizutragen vermag, wenn er schnell zur Verfügung steht (HÖFFLER und SHAH 1997; BÖRNGEN 1998), haben sich in der Humanmedizin Auto-Analyser und Schnelltests zur Bestimmung von CRP-Konzentrationen bewährt (HÖFFLER und SHAH 1997). Im Zuge der Erkenntnis, dass auch beim Hund dem Entzündungsparameter CRP eine klinische Bedeutung zukommen könnte (CASPI und Mitarbeiter 1987; CONNER und Mitarbeiter 1988b; NDUNG'U und Mitarbeiter 1991), wurden verschiedene Methoden zur Bestimmung des caninen CRP entwickelt. Hierbei wurden auch für das humane CRP konzipierte Testkombinationen zur Bestimmung des caninen CRP herangezogen (IWAKI 1990). Vor diesem Hintergrund untersuchten YAMAMOTO und Mitarbeiter (1993c) die Antigenität von humanem und caninem CRP mittels Western-Blot-Analyse. Es zeigte sich hierbei, dass die zur Bestimmung des humanen CRP konzipierten Verfahren Radioimmunodiffusion, Kapillarpräzipitation oder Immunturbidimetrie nicht für die quantitative Bestimmung des caninen CRP geeignet sind (YAMAMOTO und Mitarbeiter 1993c). Auch von BÖRNGEN (1998) wurden verschiedene Testsysteme zum Nachweis von humanem CRP im Hinblick auf ihre Eignung zur Bestimmung des caninen CRP untersucht. Hierbei erwiesen sich alle untersuchten Testsysteme (ELISA der Firma Eurogenetics, turbidimetrisches System Behring TurbiTimeSystem®, Latexagglutinationstest der Firma IMAC und NycoCardtest® der Firma Nycomed) als nicht zur Bestimmung der caninen CRP-Konzentration geeignet. Bei den bisher für die Bestimmung der caninen CRP-Konzentration speziell entwickelten und eingesetzten Nachweisverfahren handelt es sich insbesondere um verschiedene ELISA (ECKERSALL und Mitarbeiter 1989; YAMAMOTO und Mitarbeiter 1992 und 1993a; SCHRÖDL 1994; BÖRNGEN 1998). Darüber hinaus sind die Verfahren Latexagglutinationstest („slide reversed passive latex agglutination test“ nach YAMAMOTO und Mitarbeiter (1993b, 1993d und 1994b); „capillary reversed passive latex agglutination test“ nach TAGATA und Mitarbeiter (1996)), Elektroimmunoassay (LAURELL 1972), Immunturbidimetrie (ECKERSALL 1991) und Radiale Immundiffusion (CONNER und Mitarbeiter 1988b) beschrieben.

2.2.7 Bedeutung der Bestimmung der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum in der Humanmedizin

Allgemeine Bedeutung

In zahlreichen humanmedizinischen Studien hat sich die Bestimmung der CRP-Konzentration im Blutserum als sensitiver und spezifischer Parameter für das Screening von, mit Gewebeerkrankungen einhergehenden, Erkrankungen sowie für die Verlaufs- und Therapiekontrolle bei entzündlichen Prozessen erwiesen (WAUER und Mitarbeiter 1982; FEHR 1988; LINDBÄCK und Mitarbeiter 1989; BUESS und LUDWIG 1995; HÖFFLER und SHAH 1997). Die Serum-CRP-Konzentration zeigte ihre Überlegenheit sowohl gegenüber den traditionellen Parametern BSG, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur (McCARTHY und Mitarbeiter 1978; WAUER und Mitarbeiter 1982; PELTOLA und Mitarbeiter 1984; FEHR 1988; LINDBÄCK und Mitarbeiter

1989) als auch gegenüber den meisten anderen APP (McFARLANE und Mitarbeiter 1967; FISCHER und Mitarbeiter 1976; PILARS DE PILAR und Mitarbeiter 1980). Die Bestimmung der CRP-Konzentration im Blutserum ist inzwischen ein integraler Bestandteil der Routinediagnostik (CASPI und Mitarbeiter 1987; HÖFFLER und SHAH 1997).

Nach Beginn einer bakteriellen Infektion steigt die Konzentration des CRP im Blutserum rasch an und fällt bei erfolgreicher Therapie, etwa zwei bis drei Tage nach Beginn der antibakteriellen Therapie, ab (BUESS und LUDWIG 1995). Dies kann als Hinweis für den Einsatz des richtigen Antibiotikums gewertet werden, da eine antimikrobielle Therapie nur dann einen Einfluss auf den CRP-Spiegel besitzt, wenn hierdurch die Infektion eingedämmt wird (WILLIAMS und Mitarbeiter 1982; FEHR 1988). Während eine Normalisierung der CRP-Konzentration eine Beendigung der Therapie erlaubt, deutet ein Anstieg auf ein Versagen der Therapie und einen fortschreitenden Zellzerfall hin (FEHR 1988; HÖFFLER und SHAH 1997). Entscheidend für die Bewertung der CRP-Konzentration ist hierbei, dass ein einzelner CRP-Wert wenig aussagt und die eigentliche diagnostische und prognostische Bedeutung der CRP-Konzentration in seiner seriellen Bestimmung liegt (FEHR 1988; HÖFFLER und SHAH 1997). Außerdem ist zu beachten, dass ein initialer Anstieg innerhalb der ersten 24 bis 48 Stunden auch unter wirksamer Therapie auftreten kann und noch nicht als Therapieversagen gewertet werden darf (HÖFFLER und SHAH 1997).

Erhöhungen der CRP-Konzentrationen im Blutserum wurden darüber hinaus nicht nur bei lokalen und systemischen bakteriellen Infektionen (WAUER und Mitarbeiter 1982; PELTOLA und Mitarbeiter 1984; MIETTINEN und Mitarbeiter 1993; NAKAYAMA und Mitarbeiter 1993; ROTHENBURGER und Mitarbeiter 1999), sondern auch bei Protozoeninfektionen (AHMED und Mitarbeiter 1992), rheumatoider Arthritis (DEVLIN und Mitarbeiter 1997), Myokardinfarkt (ANDREOTTI und Mitarbeiter 1990), Operationen (SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; WALECZEK und Mitarbeiter 1991), Frakturen (KALLIO und Mitarbeiter 1990; IIZUKA und LINDQVIST 1991), Verbrennungen (KUDLACKOVA und Mitarbeiter 1990) und akuter Pankreatitis (VENTRUCCI 1993) nachgewiesen. Die CRP-Konzentration steigt also auch bei anderen, mit Zellzerfall einhergehenden Prozessen an (HÖFFLER und SHAH 1997). Hingegen konnte bei viralen Infektionen (McCARTHY und Mitarbeiter 1978; PELTOLA und Mitarbeiter 1984; LINDBÄCK und Mitarbeiter 1989; NAKAYAMA und Mitarbeiter 1993), Leukämie (WILLIAMS und Mitarbeiter 1982; VEISER und Mitarbeiter 1984), degenerativen Gelenkerkrankungen (HÖFFLER und SHAH 1997) und Allergien (PELTOLA und Mitarbeiter 1984) keine oder nur eine wenig ausgeprägte Erhöhung der CRP-Konzentration im Blutserum beobachtet werden.

Bedeutung in der humanmedizinischen Traumatologie und Chirurgie

Im Anschluss an ein akzidentielles oder operativ gesetztes Trauma erfolgt im Zuge der APR die Freisetzung von APP und ein Anstieg ihrer Konzentrationen im Blutserum (CROCKSON und Mitarbeiter 1966; ARONSEN und Mitarbeiter 1972; FISCHER und Mitarbeiter 1976; COLLEY und Mitarbeiter 1983; MYERS und Mitarbeiter 1984). Das CRP erwies sich hierbei, mit einem Konzentrationsanstieg ab sechs Stunden nach der Operation und Maximalwerten innerhalb von 48

Stunden, als das APP, welches am schnellsten reagiert sowie die höchste Sensitivität und Spezifität aufweist (CROCKSON und Mitarbeiter 1966; FISCHER und Mitarbeiter 1976). Das Verhalten der Serum-CRP-Konzentrationen zeichnet sich bei einem ungestörten postoperativen Heilungsverlauf zum einen durch diesen raschen initialen Anstieg und zum anderen durch einen sich daran anschließenden kontinuierlichen Abfall aus (SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; WALECZEK und Mitarbeiter 1991; DE ZWART und MÜLLER 1994; BOURGUIGNAT und Mitarbeiter 1996; NEUMAIER und Mitarbeiter 2000). Die Höhe des initialen Anstieges der CRP-Konzentration im Serum korreliert dabei mit dem Ausmaß der Traumatisierung (COLLEY und Mitarbeiter 1983; KUDLACKOVA und Mitarbeiter 1990; SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; NEUMAIER und Mitarbeiter 1999). Untersuchungen von KALLIO und Mitarbeitern (1990) sowie IIZUKA und LINDQVIST (1991) im Zusammenhang mit Tibia- beziehungsweise Unterkieferfrakturen zeigten, dass ein direkter Zusammenhang zwischen der, von Trauma bis Operation verstrichenen, Zeit und der präoperativen Serum-CRP-Konzentration besteht. Hierbei war bei Patienten, die innerhalb der ersten zwei bis vier Tage nach dem initialen Trauma chirurgisch versorgt wurden, der postoperative CRP-Anstieg höher als bei später operierten Patienten. Nach KALLIO und Mitarbeitern (1990) ist dies auf eine Überlagerung der traumatischen und der operativ bedingten CRP-Reaktion zurückzuführen. Von GOSLING und DICKSON (1992) konnte ein Zusammenhang zwischen der Serum-CRP-Konzentration und der Überlebensrate von Schwerverletzten nachgewiesen werden. Präoperativ erhöhte CRP-Konzentrationen gehen nach NEUMAIER und Mitarbeitern (1999) mit einem erhöhtem Risiko für das Auftreten postoperativer Komplikationen einher. Keine Zusammenhänge konnten hingegen bei elektiven orthopädischen beziehungsweise neurochirurgischen Eingriffen zwischen der Serum-CRP-Konzentration und den Faktoren Art der Anästhesie, Blutungsmenge, Transfusion, Operationsdauer, Applikation von Medikamenten, Alter und Geschlecht ermittelt werden (LARSSON und Mitarbeiter 1992; THELANDER und LARSSON 1992).

Bezüglich der Diagnostik postoperativer Komplikationen zeigte sich in zahlreichen Studien, dass insbesondere bei Infektionen die serielle Bestimmung der Serum-CRP-Konzentration ein Parameter mit hoher Sensitivität und Spezifität ist (ABRI und Mitarbeiter 1988; SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; WALECZEK und Mitarbeiter 1991; BOURGUIGNAT und Mitarbeiter 1996; NEUMAIER und Mitarbeiter 2000). Der Verlauf der Serum-CRP-Konzentration bei postoperativen infektiösen Komplikationen zeichnet sich nach initialem Anstieg durch fortgesetztes Steigen, Ausbleiben des bei ungestörtem Heilungsverlauf zu beobachtenden Abfalls oder durch Wiederanstieg der CRP-Werte nach bereits erfolgtem Abfall aus (SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; WALECZEK und Mitarbeiter 1991; DE ZWART und MÜLLER 1994; BOURGUIGNAT und Mitarbeiter 1996; NEUMAIER und Mitarbeiter 1999). Bei tiefen Wundinfektionen und anderen postoperativen Komplikationen konnten erhöhte CRP-Konzentrationen oder ein Wiederanstieg der CRP-Werte bei einem Großteil der Patienten bereits vor den ersten klinischen Anzeichen nachgewiesen werden (SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; NEUMAIER und Mitarbeiter 2000). Daher muß nach FEHR (1988) bei einem Ausbleiben des, normalerweise ab dem zweiten bis dritten postoperativen Tag zu beobachtenden, Abfalls der CRP-Konzentration im Blutserum nach einer chirurgischen oder infektiösen

Komplikation gefahndet werden. Von NEUMAIER und Mitarbeitern (1999) konnte eine Korrelation zwischen den absoluten Serum-CRP-Konzentrationen und dem Ausmaß postoperativer Komplikationen ermittelt werden, wobei sich tiefe Wundinfektionen durch die höchsten CRP-Werte auszeichneten. In zahlreichen Studien wurde außerdem die diagnostische Aussagekraft der Serum-CRP-Konzentration mit anderen Entzündungsparametern verglichen. Das CRP erwies sich hierbei im Vergleich zu den Parametern BSG (AALTO und Mitarbeiter 1984; LARSSON und Mitarbeiter 1992; THELANDER und LARSSON 1992; MEYER und Mitarbeiter 1995; OKAFOR und MAC LELLAN 1998), Leukozytenzahl im Blut (ABRI und Mitarbeiter 1988; VERKKALA und Mitarbeiter 1987; SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; WALECZEK und Mitarbeiter 1991; MEYER und Mitarbeiter 1995), Körpertemperatur (VERKKALA und Mitarbeiter 1987; ABRI und Mitarbeiter 1988; SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990), Plasma-Viskosität (CHOUDHRY und Mitarbeiter 1992) als besser geeignet postoperative Heilungsvorgänge zu objektivieren und postoperative infektiöse Prozesse anzuzeigen. Es wird allerdings wiederholt darauf verwiesen, dass die Bestimmung des CRP-Serumspiegels als Verlaufspareter zwar ein wichtiger Pareter zur frühzeitigen Erkennung perioperativer entzündlicher Komplikationen ist, ein einzelner CRP-Wert aber keine Aussagefähigkeit besitzt (ABRI und Mitarbeiter 1988; SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990). Außerdem wird darauf hingewiesen, dass der Verlauf der Serum-CRP-Konzentration nicht alleine, sondern nur in der Summe der Informationsbausteine (insbesondere in Verbindung mit der klinischen Symptomatik) Entscheidungskriterium für einzuleitende Maßnahmen zu sein vermag (WALECZEK und Mitarbeiter 1991; ERTEL und FAIST 1993; DE ZWART und Mitarbeiter MÜLLER 1994; MEYER und Mitarbeiter 1995; NEUMAIER und Mitarbeiter 1999).

2.2.8 Untersuchungen zum Verhalten der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum oder Blutplasma von Hunden

Untersuchungen zum Referenzwert der Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum oder Blutplasma

Der Referenzbereich beziehungsweise Referenzwert der caninen CRP-Konzentration im Blutserum oder Blutplasma wurde in Abhängigkeit vom eingesetzten Nachweisverfahren von CASPI und Mitarbeitern (1984 und 1987) mit unter 5 mg/l, von YAMAMOTO und Mitarbeitern (1993b) mit 2,40 bis 30,04 µg/ml (Mittelwert: 8,43 µg/ml), von BURTON und Mitarbeitern (1994) mit 11,8 mg/l (Median) und von BÖRNGEN (1998) mit 8,30 bis 27,05 µg/ml (erstes und drittes Quartil; Median: 15,80 µg/ml) angegeben. OTABE und Mitarbeiter (1998) ermittelten, in welchem Ausmaß physiologische Variationen bei Hunden bezüglich der Serum-CRP-Konzentration bestehen. Die innerhalb eines Tages bei einem Individuum ermittelten CRP-Konzentrationen schwankten hierbei zwischen 0,8 und 16,4 µg/ml (jeweils Mittelwerte), ohne einem circadianem Rhythmus oder konstanten Veränderungen unterworfen zu sein. Es erfolgte darüber hinaus keine Beeinflussung des CRP-Spiegels durch die zahlreichen Blutentnahmen innerhalb eines Tages.

Innerhalb eines 28-tägigen Intervalls lag bei diesen Untersuchungen die Serum-CRP-Konzentration zwischen 0,8 und 22,6 µg/ml (jeweils Mittelwerte). Während signifikante Variationen der CRP-Konzentration bei den jeweiligen Individuen von OTABE und Mitarbeitern (1998) nicht ermittelt werden konnten, waren zwischen den einzelnen Hunden signifikante Konzentrationsunterschiede festzustellen. Relevante Unterschiede in der Serum-CRP-Konzentration zwischen männlichen und weiblichen Hunden konnten weder von BÖRNGEN (1998) noch von OTABE und Mitarbeitern (1998) nachgewiesen werden.

Untersuchungen zum Verhalten der Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum oder Blutplasma bei verschiedenen Erkrankungen und Zuständen

Bei tierexperimentellen Untersuchungen an Hunden wurden Erhöhungen der Serum-Konzentration des caninen CRP bei Arthritis, Turpentin-Injektion, Thrombophlebitis, Proctitis und Cholecystektomie (GANROT 1973), bei Infektion mit *Trypanosoma brucei* (NDUNG`U und Mitarbeiter 1991), bei Infektionen mit *Bordetella bronchioseptica* (YAMAMOTO und Mitarbeiter 1994a) sowie bei akuten Infektionen mit *Ehrlichia canis* (RIKIHISA und Mitarbeiter 1994) nachgewiesen. Hunde mit einer chronischen und schwerwiegenden Symptomatik nach natürlicher Infektion mit *Ehrlichia canis* zeigten ebenfalls erhöhte Serum-CRP-Konzentrationen (RIKIHISA und Mitarbeiter 1994). Nach NDUNG`U und Mitarbeitern (1991) äußerte sich eine chemotherapeutische Behandlung von mit *Trypanosoma brucei* infizierten Hunden in einem raschen Abfall der CRP-Konzentration im Plasma, während subtherapeutische Dosen ein Wiederauftreten hoher CRP-Konzentrationen zur Folge hatten. Im Rahmen klinischer Untersuchungen konnten YAMAMOTO und Mitarbeiter (1993b) bei allen Hunden mit Infektionen (Leptospirose, Parvovirose und bakterielle Enteritis) erhöhte Serum-CRP-Konzentrationen nachweisen, während dies bei oberflächlich lokalisierten Tumoren nur in wenigen Fällen, bei Hauterkrankungen und Gingivitis nur sehr schwach und bei Gastroenteritiden, Augenkrankungen und Nephritiden überhaupt nicht zu beobachten war. Erhöhungen der caninen Serum-CRP-Konzentration konnten auch im Rahmen einer klinischen Studie von BÖRNGEN (1998) insbesondere bei Hunden mit Pneumonie, Pyometra, Pankreatitis, Pankreasinsuffizienz und Parvovirose sowie nach Traumata beobachtet werden. CASPI und Mitarbeiter (1987) ermittelten erhöhte Serum-CRP-Konzentrationen nach subkutaner Injektion von Casein, nach Ovariohysterektomie, elektiven orthopädischen Eingriffen und Inokulation von *Leptospira interrogans canicola*. Bei Hunden mit einer Anzahl von über 10^9 stabkernigen Leukozyten im Blut wurden von BURTON und Mitarbeitern (1994) signifikant höhere Serum-CRP-Konzentrationen als bei gesunden Hunden nachgewiesen. Im Rahmen dieser Untersuchungen zeigten gesunde Hunde, die ausschließlich einer Allgemeinanästhesie unterzogen wurden, keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Serum-CRP-Konzentration zwischen den vor der Narkose und allen nach der Narkose gewonnenen Proben. Die Beeinflussung der Serum-Konzentration des caninen CRP durch eine bestehende Gravidität wurde von CONCANNON und Mitarbeitern (1996) untersucht. Hierbei zeigte sich, dass die ermittelte „serum C-reactive protein-like immunoreactivity“ bei trächtigen Hündinnen vom 26. bis 50. Tag höher war als diejenigen bei nicht-trächtigen Tieren.

Allerdings lagen diese Werte nach Angaben der Autoren an der Grenze der Nachweisbarkeit. Im Rahmen von experimentellen Untersuchungen an mit *Bordetella bronchioseptica* infizierten Hunden konnte nachgewiesen werden, dass Prednisolongaben keinen Einfluss auf die CRP-Konzentration im Serum haben (YAMAMOTO und Mitarbeiter 1994a).

Untersuchungen zum Verhalten der Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum bei chirurgischen Eingriffen

Das Verhalten der Serum-CRP-Konzentration bei Hunden nach chirurgischen Eingriffen zeichnet sich nach CASPI und Mitarbeitern (1984) durch einen bereits nach vier Stunden nachweisbaren Anstieg der CRP-Konzentrationen aus. Bei sechs gesunden Hunden, die einer Operation (Ovariohysterektomie) unterzogen wurden, war die Konzentration des caninen CRP im Blutserum zwölf Stunden postoperativ signifikant erhöht und wies 28 Stunden postoperativ einen Gipfel auf (BURTON und Mitarbeiter 1994). Im weiteren Verlauf war bei diesen Untersuchungen ein Abfall der Serum-CRP-Konzentration zu beobachten, bis schließlich 100 Stunden postoperativ keine signifikanten Unterschiede zum Referenzwert mehr nachgewiesen werden konnten. Bei Untersuchungen von CONNER und Mitarbeitern (1988b) erreichte die Serum-CRP-Konzentration ihren Gipfel 24 Stunden nach der Operation. Hierbei war das Ausmaß dieses CRP-Konzentrationsanstieges, im Vergleich zu den ebenfalls ermittelten Konzentrationen von Serum-Glycoprotein, Haptoglobin, Ceruloplasmin und Seromucoid, bei weitem am ausgeprägtesten. Im Anschluss an diesen CRP-Gipfel erfolgte nach Angaben der Autoren ein Konzentrationsabfall. Zu ähnlichen Ergebnissen führte auch eine Studie von YAMAMOTO und Mitarbeitern (1993b), bei der sich das canine CRP nach einem operativen Eingriff durch einen Serum-Konzentrationsanstieg innerhalb von ein bis zwei Tagen und durch deutlich erniedrigte Werte am achten postoperativen Tag auszeichnete.

3. Tiere, Material und Methoden

3.1 Untersuchte Hunde

3.1.1 Klinisch gesunde Hunde

Für die Ermittlung des Vergleichsbereiches der caninen CRP-Konzentration im Blutserum wurden 39 klinisch gesunde Hunde erfasst. Von diesen Hunden wurden 29 im Rahmen zuchthygienischer, radiologischer Untersuchungen und zehn im Zusammenhang mit einer Ovariohysterektomie oder Orchidektomie zur Unterbindung der Fortpflanzung vorgestellt. Vor der Probenentnahme erfolgte eine klinische Untersuchung. Hunde, bei denen keine klinischen Anzeichen für das Vorliegen von Erkrankungen festgestellt werden konnten, wurden zur Ermittlung des Vergleichswertes für die CRP-Konzentration im Blutserum herangezogen. Unter den erfassten Hunden waren sieben Mischlinge, die übrigen 32 Hunde gehörten 21 unterschiedlichen Rassen an. Von den 39 erfassten Hunden waren 23 weiblich und 16 männlich. Das Alter lag bei 24 Hunden unter zwei Jahren, bei neun Hunden zwischen zwei und vier Jahren und bei sechs Hunden über vier Jahren.

3.1.2 Hunde im perioperativen Verlauf

Zur Beurteilung des perioperativen Verhaltens der caninen CRP-Konzentration im Blutserum, der Leukozytenzahl (LZ) im Blut und der Körpertemperatur (KT) in Bezug zur klinischen Wundheilungssituation wurden insgesamt 175 Hunde erfasst, die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden.

3.1.2.1 Einfluss der zwischen Trauma und präoperativer Probenentnahme verstrichenen Zeit auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum

Von den 175, im Rahmen dieser Untersuchungen erfassten, Patienten erlitten 120 ein präoperatives Trauma. Der Einfluss der zwischen einem akzidentiellen, traumatischen Insult und der ersten präoperativen Probenentnahme verstrichenen Zeit auf die Konzentration des caninen CRP im Blutserum wurde an diesen 120 Traumapatienten untersucht. Hierbei mussten elf Patienten wegen fehlender Angaben bezüglich des Zeitpunktes des Traumas ausgeschlossen werden. Die verbliebenen 109 Patienten wurden in vier Gruppen eingeteilt. Die Anzahl der in den einzelnen Gruppen erfassten Patienten ist Tabelle 2 zu entnehmen.

Tabelle 2: Einteilung der Traumapatienten nach der zwischen traumatischem Insult und präoperativer Probenentnahme verstrichenen Zeitdauer

Gruppe	Zeitdauer Trauma – präoperative Probenentnahme	Anzahl der Patienten
I	< 6 h	10
II	$\geq 6 < 48$ h	52
III	≥ 48 h < 2 Wochen	28
IV	≥ 2 Wochen	19

3.1.2.2 Einfluss der Schwere der Traumatisierung auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum

Der Einfluss der Schwere des präoperativen Traumas auf die Höhe der präoperativ ermittelten CRP-Konzentrationen wurde bei Patienten ermittelt, die im Zeitraum ≥ 6 h < 48 h nach dem traumatischen Insult einer präoperativen Probenentnahme unterzogen wurden. Gegenübergestellt wurden hierbei Patienten mit isolierten Weichteiltraumata sowie geschlossenen und offenen Frakturen verschiedener Ausprägung. Die Klassifizierung erfolgte nach STÖBER (1991) sowie OESTERN und TSCHERNE (1983). Diese Klassifizierung sowie die Anzahl der Patienten, die im Rahmen dieser Studie in den einzelnen Klassifizierungsgraden erfasst werden konnten, sind in Tabelle 3 wiedergegeben.

3.1.2.3 Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Abhängigkeit vom postoperativen Wundheilungsverlauf

Um eine möglichst lückenlose Kontrolle des Heilungsverlaufes zu gewährleisten wurde eine stationäre Betreuung aller 175 erfassten Patienten angestrebt. Für die Dauer dieses, auch medizinisch indizierten, stationären Aufenthaltes wurde ein Zeitraum von mindestens sechs Tagen postoperativ veranschlagt. Eine postoperative Beobachtungsmöglichkeit von unter drei Tagen wurde als ungenügend betrachtet, weshalb 66 der 175 erfassten Hunde ausgeschlossen wurden. Als weitere Ausschlusskriterien wurden präoperative Anzeichen für das Vorliegen von Infektionen und das postoperative Auftreten von nicht-chirurgischen Komplikationen festgelegt. Als postoperative, nicht-chirurgische Komplikationen galten insbesondere entzündliche Vorgänge an Körperregionen außerhalb von Wunde und Wundumgebung sowie alle Prozesse, die nicht in einem direkten Zusammenhang mit dem operativen Eingriff oder einem die Operation bedingendem präoperativen Trauma gebracht werden konnten. Von den 109 Patienten mit ausreichender postoperativer Beobachtungsmöglichkeit wurden daher fünf Patienten wegen präoperativer Anzeichen für das Vorliegen von Infektionen und weitere fünf Hunde wegen postoperativer, nicht-chirurgischer Komplikationen ausgeschlossen. Somit standen insgesamt 99 Hunde für die Untersuchung des perioperativen Verlaufes der Wundheilung zur Verfügung. Eine Übersicht über die erfassten Hunde gibt Tabelle 4.

Tabelle 3: Klassifizierung von Weichteilschäden bei isolierten Weichteiltraumata sowie geschlossenen und offenen Frakturen mit Anzahl der erfassten Patienten

Klassifizierung	Grad	Klassifizierungsmerkmale	Anzahl der Patienten
Klassifizierung von isolierten Weichteilschäden nach STOBER (1991)	I	- Oberflächlicher Teildefekt der Haut - Unbedeutende bakterielle Kontamination - Spontane Abheilung mit weitgehend normaler Hautoberfläche	0
	II	- Vollständige Durchtrennung oder Schädigung der Haut mit Destruktion des subkutanen Weichteilgewebes und Offenliegen von Muskulatur, Fettgewebe und Sehnengleitlagern - Mittelschwere bakterielle Kontamination aber gut durchbluteter, vitaler Wundgrund	0
	III	- Vollständige Durchtrennung der Haut - Ausgedehnte und tiefe Weichteildestruktion - Bakterielle Kontamination - Offenliegendes bradytrophes Gewebe (Sehnen, Faszien, Gefäße, Nerven, Knochen, Gelenkknorpel) oder Implantate	4
Klassifizierung von Weichteilschäden bei geschlossenen Frakturen nach OESTERN und TSCHERNE (1983)	0	- Keine oder unbedeutende Weichteilverletzung - In Verbindung mit einfachen Bruchformen	0
	I	- Oberflächliche Schürfung oder Kontusion durch Fragmentdruck von innen - In Verbindung mit einfachen bis mittelschweren Bruchformen	8
	II	- Tiefe kontaminierte Schürfung - Lokalisierte Haut- oder Muskelkontusion - In Verbindung mit mittelschweren bis schweren Bruchformen	14
	III	- Ausgedehnte Hautkontusion - Hautquetschung oder Zerstörung der Muskulatur - Subkutanes Decollement - Verletzung eines Hauptgefäßes - In Verbindung mit schweren Bruchformen und Knochenzertrümmerungen	7
Klassifizierung von Weichteilschäden bei offenen Frakturen nach OESTERN und TSCHERNE (1983)	I	- Durchtrennung der Haut durch ein Knochenfragment mit fehlender oder geringer Kontusion - Unbedeutende bakterielle Kontamination - Meist in Verbindung mit einfachen Bruchformen	0
	II	- Durchtrennung der Haut mit umschriebener Haut- und Weichteilkontusion - Mittelschwere Kontamination - In Verbindung mit allen Bruchformen	0
	III	- Hautdurchtrennung mit ausgedehnter Weichteildestruktion - Starke Wundkontamination - Häufig mit zusätzlichen Gefäß- und Nervenverletzungen - Jede offene Fraktur mit Ischämie und ausgedehnter Knochenzertrümmerung - Schussfrakturen	5
	IV	- Totale und subtotale Amputation	0
Summe			38

Tabelle 4: Übersicht über das Spektrum der operativen Eingriffe beziehungsweise Erkrankungen

Operativer Eingriff / Erkrankung	Anzahl der Hunde				
	Summe	Ausschluss			Untersuchung des postopera- tiven Heilungs- verlaufs
		< 3 Tage postoperativ	Präoperative Infekt- zeichen	Nicht- chirurgische Komplika- tionen	
Fraktur geschlossen	67	14	1	3	49
Mammatumor	16	10	-	-	6
Perinealhernie	11	3	1	1	6
Schnitt-/Riss-/Quetsch/ Abrasionsverletzung	11	3	1	-	7
Kreuzbandruptur	11	8	-	-	3
Bissverletzung	8	3	-	-	5
Fraktur offen	8	1	-	-	7
Wirbelsäulenoperation	7	3	-	-	4
Luxation	7	4	-	-	3
Prob laparotomie	5	4	-	1	-
Hauttumor	4	3	-	-	1
Sonstige Tumoren	8	5	2	-	1
Zystotomie	3	2	-	-	1
Knochentumor	2	-	-	-	2
Ovariohysterektomie	3	3	-	-	-
Sehnenruptur	1	-	-	-	1
Korrekturosteotomie	1	-	-	-	1
Osteochondrosis dissecans	1	-	-	-	1
Ektopischer Ureter	1	-	-	-	1
Summe	175	66	5	5	99

Bei den 99 in die Untersuchung des perioperativen Verlaufes aufgenommenen Hunden wurden die in Tabelle 5 aufgeführten Befunde erhoben und protokolliert. Entsprechend dem postoperativen Verlauf der Wundheilung erfolgte primär eine Einteilung in zwei Gruppen. Patienten mit Abweichungen vom komplikationslosen Verlauf der Heilung im Wundbereich wurden der Gruppe Wundheilungsstörungen zugeordnet. Patienten, welche im postoperativen Verlauf keine Anzeichen für das Vorliegen von Störungen im Heilungsverlauf der Wunde aufwiesen, dienten als Kontrollgruppe. Die Patienten der Gruppe Wundheilungsstörungen wurden gemäß der Art der Wundkomplikation in die Gruppen Wundinfektion, Nahtdehiszenz, Serom, Hämatom, passagerer Reizzustand und Sonstige eingeteilt.

Tabelle 5: Parameter zur Untersuchung des perioperativen Heilungsverlaufes

Zeitpunkt	Befunde							Therapie
	Klinische Befunde			Laborbefunde			Sonstige Befunde	
	Allgemeinbefund	Lokalbefund	Körpertemperatur	CRP-Konzentration im Blutserum	Leukozytenzahl im Blut	Sonstige Laborbefunde		
präop.	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◇	◇
1. Tag postop.	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◇	◇
2. Tag postop.	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◇	◇
3. Tag postop.	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◇	◇
4. Tag postop.	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◇	◇
5. Tag postop.	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◇	◇
6. Tag postop.	◆	◆	◆	◆	◆	◇	◇	◇

Anmerkungen: ◆ = obligatorische Erfassung, ◇ = Erfassung sofern weitergehende diagnostische oder therapeutische Maßnahmen aufgrund des Vorliegens einer medizinischen Indikation durchgeführt wurden

Die Definition der Wundheilungsstörung sowie die Einteilung und Definition der einzelnen Arten von Wundheilungsstörungen erfolgte auf Grundlage der Veröffentlichungen von SCHWARZ (1981), VERKKALA und Mitarbeitern (1987), KNAPP (1988), SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK (1990), WALECZEK und Mitarbeitern (1991), WILDE und WILDE (1993), BOURGUIGNAT und Mitarbeitern (1996), HALLERN und Mitarbeitern (1996) sowie BRUNNBERG und Mitarbeitern (1997) und wurde für die vorliegenden Untersuchungen wie folgt festgelegt:

- Komplikationslose Wundheilung: Eine komplikationslose Wundheilung liegt vor, wenn im postoperativen Verlauf, spätestens ab dem dritten Tag, eine deutliche Abnahme der initialen Entzündungssymptomatik im Wundbereich zu beobachten ist und keine sonstigen Hinweise für Abweichungen im Wundheilungsverlauf vorliegen.
- Wundheilungsstörung: Als Wundheilungsstörung werden alle Vorgänge im Wundgebiet bezeichnet, die den normalen Ablauf der Wundheilung ändern oder verzögern.
- Wundinfektion: Eine Wundinfektion liegt vor, wenn entweder eine purulente Exsudation im Wundbereich zu erkennen ist oder wenn, in Verbindung mit dem Vorliegen einer klassischen klinischen Entzündungssymptomatik im Wundbereich, der bakteriologische Befund einer in der Wundtiefe entnommenen Tupferprobe positiv ist.

- d) Nahtdehiszenz: Bei einer Nahtdehiszenz handelt es sich um einen Zustand, bei dem Teile der Wundflächen trotz der Adaptationsnähte nicht miteinander verkleben und bindegewebig verbunden werden, sondern voneinander zurückweichen.
- e) Serom: Bei einem Serom handelt es sich um Ansammlungen von serösem Exsudat in Wundspalten.
- f) Hämatom: Ein Hämatom ist durch eine, postoperativ in Erscheinung tretende, Ansammlung von Blut im Wundspalt charakterisiert.
- g) Passagerer Reizzustand: Ein passagerer Reizzustand liegt vor, wenn die beiden nachfolgend genannten Sachverhalte gegeben sind. Zum einen zeichnet sich ein passagerer Reizzustand dadurch aus, dass am dritten postoperativen Tag noch kein deutliches Abklingen der Entzündungssymptomatik im Wundbereich festzustellen ist oder es nach bereits erfolgter Beruhigung zu einem Wiederaufflammen dieser Entzündung kommt. Zum anderen ist ein passagerer Reizzustand dadurch charakterisiert, dass neben der Entzündungssymptomatik keine weiteren Befunde erhoben werden können, die eine eindeutige Zuordnung dieses Wundheilungsverlaufes in eine der übrigen Arten von Wundheilungsstörungen zulassen.
- h) Sonstige postoperative chirurgische Komplikationen: Hierunter fallen alle Abweichungen vom normalen Verlauf der postoperativen Heilung, die weder als passagerer Reizzustand, noch als Wundinfektion, Nahtdehiszenz, Serom oder Hämatom angesprochen werden können.

Aufgrund der, bei Patienten mit sonstigen postoperativen chirurgischen Komplikationen zu erwartenden, Inhomogenität bezüglich der zu beobachtenden klinischen Symptomatik, gelten Patienten mit derartigen Komplikationen im Rahmen dieser Studie nicht als eigenständige Gruppe. Sie sind somit auch kein inhaltlicher Bestandteil der Zielstellung dieser Studie.

Patienten, bei denen im postoperativen Verlauf der Wundheilung mehrere Formen von Wundheilungsstörungen nach- oder nebeneinander in Erscheinung traten, wurden derjenigen Gruppe von Wundheilungsstörungen zugeordnet, welche das Wundheilungsgeschehen im konkreten Fall dominierte oder welche anerkanntermaßen als die schwerwiegendere Wundkomplikation angesehen wird. So wurde beispielsweise eine Nahtdehiszenz mit gleichzeitiger purulenter Exsudation der Gruppe postoperative Wundinfektion zugeordnet, da die Wundinfektion allgemein als die schwerwiegendste Komplikationsform im Wundbereich gilt (KNAPP 1985, KLOSS 1989). Dementsprechend wurden auch sekundär infizierte Hämatome oder Serome der Gruppe Wundinfektion zugeordnet.

Die Eingruppierung der 99 Hunde, welche in die Untersuchung zum perioperativen Wundheilungsverlauf aufgenommen wurden, erfolgte auf Basis der oben aufgeführten Definitionen und Richtlinien. Das Ergebnis dieser Gruppenbildung ist Tabelle 6 zu entnehmen.

Tabelle 6: Übersicht über die Zuordnung der in die Untersuchung zum perioperativen Wundheilungsverlauf aufgenommenen Patienten

Gruppeneinteilung bezüglich des postoperativen Verlaufes der Wundheilung		Anzahl der Hunde		
Komplikationsloser Heilungsverlauf		57		
Wundheilungsstörungen	Wundinfektion	11	42	99
	Nahtdehiszenz	5		
	Serom	6		
	Hämatom	7		
	Passagerer Reizzustand	12		
	Sonstige	1		

3.2 Ermittlung der Parameter

3.2.1 Bestimmung der Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins

3.2.1.1 Entnahme, Aufbereitung und Lagerung der Proben

Die Entnahme der Blutproben für die Bestimmung des caninen CRP zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten erfolgte an der Vena cephalica antebrachii oder an der Vena saphena unter Verwendung von Serum-Blutentnahmeröhrchen. Im Anschluss an die Probenentnahme wurde nach vollständiger Gerinnung im Labor der Klinik für Kleintiere eine 10-minütige Zentrifugation der Blutentnahmeröhrchen in der Eppendorf Zentrifuge 5403 bei 2400 g und 4 °C durchgeführt. Der Überstand wurde daraufhin in Eppendorfgefäße abpipettiert. Die Lagerung der Proben erfolgte bei einer Temperatur von -20 °C. Nach RILEY und ZONTINE (1972) kommt es durch eine Lagerung bei -20 °C sowie durch den Gefrier- und Auftauprozess zu keiner Beeinflussung der Höhe des CRP-Gehaltes. Bei Vorhandensein einer größeren Anzahl von Proben wurden diese nach maximal 6-monatiger Lagerung, unter Aufrechterhaltung der Kühlung, an das Institut für Bakteriologie und Mykologie der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig zur Bestimmung der CRP-Konzentrationen weitergeleitet.

3.2.1.2 Nachweisverfahren

Durchführung der Bestimmungen

Die Bestimmung der Konzentrationen des caninen CRP im Blutserum erfolgte an dem Institut für Bakteriologie und Mykologie (Direktor: Frau Prof. Dr. habil. M. Krüger) der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig durch Herrn Dr. W. Schrödl. Bei dem eingesetzten Nachweisverfahren handelt es sich um einen von SCHRÖDL (1994) entwickelten und von BÖRNGEN (1998) modifizierten kompetitiven Enzymimmunoassay, der auf dem nachfolgend beschriebenen Prinzip beruht.

Prinzip des Testsystems

Bei dem eingesetzten Enzymimmunoassay wurde als festphasenadsorbierter Ligand Rinderserumalbumin mit kovalent gebundenem Phosphorylcholin (PC) verwendet. Das in der Probe befindliche CRP konkurrierte um die PC-Bindungsstellen mit Biotin-markiertem humanen CRP (Biotin-CRP_{human}). Das gebundene Biotin-CRP wurde mit Streptavidin-Peroxidase und einem Peroxidase-spezifischem Substrat nachgewiesen und der Substanzumsatz (TMB) photometrisch gemessen.

Validierung des Testsystems

Die Validierung des verwandten Nachweisverfahrens wurde von BÖRNGEN (1998) durchgeführt. Im Rahmen dieser Untersuchungen wurden 730 Proben mit dem kompetitiven ELISA und mit einem direkten ELISA nach YAMAMOTO und Mitarbeitern (1992) als Referenzmethode bestimmt. Der Nachweisbereich des kompetitiven ELISA nach BÖRNGEN (1998) lag für canines CRP bei 15 µg/ml bis 1100 µg/ml, der Intraassayvariationskoeffizient betrug im Nachweisbereich von 200 µg/ml 8,3 % und im Nachweisbereich von 600 µg/ml 10,2 %, der Interassayvariationskoeffizient lag bei 14,8 %. Diese Variationskoeffizienten liegen nach BÜRGER und Mitarbeitern (1987), SCHRÖDL (1994) und YAMAMOTO und Mitarbeitern (1994b) in einer für ELISA üblichen Größenordnung. Der Korrelationkoeffizient zwischen der Referenzmethode und dem kompetitiven ELISA lag bei $r = 0,87$, was nach BÖRNGEN (1998) auf eine ausreichende Genauigkeit und Sensitivität des Systems hindeutet. Die Prüfung des Systems auf Spezifität gegenüber CRP erfolgte auf Grundlage der von DILLMANN und Mitarbeitern (1966) sowie YAMAMOTO und Mitarbeitern (1992) festgestellten Instabilität des caninen sowie humanen CRP gegenüber einer Erhitzung auf 70 °C an 10 Proben. Erhitzte und nicht erhitzte Proben wurden parallel bestimmt, alle erhitzten Proben wiesen optische Dichten im Bereich der Negativkontrolle auf. Nach BÖRNGEN (1998) ist damit das Testsystem durch eine ausreichend hohe Spezifität gegenüber caninem CRP charakterisiert. Darüber hinaus wurde überprüft, ob Unterschiede in den CRP-Konzentrationen bei Verwendung von Plasma oder Serum nachweisbar sind. Bei 10 Tieren wurde gleichzeitig Serum, Litium-Heparin und EDTA-Plasma gewonnen und die CRP-Bestimmung mit dem kompetitiven ELISA durchgeführt. Der von BÖRNGEN (1998) weiterentwickelte kompetitive Enzymimmunoassay erwies sich für die Bestimmung des caninen CRP sowohl in Serum als auch in Litium-Heparin- und EDTA-Plasma als geeignet. Aufgrund der durchgeführten Untersuchungen eignet sich der beschriebene kompetitive ELISA für die routinemäßige Bestimmung der CRP-Konzentration beim Hund (BÖRNGEN 1998).

3.2.2 Bestimmung der Leukozytenzahl im Blut

Entnahme, Aufbereitung, und Lagerung der Proben

Die Entnahme der Blutproben für die Bestimmung der LZ im Blut erfolgte zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten an der Vena cephalica antebrachii oder an der Vena saphena unter Verwendung von Kalium-EDTA-Blutentnahmeröhrchen. Unmittelbar im Anschluss an die Probenentnahme wurde im Labor der Klinik für Kleintiere der Veterinärmedizinischen Fakultät der Universität Leipzig die LZ bestimmt.

Nachweisverfahren

Die Ermittlung der LZ im Blut erfolgte mittels dem Blutbildanalysegerät CELLTAC® (Modell MEK-6108G VET) der NIHON KOHDEN EUROPE GmbH unter Einhaltung der Messvorschriften. Die Kalibrierung und die Durchführung der Präzisionskontrolle wurde gemäß den Empfehlungen und Vorschriften des Herstellers durchgeführt. Das bei diesem Gerät angewandte Prinzip der Zellzählung beruht auf einem Impedanzänderungsverfahren.

Referenzbereich

Der Referenzbereich für die LZ im Blut wurde, auf Grundlage der Untersuchungen von EWING und Mitarbeitern (1972), mit 8,2 bis 15,3 G/l festgelegt.

3.2.3 Ermittlung der Körpertemperatur

Die KT wurde mit Hilfe handelsüblicher, digitaler Thermometer ermittelt, die gemäß Medizinproduktegesetz einer Prüfung im Rahmen des Konformitätsbewertungsverfahrens unterzogen wurden und die entsprechende CE-Kennzeichnung aufwiesen. Die Messung der KT erfolgte rektal. Für die KT wurde ein Referenzbereich von 37,5 bis 39,0 °C, entsprechend den Untersuchungen von JENSEN und Mitarbeitern (1994), festgelegt.

3.3 Statistische Prüfung der ermittelten Daten

Die statistische Auswertung der ermittelten Daten erfolgte unter Verwendung der Statistiksoftware SPSS 10.0. Die Normalverteilung der Daten wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test geprüft. Die Daten wurden jedoch, aufgrund des Vorliegens mehrere kleiner Gruppengrößen, generell als nicht-normalverteilt betrachtet. Die Darstellung der Daten erfolgte durch die Ermittlung des Medians ($\tilde{x}$) sowie der 25 % (Q 25 %) und 75 % (Q 75 %) Quartile. Die Daten wurden einer Varianzanalyse mit anschließendem Student-Newman-Keuls-Test unterzogen. Als obere und

untere Grenze des Referenzbereiches für die, bei gesunden Hunden ermittelte, CRP-Konzentration wurde das 25 % beziehungsweise 75 % Quartil, als Referenzwert der Median festgelegt. Bei Ermittlung von Signifikanzen wurde eine Irrtumswahrscheinlichkeit (Signifikanzniveau) von $p \leq 0,05$ vorgegeben. Die Durchführung paarweiser Vergleiche, beziehungsweise die Prüfung der Daten auf das Vorliegen von Signifikanzen zwischen den einzelnen Entnahmezeitpunkten im postoperativen Verlauf untereinander und zwischen den Entnahmezeitpunkten und dem Vergleichs- beziehungsweise Referenzwert, erfolgte mittels Wilcoxon-Test. Ebenfalls mittels Wilcoxon-Test wurde das Vorliegen von Signifikanzen zwischen den einzelnen Gruppen bei der Überprüfung der Einflussfaktoren Zeitdauer Trauma - präoperative Probenentnahme und Schwere der Traumatisierung sowie zwischen diesen Gruppen und dem Vergleichswert geprüft. Die Prüfung der Parameterdaten auf Signifikanzen zwischen den verschiedenen Gruppen, zu den einander entsprechenden Entnahme- beziehungsweise Messzeitpunkten, erfolgte mittels ANOVA. Die Veranschaulichung der ermittelten Konzentrationen des CRP im Blutserum erfolgt mittels Graphiken, die in Abbildung 1 erläutert sind.

Abbildung 1: Erläuterung der nachfolgenden graphischen Darstellung der CRP-Konzentrationen mittels Median sowie 25 % und 75 % Quartil.

Mit Ausnahme der Einzelfallbetrachtungen werden nachfolgend nur statistisch signifikante Unterschiede in die Darstellung der Ergebnisse und in die Diskussion einbezogen. Bezüglich der Betrachtung der Einzelfälle wurde das Vorliegen eines Anstieges oder Abfalles der CRP-Konzentration dann als gegeben angesehen, wenn dieser prozentual über den nach BÖRNGEN (1998) für das verwendete Nachweisverfahren angegebenen Intraassayvariationskoeffizienten (Reproduzierbarkeit innerhalb der Serie) von 10,2 % lag.

4. Ergebnisse

4.1 Klinisch gesunde Hunde

Alle 39 Hunde, die zur Ermittlung des Vergleichswertes der Konzentration des caninen CRP im Blutserum herangezogen wurden, zeigten klinisch keine Anzeichen für das Vorliegen von Erkrankungen. Die ermittelten Daten für die CRP-Konzentration erwiesen sich als nicht-normalverteilt. Zwischen den Altersgruppen (< 2 Jahre, ≥ 2 Jahre < 4 Jahre und ≥ 4 Jahre), zwischen männlichen und weiblichen Tieren sowie zwischen Mischlingen und den übrigen Rassen konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der CRP-Konzentration ermittelt werden. Auf Grundlage der Ermittlung des Median sowie des 25 % und 75 % Quartils wurde für die Konzentration des caninen CRP im Blutserum ein Vergleichsbereich von 9,9 $\mu\text{g/ml}$ (Q 25 %) bis 20,5 $\mu\text{g/ml}$ (Q 75 %) beziehungsweise ein Vergleichswert von 13,5 $\mu\text{g/ml}$ ($\bar{x}$) errechnet.

4.2 Hunde im perioperativen Verlauf

4.2.1 Einfluss der zwischen Trauma und präoperativer Probenentnahme verstrichenen Zeit auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum

In der *Gruppe I* (< 6 h) wurden 10 Patienten erfasst. Diese Patienten wiesen in erster Linie isolierte Weichteilschäden dritten Grades auf. Daneben handelte es sich um einen isolierten Weichteilschaden zweiten Grades und eine drittgradig offene Fraktur. Die bei diesen Patienten präoperativ ermittelte Konzentration des caninen CRP im Blutserum ($\bar{x} = 12,1 \mu\text{g/ml}$) zeigte keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem CRP-Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$). Der *Gruppe II* (≥ 6 h < 48 h) wurden insgesamt 52 Patienten mit den verschiedensten Traumata unterschiedlichster Schwere zugeordnet. Die CRP-Konzentration dieser Gruppe ($\bar{x} = 183,0 \mu\text{g/ml}$) war signifikant gegenüber dem CRP-Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) erhöht. Gleiches gilt für die CRP-Konzentration ($\bar{x} = 72,7 \mu\text{g/ml}$) der *Gruppe III* (≥ 48 h < 2 Wochen). Auch die 28 Patienten der Gruppe III zeichneten sich durch die unterschiedlichsten Traumata und Traumatisierungsausmaße aus. Im Gegensatz zu den Gruppen II und III überwogen bei den 19 Patienten der *Gruppe IV* (≥ 2 Wochen) traumatische Insulte im Gelenkbereich wie beispielsweise Luxationen und Kreuzbandrupturen. Daneben waren aber auch geschlossene Frakturen unterschiedlicher Ausprägung sowie Traumatisierungen im Bereich der Wirbelsäule anzutreffen. Die ermittelte CRP-Konzentration ($\bar{x} = 19,3 \mu\text{g/ml}$) dieser Gruppe wies keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem CRP-Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) auf. Zwischen fast allen Gruppen konnten signifikante CRP-Konzentrationsunterschiede errechnet werden, lediglich zwischen Gruppe I und IV war keine entsprechende Signifikanz vorhanden. Eine Übersicht über die ermittelten CRP-Konzentration im Blutserum sowie die errechneten Signifikanzen sind dem Anhang (Tabelle I und II) zu entnehmen.

4.2.2 Einfluss der Schwere der Traumatisierung auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum

Patienten mit isolierten Weichteilschäden ersten und zweiten Grades, Patienten mit geschlossenen Frakturen des Grades Null sowie Patienten mit offenen Frakturen ersten, zweiten und vierten Grades konnten bei den vorliegenden Untersuchungen nicht erfasst werden.

Die ermittelten CRP-Konzentrationen bei Patienten mit isolierter Weichteilschädigung dritten Grades ($\bar{x} = 160,6 \mu\text{g/ml}$; $n = 4$), geschlossener Fraktur ersten ($\bar{x} = 104,0 \mu\text{g/ml}$; $n = 8$), zweiten ($\bar{x} = 170,8 \mu\text{g/ml}$; $n = 14$) und dritten Grades ($\bar{x} = 256,4 \mu\text{g/ml}$; $n = 7$) sowie offener Fraktur dritten Grades ($\bar{x} = 378,8 \mu\text{g/ml}$; $n = 5$) lagen alle signifikant über dem CRP-Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$).

Die bei drittgradig isolierten Weichteilschädigungen zu beobachtende CRP-Konzentration ($\bar{x} = 160,6 \mu\text{g/ml}$) zeigte keinen signifikanten Unterschied zu den CRP-Konzentrationen bei geschlossenen Frakturen ersten ($\bar{x} = 104,0 \mu\text{g/ml}$), zweiten ($\bar{x} = 170,8 \mu\text{g/ml}$) und dritten Grades ($\bar{x} = 256,4 \mu\text{g/ml}$) sowie offenen Frakturen dritten Grades ($\bar{x} = 378,8 \mu\text{g/ml}$). Signifikante Unterschiede bezüglich der CRP-Konzentration waren zwischen geschlossenen Frakturen ersten Grades ($\bar{x} = 104,0 \mu\text{g/ml}$) und solchen dritten Grades ($\bar{x} = 256,4 \mu\text{g/ml}$) sowie zwischen drittgradig offenen Frakturen ($\bar{x} = 378,8 \mu\text{g/ml}$) und geschlossenen Frakturen ersten Grades ($\bar{x} = 104,0 \mu\text{g/ml}$) festzustellen. Keine signifikanten Unterschiede der CRP-Konzentration waren hingegen zwischen geschlossenen Frakturen ersten ($\bar{x} = 104,0 \mu\text{g/ml}$) und zweiten Grades ($\bar{x} = 170,8 \mu\text{g/ml}$), geschlossenen Frakturen zweiten ($\bar{x} = 170,8 \mu\text{g/ml}$) und dritten Grades ($\bar{x} = 256,4 \mu\text{g/ml}$), offenen Frakturen dritten Grades ($\bar{x} = 378,8 \mu\text{g/ml}$) und geschlossenen Frakturen zweiten Grades ($\bar{x} = 170,8 \mu\text{g/ml}$) sowie zwischen drittgradig offenen ($\bar{x} = 378,8 \mu\text{g/ml}$) und drittgradig geschlossenen Frakturen ($\bar{x} = 256,4 \mu\text{g/ml}$) zu verzeichnen. Die, im Zusammenhang mit der Ermittlung des Einflusses der Traumatisierungsschwere auf die präoperative Konzentration des caninen CRP, ermittelten Werte sowie die errechneten Signifikanzen sind im Anhang (Tabelle III und IV) aufgeführt.

4.2.3 Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Abhängigkeit vom postoperativen Wundheilungsverlauf

Im Rahmen der Untersuchungen zum Verhalten von CRP-Konzentration im Blutserum, LZ im Blut und KT in Abhängigkeit vom postoperativen Verlauf der Wundheilung wurden 99 Hunde erfasst. Im Anhang (Tabellen V bis XVIII) sind die ermittelten Werte für die Konzentration des CRP im Blutserum, die LZ im Blut und die KT sowie die errechneten Signifikanzen zusammengefasst. Tabelle 7 gibt Auskunft über die aus dem Anhang zu entnehmenden Informationen.

Tabelle 7: Übersicht über die aus dem Anhang ersichtlichen Informationen

Informationsgehalt		Tabelle im Anhang
<i>Mediane und Quartile der CRP-Konzentration in Bezug zur zwischen Trauma und präoperativer Probenentnahme liegenden Zeit</i>		I
<i>Signifikanzen bezüglich der CRP-Konzentration in Abhängigkeit von der zwischen Trauma und präoperativer Probenentnahme liegenden Zeit</i>		II
<i>Mediane und Quartile der CRP-Konzentration in Bezug zum Ausmaß der präoperativen Traumatisierung</i>		III
<i>Signifikanzen bezüglich der CRP-Konzentration in Abhängigkeit vom Ausmaß der präoperativen Traumatisierung</i>		IV
<i>Mediane und Quartile von CRP-Konzentration im Blutserum, LZ im Blut und KT zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten im perioperativen Verlauf</i>	Komplikationslose Wundheilung	V
	Wundinfektion	VII
	Nahtdehiszenz	IX
	Serom	XI
	Hämatom	XIII
	Passagerer Reizzustand	XV
<i>Signifikanzen innerhalb der einzelnen Gruppen zwischen den Entnahmezeitpunkten im perioperativen Verlauf bezüglich CRP-Konzentration im Blutserum, LZ im Blut und KT</i>	Komplikationslose Wundheilung	VI
	Wundinfektion	VIII
	Nahtdehiszenz	X
	Serom	XII
	Hämatom	XIV
	Passagerer Reizzustand	XVI
<i>Signifikanzen zwischen der Kontrollgruppe und den Gruppen Wundinfektion, Nahtdehiszenz, Serom, Hämatom und passagerer Reizzustand im perioperativen Verlauf bezüglich CRP-Konzentration im Blutserum, LZ im Blut und KT</i>		XVII
<i>Signifikanzen zwischen gesunden Hunden und den Gruppen komplikationslose Wundheilung, Wundinfektion, Nahtdehiszenz, Serom, Hämatom und passagerer Reizzustand zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten im perioperativen Verlauf bezüglich der CRP-Konzentration im Blutserum</i>		XVIII

4.2.3.1 Hunde mit komplikationsloser Wundheilung (Kontrollgruppe)

Klinische Befunde

Alle in dieser Gruppe erfassten 57 Hunde zeichneten sich durch einen ungestörten Verlauf der Wundheilung aus. Dieser äußerte sich klinisch als stetiger, deutlich zu beobachtender Rückgang der initialen postoperativen Entzündungssymptomatik im Wundbereich, spätestens ab dem dritten postoperativen Tag. Bei diesen Hunden lagen außerdem keine weiteren Anzeichen für das Vorliegen von lokalen oder systemischen Erkrankungen oder Entzündungsprozessen vor.

Konzentrationen des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum

Die bei Patienten mit ungestörtem postoperativen Heilungsverlauf ermittelten Konzentrationen des caninen CRP im Blutserum sind in Abbildung 2 graphisch dargestellt. Mit Ausnahme der Konzentrationen zwischen der präoperativen Probenentnahme und dem zweiten beziehungsweise dritten postoperativen Tag, waren zwischen allen übrigen Entnahmezeitpunkten signifikante

Unterschiede bezüglich der Konzentration des CRP nachweisbar. Der Verlauf der Konzentration des caninen CRP im Blutserum bei komplikationslosem Heilungsverlauf zeichnete sich demzufolge zunächst durch einen signifikanten Konzentrationsanstieg von präoperativ ermittelten 57,2 µg/ml ($\bar{x}$) auf 170,8 µg/ml ($\bar{x}$) am ersten postoperativen Tag aus.

Abbildung 2: Median sowie 25 % und 75 % Quartil der perioperativ bei 57 Hunden mit komplikationsloser postoperativer Wundheilung ermittelten Konzentrationen des caninen CRP im Blutserum

Im Anschluss daran war ein signifikanter Abfall der Serum-CRP-Konzentration auf 104,9 µg/ml ($\bar{x}$) am zweiten, 67,4 µg/ml ($\bar{x}$) am dritten, 44,9 µg/ml ($\bar{x}$) am vierten, 40,5 µg/ml ($\bar{x}$) am fünften und 30,1 µg/ml ($\bar{x}$) am sechsten postoperativen Tag festzustellen. Die am vierten ($\bar{x}$ = 44,9 µg/ml), fünften ($\bar{x}$ = 40,5 µg/ml) und sechsten ($\bar{x}$ = 30,1 µg/ml) postoperativen Tag ermittelten CRP-Konzentrationen waren signifikant gegenüber dem präoperativ ermittelten Wert ($\bar{x}$ = 57,2 µg/ml) erniedrigt. Alle zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten ermittelten CRP-Konzentrationen waren signifikant höher als der für das canine CRP ermittelte Vergleichswert von 13,5 µg/ml ($\bar{x}$). Von den 57 Patienten mit komplikationsloser Wundheilung zeigten 49 (85,9 %) im postoperativen Verlauf zunächst einen Anstieg der CRP-Konzentration. Hierbei wurden Maximalwerte erreicht, die mit CRP-Konzentrationen von über 1000 µg/ml eine mehr als 74-fache Erhöhung gegenüber dem Vergleichswert darstellten. Der Gipfel dieses initialen Anstieges wurde bei 43 Patienten (75,4 %) bereits am ersten postoperativen Tag, bei den übrigen 6 Patienten (10,5 %) spätestens am zweiten postoperativen Tag erreicht. Lediglich bei 8 Patienten (14,0 %) war die präoperative CRP-Konzentration höher als die postoperativen CRP-Konzentrationen. Im weiteren postoperativen Verlauf war nach Erreichen des initialen Gipfels bei 47 (82,4 %) von 57 Patienten ein kontinuierlicher Abfall der CRP-Konzentrationen zu verzeichnen. Bei 10 Patienten (17,5 %)

wurde dieser kontinuierliche Konzentrationsabfall durch einen Wiederanstieg unterbrochen, der sich jedoch bei 9 (15,7 %) von 10 (17,5 %) Patienten lediglich zu einem einzigen Entnahmezeitpunkt nachweisen ließ. Darüber hinaus erreichte dieser Wiederanstieg nur in zwei Fällen (3,5 %) mehr als 100 % (115 % und 133 %) des vorherigen Wertes. In diesen zwei Fällen waren zudem die absoluten CRP-Konzentrationen mit 42,9 µg/ml beziehungsweise 34,8 µg/ml nur um das zwei- bis dreifache gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x}$ = 13,5 µg/ml) erhöht. Auch bei den übrigen 8 Patienten (14,0 %) wurden beim erneuten Konzentrationsanstieg nur Werte erreicht, die um das zwei- bis maximal siebenfache über dem Vergleichswert lagen. Die am zweiten Gipfel maximal erreichte absolute CRP-Konzentration lag bei 96 µg/ml.

Leukozytenzahl im Blut

Bezüglich der LZ im Blut waren lediglich zwischen dem präoperativen ($\bar{x}$ = 10,9 G/l) und dem am ersten postoperativen Tag ($\bar{x}$ = 15,6 G/l) sowie zwischen dem ersten und allen darauf folgenden postoperativen Tagen (zweiter Tag: $\bar{x}$ = 10,9 G/l, dritter Tag: $\bar{x}$ = 10,0 G/l, vierter Tag: $\bar{x}$ = 10,6 G/l, fünfter Tag: $\bar{x}$ = 10,4 G/l, sechster Tag: $\bar{x}$ = 10,2 G/l) signifikante Unterschiede festzustellen. Der postoperative Verlauf der LZ im Blut war bei komplikationsloser Wundheilung folglich, ausgehend von einem präoperativen Wert von 10,9 G/l ($\bar{x}$), durch einen signifikanten Anstieg auf 15,6 G/l ($\bar{x}$) am ersten postoperativen Tag und einen sich hieran anschließenden signifikanten Abfall auf 10,9 G/l ($\bar{x}$) am zweiten postoperativen Tag charakterisiert. Zwischen den postoperativen Tagen drei ($\bar{x}$ = 10,0 G/l), vier ($\bar{x}$ = 10,6), fünf ($\bar{x}$ = 10,4 G/l) und sechs ($\bar{x}$ = 10,2 G/l) bestanden bezüglich der LZ keine signifikanten Unterschiede. Die ermittelten LZ lagen, mit Ausnahme einer leichten Erhöhung am ersten postoperativen Tag ($\bar{x}$ = 15,6 G/l), zu allen Entnahmezeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches (8,2 bis 15,3 G/l) nach EWING und Mitarbeitern (1972).

Von den 57 Hunden mit komplikationslosem Heilungsverlauf wiesen 24 (42,1 %) keine Erhöhung der LZ auf. Nur bei 24 Hunden (42,1 %) war ein initialer Anstieg der LZ auf Werte oberhalb des Referenzwertes festzustellen, wobei der initiale Gipfel bei 22 Patienten (38,5 %) bereits am ersten und lediglich bei zwei Patienten am zweiten postoperativen Tag erreicht wurde. 9 Patienten (15,7 %) wiesen bereits präoperativ die höchsten LZ auf. Einen Abfall der LZ in den Referenzbereich nach initial erhöhten Werten zeigten 33 Hunde (57,8 %). Nur bei 11 (19,2 %) von 57 Patienten war nach initialem Abfall der LZ beziehungsweise ausgehend von Werten im Referenzbereich eine erneute (9 Hunde (15,7 %)) beziehungsweise erstmalige (2 Hunde (3,5 %)) Erhöhung festzustellen.

Körpertemperatur

Signifikante Unterschiede bezüglich der KT waren lediglich zwischen der präoperativen Messung ($\bar{x}$ = 38,7 °C) und dem dritten ($\bar{x}$ = 38,6 °C), vierten ($\bar{x}$ = 38,5 °C) beziehungsweise sechsten ($\bar{x}$ = 38,6 °C) postoperativen Tag sowie zwischen dem vierten ($\bar{x}$ = 38,5 °C) und dem zweiten ($\bar{x}$ = 38,6 °C) beziehungsweise dritten ($\bar{x}$ = 38,6 °C) postoperativen Tag zu ermitteln. Alle

ermittelten Temperaturen lagen hierbei innerhalb des Referenzbereiches von 37,5 bis 39,0 °C nach JENSEN und Mitarbeitern (1994).

Von 57 Hunden mit komplikationslosem Verlauf der Wundheilung wiesen 42 (73,6 %) keine Abweichungen der KT gegenüber dem Referenzwert auf. Der Verlauf der KT zeichnete sich bei zwei Hunden (3,5 %) durch einen präoperativen Gipfel aus. Bei 10 Hunden (17,5 %) war ein initialer Anstieg der KT zum ersten oder zweiten postoperativen Tag, mit sich hieran anschließendem Abfall in den Referenzbereich zu verzeichnen. Dieser Abfall ging nur bei einem Patienten (1,7 %) in einen Wiederanstieg über. Ausgehend von Werten im Referenzbereich an den ersten postoperativen Tagen war in drei Fällen (5,2 %) im weiteren Verlauf eine Erhöhung der KT nachweisbar.

4.2.3.2 Hunde mit Wundinfektion

Klinische Befunde

Dieser Gruppe wurden elf Hunde zugeordnet, deren Wundbereich sich durch Merkmale auszeichnete, die gemäß Definition (siehe Kapitel 3.1.2.3) als sicheres Kriterium für das Vorhandensein einer Wundinfektion galten. Hierbei handelte es sich meist um eine purulente Exsudation, die häufig in Verbindung mit einer ausgeprägten Entzündungssymptomatik in Erscheinung trat. In den anderen Fällen konnte eine manifeste Wundinfektion aufgrund des Vorliegens einer über den dritten postoperativen Tag hinaus andauernden, ausgeprägten Entzündungssymptomatik im Wundbereich, in Verbindung mit einem positiven bakteriologischen Befund einer in der Wundtiefe entnommenen Tupferprobe, diagnostiziert werden.

Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum

Die Konzentrationen des caninen CRP im Blutserum bei Patienten mit Wundinfektion sind in Abbildung 3 wiedergegeben. Die CRP-Konzentration wies, ausgehend von präoperativ ermittelten 118,3 µg/ml ($\bar{x}$), einen signifikanten Anstieg auf 211,0 µg/ml ($\bar{x}$) am ersten beziehungsweise auf 196,8 µg/ml ($\bar{x}$) am zweiten postoperativen Tag auf. Hierbei waren zwischen dem ersten und dem zweiten postoperativen Tag keine signifikanten CRP-Konzentrationsunterschiede festzustellen. Im Anschluss an den initialen Anstieg war ein signifikanter Abfall der CRP-Konzentration vom ersten beziehungsweise zweiten postoperativen Tag zum dritten ($\bar{x}$ = 125,0 µg/ml), vierten ($\bar{x}$ = 120,5 µg/ml), fünften ($\bar{x}$ = 157,5 µg/ml) und sechsten ($\bar{x}$ = 114,9 µg/ml) postoperativen Tag zu beobachten. Mit Ausnahme eines signifikanten Unterschiedes zwischen dem vierten und dem sechsten postoperativen Tag konnten zwischen den postoperativen Tagen drei, vier, fünf und sechs keine weiteren Signifikanzen errechnet werden. Bei Patienten mit Wundinfektion waren alle zu den Entnahmezeitpunkten ermittelten CRP-Konzentrationen signifikant höher als der Vergleichswert ($\bar{x}$ = 13,5 µg/ml).

Abbildung 3: Median sowie 25 % und 75 % Quartil der perioperativ bei 11 Hunden mit postoperativer Wundinfektion ermittelten Konzentrationen des caninen CRP im Blutserum

Beim Vergleich der, zu den einzelnen Entnahmezeitpunkten ermittelten, CRP-Konzentrationen zwischen Patienten mit Wundinfektion und Patienten mit komplikationsloser postoperativer Wundheilung (Kontrollgruppe) zeigte sich, dass die an den postoperativen Tagen zwei, drei, vier, fünf und sechs ermittelten CRP-Konzentrationen bei Patienten mit postoperativer Wundinfektion signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (zweiter Tag: $\bar{x} = 104,9 \mu\text{g/ml}$, dritter Tag: $\bar{x} = 67,4 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 44,9 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 30,1 \mu\text{g/ml}$) erhöht waren.

Bei zehn (90,9 %) von elf Patienten mit Wundinfektion war im postoperativen Verlauf ein initialer Anstieg der CRP-Konzentration zum ersten postoperativen Tag zu verzeichnen. Bei einem Patient (9,0 %) war die präoperativ ermittelte CRP-Konzentration höher als zu den übrigen Entnahmezeitpunkten. Im Anschluss an diesen initialen Gipfel der CRP-Konzentration zeigten alle elf Patienten (100 %) einen Konzentrationsabfall, der aber bei sechs Patienten (54,5 %) in einen ausgeprägten Wiederanstieg überging. Bei vier (36,3 %) der sechs Patienten (54,5 %) erstreckte sich die erneute Konzentrationserhöhung über mehrere Tage. Von den sechs Patienten (54,5 %) mit einem Wiederanstieg waren bei vier Patienten (36,3 %) während des zweiten Gipfels CRP-Konzentrationen von weniger als 100 % des vorherigen tiefsten CRP-Wertes zu ermitteln. Hierbei wurden jedoch Konzentrationen erreicht, die um das bis zu 17-fache ($239,5 \mu\text{g/ml}$) über dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) lagen. Bei zwei (18,1 %) der sechs Patienten (54,5 %) mit einem Wiederanstieg lag die CRP-Konzentration bei diesem zweiten Gipfel um 133 % ($42,4 \mu\text{g/ml}$) beziehungsweise 960 % ($335,0 \mu\text{g/ml}$) über dem vorhergehenden tiefsten Wert. Bei fünf (45,4 %) der elf erfassten Patienten mit Wundinfektion konnte kein Wiederanstieg der CRP-Konzentration beobachtet werden. Diese Patienten wiesen jedoch noch am sechsten postoperativen Tag mit CRP-Konzentrationen von $180,6 \mu\text{g/ml}$, $220,6 \mu\text{g/ml}$, $329,1 \mu\text{g/ml}$, $85,7 \mu\text{g/ml}$ beziehungsweise $101,1 \mu\text{g/ml}$ Werte auf, die eine Erhöhung um das 6- bis 24-fache gegenüber dem Vergleichswert

($\bar{x}$ = 13,5 µg/ml) darstellten. Der Zeitpunkt des erneuten Anstieges der CRP-Konzentration lag bei einem Patienten (9,0 %) vor der klinischen Manifestation der Wundinfektion. Bei vier (36,3 %) Patienten deckte sich der Wiederanstieg mit der Manifestation der Wundinfektion, bei einem Patienten (9,0 %) trat der Wiederanstieg mit einem Tag Verzögerung auf.

Leukozytenzahl im Blut

Signifikante Unterschiede im postoperativen Verlauf bezüglich der LZ im Blut waren lediglich zwischen den präoperativ ($\bar{x}$ = 10,2 G/l) und am ersten postoperativen Tag ($\bar{x}$ = 16,0 G/l) ermittelten Werten sowie zwischen dem zweiten ($\bar{x}$ = 14,7 G/l) und dem vierten postoperativen Tag ($\bar{x}$ = 12,4 G/l) nachweisbar. Gegenüber dem Referenzbereich (8,2 bis 15,3 G/l) nach EWING und Mitarbeitern (1972) war lediglich am ersten postoperativen Tag ($\bar{x}$ = 16,0 G/l) eine leichte Erhöhung der LZ nachweisbar. Zwischen Patienten mit Wundinfektion und Patienten mit komplikationslosem postoperativen Verlauf der Wundheilung (Kontrollgruppe) konnten bezüglich der LZ keine signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten festgestellt werden.

Fünf (45,4 %) der elf Patienten mit Wundinfektion wiesen keine Erhöhung der LZ gegenüber dem Referenzwert auf. Von den übrigen sechs Patienten (54,5 %) zeigten fünf (45,4 %) einen initialen Anstieg zum ersten oder zweiten postoperativen Tag. Bei einem Hund (9,0 %) war der höchste Wert für die LZ bereits präoperativ nachweisbar. Nach zunächst zu beobachtendem Abfall der LZ zeigten vier (36,3 %) von sechs Patienten einen Wiederanstieg der Werte, dessen stärkste Ausprägung im Zeitraum der klinischen Manifestation der Wundinfektion lag.

Körpertemperatur

Zwischen den einzelnen Messzeitpunkten waren im postoperativen Verlauf keine signifikanten Unterschiede bezüglich der KT nachweisbar. Alle ermittelten Werte lagen innerhalb des Referenzbereiches (37,5 bis 39,0 °C) nach JENSEN und Mitarbeitern (1994). Mit Ausnahme einer bei Patienten mit Wundinfektion am vierten postoperativen Tag ($\bar{x}$ = 38,8 °C) signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ($\bar{x}$ = 38,5 °C) erhöhten KT konnten keine weiteren Signifikanzen ermittelt werden.

Sieben (63,6 %) von elf Hunden mit Wundinfektion zeigten zu keinem Zeitpunkt Abweichungen der KT gegenüber dem Referenzwert. Vier Hunde (36,3 %) zeigten einen initialen Anstieg der KT zum ersten oder zweiten Tag mit nachfolgendem Abfall in den Referenzbereich. Nur bei zwei (18,1 %) dieser Patienten ging der Abfall in eine Temperaturerhöhung über (maximal 39,6 °C beziehungsweise 39,5 °C). Dieser Wiederanstieg erfolgte zum Zeitpunkt der Manifestation beziehungsweise mit eintägiger Verzögerung.

4.2.3.3 Hunde mit Nahtdehiszenz

Klinische Befunde

Bei den fünf Hunden mit Nahtdehiszenz war im postoperativen Verlauf ein Auseinanderweichen der ursprünglich adaptierten Wundränder zu beobachten. In einem Fall ging hiermit eine nur gering ausgeprägte Entzündungssymptomatik einher. Der Wundbereich der vier anderen Patienten zeichnete sich hingegen durch eine andauernde, mittel- bis hochgradige Entzündungsreaktion mit großen Spannungszuständen im Wundbereich aus. Diese Spannungszustände mündeten schließlich in ein Auseinanderweichen der Wundränder, ohne dass jedoch eindeutige, auf eine infektiöse Genese hindeutende Befunde erhoben werden konnten.

Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum

Bei Patienten mit postoperativer Nahtdehiszenz wurden für das canine CRP die in Abbildung 4 wiedergegebenen Konzentrationen ermittelt.

Im postoperativen Verlauf konnten für die Konzentration des caninen CRP im Blutserum bei Hunden mit Nahtdehiszenz keine signifikanten Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten nachgewiesen werden. Bei Patienten mit Nahtdehiszenz war die Konzentration des CRP lediglich am ersten ($\bar{x} = 83,5 \mu\text{g/ml}$) und am zweiten ($\bar{x} = 52,3 \mu\text{g/ml}$) postoperativen Tag signifikant höher als bei gesunden Hunden ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$). Präoperativ ($\bar{x} = 93,1 \mu\text{g/ml}$) sowie an den postoperativen Tagen drei ($\bar{x} = 38,8 \mu\text{g/ml}$), vier ($\bar{x} = 52,2 \mu\text{g/ml}$), fünf ($\bar{x} = 77,5 \mu\text{g/ml}$) und sechs ($\bar{x} = 63,4 \mu\text{g/ml}$) konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Allerdings erwiesen sich die, bei Patienten mit Nahtdehiszenz, ermittelten CRP-Konzentrationen an den postoperativen Tagen vier ($\bar{x} = 52,2 \mu\text{g/ml}$), fünf ($\bar{x} = 77,5 \mu\text{g/ml}$) und sechs ($\bar{x} = 63,4 \mu\text{g/ml}$) als signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (vierter Tag: $\bar{x} = 44,9 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 30,1 \mu\text{g/ml}$) erhöht.

Abbildung 4: Median sowie 25 % und 75 % Quartil der perioperativ bei 5 Hunden mit postoperativer Nahtdehiszenz ermittelten Konzentrationen des caninen CRP im Blutserum

Vier (80,0 %) der fünf Patienten mit Nahtdehiszenz zeigten einen initialen postoperativen Anstieg der CRP-Konzentration. Bei drei (60 %) dieser Patienten wurde der initiale Gipfel bereits am ersten postoperativen Tag erreicht. Bei einem Patienten (20 %) trat der initiale Gipfel der CRP-Konzentration erst am dritten postoperativen Tag mit 559,8 µg/ml auf. Einer (20 %) der fünf Patienten mit Nahtdehiszenz wies eine präoperative CRP-Konzentration auf, die höher als alle nachfolgend ermittelten Konzentrationen war. Alle fünf Patienten (100 %) zeigten nach diesem initialen Gipfel einen Abfall der CRP-Konzentration, der dann aber bei allen Patienten in einen deutlichen Wiederanstieg überging, der sich über mehrere Tage postoperativ erstreckte. Bei diesem Wiederanstieg wurden CRP-Konzentrationen zwischen 70,5 µg/ml und 671,5 µg/ml erreicht, die zwischen 34 % und 744 % über dem vorhergehenden tiefsten Wert lagen und eine 5- bis 49-fache Erhöhung gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) darstellten. Der Zeitpunkt des erneuten Anstiegs der CRP-Konzentration fiel bei zwei (40 %) von fünf Patienten mit dem Zeitpunkt des erstmaligen Auftretens der Nahtdehiszenz zusammen. In einem Fall (20 %) war ein Tag vor der Manifestation der Nahtdehiszenz ein Wiederanstieg der CRP-Konzentration zu verzeichnen. Bei zwei Patienten (40 %) kam es erst drei beziehungsweise fünf Tage nach dem Auftreten einer wenig ausgeprägten Nahtdehiszenz zu einem Wiederanstieg. Bei einem (20 %) dieser Patienten fiel das erstmalige Auftreten der Nahtdehiszenz mit dem initialen CRP-Gipfel von 559,8 µg/ml am dritten postoperativen Tag zusammen. Die sich weiter ausprägende Nahtdehiszenz mündete bei diesem Patienten schließlich in eine vollständige Dehiszenz, die sich mit dem Auftreten des zweiten CRP-Gipfels deckte.

Leukozytenzahl im Blut

Im postoperativen Verlauf waren, bezüglich der LZ im Blut, keine signifikanten Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten nachweisbar. Die LZ lag zu allen Entnahmezeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches (8,2 bis 15,3 G/l) nach EWING und Mitarbeitern (1972). Zwischen Patienten mit Nahtdehiszenz und Patienten mit komplikationslosem Verlauf der Wundheilung (Kontrollgruppe) waren zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten keine signifikanten Unterschiede der ermittelten LZ festzustellen.

Bei zwei Hunden (40 %) lag die LZ zu allen Entnahmezeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches nach EWING und Mitarbeitern (1972). Zwei Hunde (40 %) zeigten eine initiale Erhöhung zum ersten postoperativen Tag mit sich hieran anschließendem Abfall. Ein Patient (20 %) zeigte, ausgehend von im Referenzbereich liegenden Werten (8,2 bis 15,3 G/l), im postoperativen Verlauf eine Erhöhung der Leukozytenzahl, allerdings erst mehrere Tage nach dem ersten Auftreten der Nahtdehiszenz.

Körpertemperatur

Zwischen den einzelnen Messungen waren, bezüglich der KT, keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Auch bei einem Vergleich der Gruppe Nahtdehiszenz mit der Kontrollgruppe konnten, mit Ausnahme einer bei Patienten mit Nahtdehiszenz am vierten postoperativen Tag ($\bar{x} = 39,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$) signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ($\bar{x} = 38,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$) erhöhten KT, keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Mit Ausnahme einer leichten Erhöhung der KT am vierten postoperativen Tag, lagen alle für diese Gruppe ermittelten Mediane im von JENSEN und Mitarbeitern (1994) angegebenen Referenzbereich (37,5 bis 39,0 $^{\circ}\text{C}$).

Bei vier Patienten (80 %) waren alle ermittelten KT innerhalb des Referenzbereiches. Nur ein Hund (20 %) zeigte einen initialen Anstieg der KT zum zweiten postoperativen Tag, die, parallel zum Auftreten der Nahtdehiszenz, längere Zeit auf einem gegenüber dem Referenzwert erhöhten Niveau (maximal 39,3 $^{\circ}\text{C}$) blieb.

4.2.3.4 Hunde mit Serom

Klinische Befunde

Die bei sechs Patienten festgestellten Serombildungen waren durch mehr oder weniger ausgeprägte Ansammlungen einer klaren, serösen, hellrötlichen bis bernsteinfarbenen Flüssigkeit im Wundbereich charakterisiert. Wunde und Wundumgebung zeichneten sich darüber hinaus durch das weitgehende Fehlen von entzündlichen Reaktionen aus. Aus der Wundtiefe entnommene Tupferproben erwiesen sich bei einer bakteriologischen Untersuchung als negativ.

Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum

Bei Patienten, die im postoperativen Verlauf ein Serom entwickelten, konnten für das canine CRP im Blutserum die in Abbildung 5 wiedergegebenen Konzentrationen ermittelt werden.

Abbildung 5: Median sowie 25 % und 75 % Quartil der perioperativ bei 6 Hunden mit postoperativem Serom ermittelten Konzentrationen des caninen CRP im Blutserum

Die Konzentration des CRP im Blutserum bei Hunden mit Serom zeigte einen signifikanten Anstieg von 28,4 µg/ml ($\bar{x}$) präoperativ auf 136,1 µg/ml ($\bar{x}$) am ersten postoperativen Tag. Die CRP-Konzentrationen an den nachfolgenden postoperativen Tagen zwei ($\bar{x}$ = 81,2 µg/ml), drei ($\bar{x}$ = 61,3 µg/ml), vier ($\bar{x}$ = 39,3 µg/ml), fünf ($\bar{x}$ = 36,9 µg/ml) und sechs ($\bar{x}$ = 28,2 µg/ml) waren signifikant gegenüber dem ersten postoperativen Tag erniedrigt. Gegenüber der am zweiten postoperativen Tag ermittelten CRP-Konzentration ($\bar{x}$ = 81,2 µg/ml) erwiesen sich die Werte am dritten ($\bar{x}$ = 61,3 µg/ml), vierten ($\bar{x}$ = 39,3 µg/ml) und sechsten Tag ($\bar{x}$ = 28,2 µg/ml) ebenfalls als signifikant erniedrigt. Auch vom dritten ($\bar{x}$ = 61,3 µg/ml) zum vierten ($\bar{x}$ = 39,3 µg/ml) Tag postoperativ konnte eine signifikante Abnahme der Konzentration des CRP ermittelt werden. Während die CRP-Konzentrationen an den postoperativen Tagen eins ($\bar{x}$ = 136,1 µg/ml), zwei ($\bar{x}$ = 81,2 µg/ml) und drei ($\bar{x}$ = 61,3 µg/ml) signifikant gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x}$ = 13,5 µg/ml) erhöht waren, konnten bezüglich der übrigen Entnahmezeitpunkte keine signifikanten Unterschiede zum Referenzwert festgestellt werden. Die CRP-Konzentrationen bei Patienten mit Serom wiesen zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe auf.

Alle sechs Patienten (100 %) mit Serom zeigten innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage einen initialen Anstieg der CRP-Konzentration auf bis zu 583,9 µg/ml. Hieran schloss sich bei

allen Patienten (100 %) zunächst ein Konzentrationsabfall an. Lediglich zwei Patienten (33,3 %) zeigten im postoperativen Verlauf einen erneuten Anstieg der CRP-Konzentration, der mit 100,7 µg/ml beziehungsweise 110,6 µg/ml um 62 % bis 116 % über dem vorherigen tiefsten Wert lag und eine sieben- bis achtfache Erhöhung gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x}$ = 13,5 µg/ml) darstellte. Der Zeitpunkt des Wiederanstieges lag bei diesen beiden Patienten zeitlich deutlich hinter dem erstmaligen Auftreten eines Seromes.

Leukozytenzahl im Blut

Im postoperativen Verlauf waren die an den Tagen zwei ($\bar{x}$ = 9,3 G/l), drei ($\bar{x}$ = 7,5 G/l), vier ($\bar{x}$ = 7,9 G/l), fünf ($\bar{x}$ = 9,7 G/l) und sechs ($\bar{x}$ = 8,7 G/l) ermittelten LZ im Blut signifikant gegenüber dem am ersten postoperativen Tag ($\bar{x}$ = 14,0 G/l) ermittelten Wert erniedrigt. Zwischen dem präoperativen Wert ($\bar{x}$ = 9,9 G/l) und den zu den übrigen Entnahmezeitpunkten ermittelten LZ sowie zwischen den an den Tagen zwei bis sechs ermittelten Werten waren keine Signifikanzen nachweisbar. Alle ermittelten Werte für die LZ im Blut lagen innerhalb des Referenzbereiches (8,2 bis 15,3 G/l) nach EWING und Mitarbeitern (1972). Zwischen der Gruppe Serom und der Kontrollgruppe waren zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der LZ nachweisbar.

Bei vier Patienten (66,6 %) mit Serom war keine Erhöhung gegenüber dem Referenzbereich nach EWING und Mitarbeitern (1972) nachweisbar. Ein Patient (16,6 %) zeigte, im Anschluss an einen präoperativ erhöhten Wert, einen Abfall in den Referenzbereich, der nur an einem Tag durch eine erhöhte Leukozytenzahl unterbrochen wurde. Ein Patient (16,6 %) wies einen initialen Anstieg der Leukozytenzahl am ersten postoperativen Tag mit nachfolgendem Abfall in den Referenzbereich (8,2 bis 15,3 G/l) auf.

Körpertemperatur

Weder zwischen den einzelnen Messzeitpunkten noch zwischen der Gruppe Serom und der Kontrollgruppe konnten bezüglich der KT Signifikanzen errechnet werden. Lediglich am ersten postoperativen Tag ($\bar{x}$ = 39,1 °C) konnte eine Erhöhung gegenüber dem Referenzbereich (37,5 bis 39,0 °C) nach JENSEN und Mitarbeitern (1994) ermittelt werden.

Bei vier (66,6 %) der sechs Patienten lagen alle gemessenen Temperaturen innerhalb des Referenzbereiches. Ein Hund (16,6 %) zeigte, nach initialem Anstieg zum ersten postoperativen Tag, im weiteren Verlauf eine nahezu gleichbleibende Erhöhung der KT (maximal 39,3 °C). Ein Patient (16,6 %) zeichnete sich durch eine präoperative KT von 40,0 °C aus, die im weiteren Verlauf, bis einschließlich fünften postoperativen Tag, auf hohem Niveau blieb, um dann in den Referenzbereich abzufallen.

4.2.3.5 Hunde mit Hämatom

Klinische Befunde

Die bei sieben Patienten beobachteten postoperativen Hämatombildungen zeichneten sich durch eine braun-rötlich bis bläulich erscheinende, lokale Umfangsvermehrung aus, die sich meist unmittelbar postoperativ oder innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage deutlich herausbildete. Zusätzlich waren häufig eine gering- bis mittelgradige blutige Sekretion aus dem Wundbereich oder durchgeblutete Verbände festzustellen. Mit diesen Veränderungen ging initial auch eine ausgeprägte Entzündungssymptomatik einher. Im weiteren postoperativen Verlauf war eine zunehmende Konsistenzveränderung der Umfangsvermehrung von weich-fluktuierend zu derb-elastisch sowie eine Regression des Ausmaßes der Umfangsvermehrung und der lokalen Entzündungserscheinungen zu beobachten. Einzelne Patienten, die keine derartige Regression zeigten, entwickelten im weiteren Verlauf noch innerhalb sechs Tagen postoperativ, bei Zunahme der Entzündungssymptomatik, eine manifeste Wundinfektion. Diese Patienten wurden entsprechend der Gruppe Wundinfektion zugeordnet.

Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum

Patienten mit postoperativem Hämatom zeichneten sich durch die in Abbildung 6 wiedergegebenen CRP-Konzentrationen aus.

Abbildung 6: Median sowie 25 % und 75 % Quartil der perioperativ bei 5 Hunden mit postoperativem Hämatom ermittelten Konzentrationen des caninen CRP im Blutserum

Signifikante Erniedrigungen der Konzentration des CRP im Blutserum bei Hunden mit Hämatom waren vom ersten ($\bar{x} = 105,4 \mu\text{g/ml}$) zum fünften ($\bar{x} = 51,8 \mu\text{g/ml}$) und sechsten ($\bar{x} = 42,8 \mu\text{g/ml}$) postoperativen Tag, vom zweiten ($\bar{x} = 136,6 \mu\text{g/ml}$) zum dritten ($\bar{x} = 90,7 \mu\text{g/ml}$) und vierten ($\bar{x} = 66,1 \mu\text{g/ml}$) postoperativen Tag sowie vom dritten zum vierten postoperativen Tag nachweisbar. Zwischen den übrigen Entnahmezeitpunkten konnten keine signifikanten Konzentrationsunterschiede festgestellt werden. An den postoperativen Tagen eins bis vier waren die ermittelten CRP-Konzentrationen signifikant höher als der Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$). Die CRP-Konzentration bei Patienten mit Hämatom erwies sich lediglich am fünften postoperativen Tag ($\bar{x} = 51,8 \mu\text{g/ml}$) als signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ($\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$) erhöht. Zu den übrigen Entnahmezeitpunkten waren keine signifikanten Konzentrationsunterschiede zwischen diesen Gruppen zu ermitteln.

Sechs (85,7 %) der sieben Patienten zeigten einen initialen Anstieg der CRP-Konzentration. Ein Patient (14,2 %) wies zunächst einen Abfall zum ersten postoperativen Tag auf, dem aber schon am zweiten postoperativen Tag ein initialer Gipfel der CRP-Konzentration folgte. Nur bei drei (42,8 %) von sieben Patienten wurde der initiale Gipfel bereits am ersten postoperativen Tag, bei den übrigen vier Patienten (57,1 %) erst am zweiten postoperativen Tag erreicht. Einen Wiederanstieg der CRP-Konzentration im Anschluss an den initialen Gipfel war bei drei Patienten (42,8 %) zu verzeichnen. Dieser hielt mehrere Tage lang an und war in einem Fall (14,2 %), mit einer 453 %-igen Erhöhung gegenüber dem vorherigen tiefsten Wert und einer CRP-Konzentration die mit $237,7 \mu\text{g/ml}$ um das 17-fache über dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) lag, deutlich ausgeprägt.

Leukozytenzahl im Blut

Die LZ im Blut zeigte im postoperativen Verlauf einen signifikanten Abfall von $16,1 \text{ G/l}$ ($\bar{x}$) am ersten postoperativen Tag auf $14,0 \text{ G/l}$ ($\bar{x}$) am zweiten, $9,9 \text{ G/l}$ ($\bar{x}$) am dritten, $9,4 \text{ G/l}$ ($\bar{x}$) am vierten und $10,6 \text{ G/l}$ ($\bar{x}$) am fünften postoperativen Tag. Eine weitere signifikante Erniedrigung der LZ konnte vom zweiten ($\bar{x} = 14,0 \text{ G/l}$) zum dritten ($\bar{x} = 9,9 \text{ G/l}$) postoperativen Tag ermittelt werden. Lediglich am ersten postoperativen Tag ($\bar{x} = 16,1 \text{ G/l}$) war eine geringfügige Erhöhung gegenüber dem von EWING und Mitarbeitern (1972) angegebenen Referenzbereich (8,2 bis $15,3 \text{ G/l}$) festzustellen. Keine signifikanten Unterschiede bezüglich der LZ waren zwischen der Gruppe Hämatom und der Kontrollgruppe nachweisbar.

Drei Patienten (42,8 %) wiesen keine Erhöhung der LZ gegenüber dem Referenzwert nach EWING und Mitarbeitern (1972) auf. Die übrigen vier Patienten (57,1 %) zeigten einen initialen Anstieg der LZ zum ersten postoperativen Tag und einen sich hieran anschließenden Abfall. Dieser Abfall erfolgte bei drei Patienten (42,8 %) bis in den Referenzbereich. Bei einem Patient (14,2 %) waren zu allen Entnahmezeitpunkten Erhöhungen sowie ein Wiederanstieg nach zunächst zu beobachtendem Abfall der LZ nachweisbar. Dieser Wiederanstieg erfolgte zum Zeitpunkt einer ausgeprägten, regressiven Tendenz eines massiven Hämatoms.

Körpertemperatur

Mit Ausnahme einer signifikanten Erniedrigung der KT vom zweiten ($\bar{x} = 38,7 \text{ }^{\circ}\text{C}$) zum dritten ($\bar{x} = 38,3 \text{ }^{\circ}\text{C}$) postoperativen Tag sind weder zwischen den übrigen Messzeitpunkten noch zwischen der Gruppe Hämatom und der Kontrollgruppe (komplikationslose Wundheilung) Signifikanzen festgestellt worden. Die Mediane aller ermittelten KT lagen zwischen 37,5 und 39,0 $^{\circ}\text{C}$ und damit innerhalb des Referenzbereiches nach JENSEN und Mitarbeitern (1994).

Fünf (71,4 %) der sieben Hunde mit postoperativem Hämatom wiesen keine Erhöhung der KT gegenüber dem Referenzwert auf. Nur bei zwei Hunden (28,5 %) erfolgte, ausgehend von im Referenzbereich liegenden Werten, zum vierten beziehungsweise sechsten postoperativen Tag eine Erhöhung (maximal 39,4 $^{\circ}\text{C}$) der KT.

4.2.3.6 Hunde mit passagerem Reizzustand

Klinische Befunde

Das Charakteristikum von Patienten mit einem passagerem Reizzustand war das Fehlen einer deutlich ausgeprägten Abnahme der initialen entzündlichen Reaktionen im Wundbereich. Die zwölf dieser Gruppe zugeordneten Patienten zeigten, noch über den dritten postoperativen Tag hinaus, eine ausgeprägte und sich teilweise weiter verstärkende Entzündungssymptomatik im Wundbereich. Diese Prozesse gipfelten jedoch nicht in der klinischen Manifestation einer Wundinfektion, Nahtdehiszenz, Serom- oder Hämatombildung. Unabhängig davon zeigte jedoch der Verlauf der Wundheilung bei diesen Patienten deutliche Abweichungen gegenüber dem normalen komplikationslosen Heilungsverlauf. Erst über einen längeren Zeitraum war eine Regression der Entzündungssymptomatik festzustellen, so dass die Abheilung insgesamt zeitlich deutlich verzögert war.

Konzentration des caninen C-reaktiven Proteins im Blutserum

Bei Patienten, die im postoperativen Verlauf passagere Reizzustände entwickelten, konnten für das canine CRP im Blutserum die in Abbildung 7 wiedergegebenen Konzentrationen ermittelt werden.

Abbildung 7: Median sowie 25 % und 75 % Quartil der perioperativ bei 12 Hunden mit postoperativen passageren Reizzuständen im Wundbereich ermittelten Konzentrationen des caninen CRP im Blutserum

Die Konzentration des caninen CRP im Blutserum bei Hunden mit passagerem Reizzustand war zunächst durch das Fehlen von signifikanten Unterschieden zwischen dem präoperativen Wert ($\bar{x} = 148,4 \mu\text{g/ml}$) und den CRP-Konzentrationen zu den übrigen Entnahmezeitpunkten charakterisiert (erster Tag: $\bar{x} = 229,1 \mu\text{g/ml}$, zweiter Tag: $\bar{x} = 217,3 \mu\text{g/ml}$, dritter Tag: $\bar{x} = 115,6 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 91,6 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 97,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 74,3 \mu\text{g/ml}$). Es war also kein signifikanter Anstieg der CRP-Konzentration zum ersten postoperativen Tag nachweisbar. Im weiteren Verlauf zeigte sich jedoch, dass zwischen nahezu allen anderen Entnahmezeitpunkten signifikante Konzentrationsunterschiede nachweisbar waren. Lediglich zwischen dem ersten ($\bar{x} = 229,1 \mu\text{g/ml}$) und zweiten ($\bar{x} = 217,3 \mu\text{g/ml}$), dem zweiten und dritten ($\bar{x} = 115,6 \mu\text{g/ml}$) sowie zwischen dem fünften ($\bar{x} = 97,5 \mu\text{g/ml}$) und sechsten ($\bar{x} = 74,3 \mu\text{g/ml}$) postoperativen Tag konnten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. In der Gesamtbetrachtung ergab sich hieraus ein signifikanter postoperativer Konzentrationsabfall des CRP von $229,1 \mu\text{g/ml}$ ($\bar{x}$) am ersten postoperativen Tag auf $74,3 \mu\text{g/ml}$ ($\bar{x}$) am sechsten postoperativen Tag. Dieser erwies sich, insbesondere zwischen dem dritten und vierten Tag ($\bar{x} = 91,6 \mu\text{g/ml}$), als deutlich ausgeprägt, da zwischen diesen beiden Tagen signifikante Unterschiede bezüglich der CRP-Konzentration ermittelt werden konnten. Alle zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten bei Patienten mit passageren Reizzuständen ermittelten CRP-Konzentrationen waren signifikant gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) erhöht. Darüber hinaus waren die bei Patienten mit passagerem Reizzustand an den postoperativen Tagen drei ($\bar{x} = 115,6 \mu\text{g/ml}$), vier ($\bar{x} = 91,6 \mu\text{g/ml}$), fünf ($\bar{x} = 97,5 \mu\text{g/ml}$) und sechs ($\bar{x} = 74,3 \mu\text{g/ml}$) ermittelten CRP-Konzentrationen signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (dritter Tag:

$\bar{x} = 67,4 \text{ } \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 44,9 \text{ } \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 40,5 \text{ } \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 30,1 \text{ } \mu\text{g/ml}$) erhöht.

Von den zwölf Patienten der Gruppe passagerer Reizzustand zeigten zehn (83,3 %) einen initialen postoperativen Anstieg der CRP-Konzentration, während sich zwei Patienten (16,6 %) durch einen, gegenüber den nachfolgenden Entnahmezeitpunkten, erhöhten präoperativen CRP-Wert auszeichneten. Der Zeitpunkt des bei zehn Patienten (83,3 %) beobachteten initialen Gipfels lag bei acht Patienten (66,6 %) am ersten postoperativen Tag und bei jeweils einem Patient (8,3 %) am zweiten beziehungsweise dritten postoperativen Tag. Im postoperativen Verlauf kam es bei allen Patienten (100 %) zu einem Abfall der CRP-Konzentration, der jedoch bei sechs Patienten durch einen Wiederanstieg der CRP-Konzentration unterbrochen wurde. Dieser Wiederanstieg erstreckte sich über einen Zeitraum von ein bis drei Tagen. Die hierbei erreichten Konzentrationen betrugen zwar maximal 67 % des vorhergehenden tiefsten Wertes, lagen jedoch mit Werten von $74,3 \text{ } \mu\text{g/ml}$ bis $225,0 \text{ } \mu\text{g/ml}$ um das 5- bis 16-fache über dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \text{ } \mu\text{g/ml}$).

Leukozytenzahl im Blut

Im postoperativen Verlauf war ein signifikanter Anstieg der LZ von präoperativ ermittelten $13,4 \text{ G/l}$ ($\bar{x}$) auf $13,8 \text{ G/l}$ ($\bar{x}$) am ersten postoperativen Tag festzustellen. Eine signifikante Abnahme der LZ konnte zwischen dem ersten postoperativen Tag und den postoperativen Tagen vier ($\bar{x} = 9,6 \text{ G/l}$) und fünf ($\bar{x} = 13,1 \text{ G/l}$) sowie zwischen dem zweiten ($\bar{x} = 12,4 \text{ G/l}$) und dem vierten postoperativen Tag ermittelt werden. Zwischen den übrigen Entnahmezeitpunkten waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Alle ermittelten Leukozytenzahlen lagen innerhalb des Referenzbereiches (8,2 bis $15,3 \text{ G/l}$) nach EWING und Mitarbeitern (1972). Zwischen der Gruppe passagerer Reizzustand und der Kontrollgruppe konnten zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der LZ nachgewiesen werden.

Sechs Patienten (50,0 %) mit passagerem Reizzustand zeigten keine Erhöhung der LZ gegenüber dem Referenzwert (8,2 bis $15,3 \text{ G/l}$) nach EWING und Mitarbeitern (1972). Lediglich bei fünf Hunden (41,6 %) war ein initialer Anstieg der Leukozytenzahl zum ersten (vier Hunde (33,3 %)) beziehungsweise dritten (ein Hund (8,3 %)) postoperativen Tag, mit sich anschließendem Abfall, zu beobachten. Dieser Abfall ging bei drei (25,0 %) der fünf (41,6 %) Patienten in einen Wiederanstieg über. Eine erstmalige Erhöhung der LZ im postoperativen Verlauf gegenüber dem Referenzbereich nach EWING und Mitarbeitern (1972) zeigte ein Patient (8,3 %).

Körpertemperatur

Im postoperativen Verlauf waren, bezüglich der KT, lediglich an den Tagen vier ($\bar{x} = 38,7 \text{ } ^\circ\text{C}$) und fünf ($\bar{x} = 38,6 \text{ } ^\circ\text{C}$) signifikante Erniedrigungen gegenüber dem ersten postoperativen Tag ($\bar{x} = 38,9 \text{ } ^\circ\text{C}$) zu ermitteln. Zwischen den übrigen Messzeitpunkten waren keine signifikanten Unterschiede nachweisbar. Zwischen der Gruppe passagerer Reizzustand und der Kontrollgruppe konnten ebenfalls keine signifikanten Temperaturunterschiede errechnet werden. Es konnten

außerdem keine Abweichungen vom Referenzwert der KT (37,5 bis 39,0 °C) nach JENSEN und Mitarbeitern (1994) festgestellt werden.

Keine Veränderungen der KT gegenüber dem Referenzwert waren bei sechs Hunden (50,0 %) festzustellen. Bei fünf Patienten (41,6 %) war der Temperaturverlauf durch einen initialen Anstieg mit nachfolgendem Abfall charakterisiert. In zwei (16,6 %) dieser Fälle war ein Wiederanstieg der KT (maximal 39,5 °C) zu verzeichnen. Ein Hund (8,3 %) zeigte nach präoperativ erhöhter Temperatur einen Abfall in den Referenzbereich.

4.2.3.7 Hund mit sonstiger postoperativer chirurgischer Komplikation

Im Rahmen dieser Untersuchungen wurde ein Patient erfasst, der nach operativer Versorgung einer Femur-Splitterfraktur ein Implantatversagen entwickelte. Die CRP-Konzentration zeichnete sich bei diesem Patienten durch einen hohen präoperativen CRP-Wert von 192,7 µg/ml mit sich hieran anschließendem postoperativen Konzentrationsabfall auf 99,0 µg/ml am zweiten postoperativen Tag aus. Am dritten postoperativen Tag war ein Wiederanstieg der CRP-Konzentration zu beobachten, der schließlich am vierten postoperativen Tag seinen Gipfel mit 139,3 µg/ml erreichte. Eine am vierten postoperativen Tag durchgeführte röntgenologische Untersuchung zeigte das Vorliegen eines Implantatversagens. Die Wunde erwies sich im gesamten postoperativen Verlauf als unauffällig. Die LZ lag zu allen Entnahmezeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches (8,2 bis 15,3 G/l) nach EWING und Mitarbeitern (1972). Die KT wies an allen Tagen eine Erhöhung (maximal 39,5 °C) gegenüber dem Referenzwert (37,5 bis 39,0 °C) nach JENSEN und Mitarbeitern (1994) auf.

5. Diskussion

5.1 Klinisch gesunde Hunde

Für die Konzentration des caninen CRP im Blutserum bei 39 klinisch unauffälligen Hunden wurde ein Vergleichsbereich von 9,9 µg/ml (Q 25 %) bis 20,5 µg/ml (Q 75 %) beziehungsweise ein Vergleichswert von 13,5 µg/ml ($\bar{x}$) ermittelt. Diese für das eingesetzte Nachweisverfahren gültigen Werte entsprechen in etwa den Referenzbereichen beziehungsweise Referenzwerten von YAMAMOTO und Mitarbeitern (1993b), BURTON und Mitarbeitern (1994) und BÖRNGEN (1998). Das bereits von BÖRNGEN (1998) und OTABE und Mitarbeitern (1998) beschriebene Fehlen relevanter Unterschiede bezüglich der CRP-Konzentration zwischen männlichen und weiblichen Hunden konnte in den eigenen Untersuchungen bestätigt werden. Die im Rahmen der eigenen Untersuchungen erfassten 39 klinisch unauffälligen Hunde waren überwiegend jünger als zwei Jahre. Da keine signifikanten CRP-Konzentrationsunterschiede zwischen den drei Altersgruppen (< 2 Jahre, ≥ 2 Jahre < 4 Jahre und ≥ 4 Jahre) festgestellt werden konnten, kann davon ausgegangen werden, dass das Alter der Hunde nur einen unwesentlichen Einfluss auf den ermittelten Vergleichsbereich beziehungsweise Vergleichswert hatte. Aufgrund der großen Anzahl unterschiedlicher Rassen unter den erfassten Hunden sowie aufgrund des Fehlens signifikanter Unterschiede der CRP-Konzentration zwischen den sieben Mischlingen und den übrigen 32 Hunden (21 unterschiedliche Rassen) kann ferner davon ausgegangen werden, dass keine wesentliche rassebedingte Beeinflussung von Vergleichsbereich und Vergleichswert erfolgte.

5.2 Hunde im perioperativen Verlauf

5.2.1 Einfluss der zwischen Trauma und präoperativer Probenentnahme verstrichenen Zeit auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum

Bei Patienten, die innerhalb von 6 Stunden nach dem traumatischen Insult einer präoperativen Probenentnahme unterzogen wurden (Gruppe I; $n = 10$) wies die CRP-Konzentration ($\bar{x} = 12,1$ µg/ml) keinen signifikanten Unterschied gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5$ µg/ml) auf. Dies bedeutet, dass trotz des erheblichen Traumatisierungsausmaßes (überwiegend drittgradige isolierte Weichteiltraumata) noch kein Anstieg der CRP-Konzentration im Blutserum zu verzeichnen war.

Erst im Zeitraum 6 Stunden bis 48 Stunden nach dem traumatischen Insult (Gruppe II; $n = 52$) war die CRP-Konzentration ($\bar{x} = 183,0$ µg/ml) signifikant gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5$ µg/ml) erhöht. Hierbei waren in Gruppe II Patienten mit den verschiedensten Traumata unterschiedlichster Schwere, also auch geringgradige Traumata, vertreten. Während von CASPI und Mitarbeitern (1984) ein Anstieg der CRP-Konzentration bereits 4 Stunden nach einem operativ gesetzten Trauma nachgewiesen werden konnte, ist bei den vorliegenden Untersuchungen

ein derartiger Anstieg nach akzidentiellm Trauma frühestens ab 6 Stunden nach dem Trauma zu erwarten.

Die CRP-Konzentration ($\bar{x} = 72,7 \mu\text{g/ml}$) der Gruppe III ($\geq 48 \text{ h} < 2 \text{ Wochen}$; $n = 28$), deren Patienten ebenfalls unterschiedlichste Traumata und Traumatisierungsausmaße aufwiesen, waren auch signifikant gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) erhöht. Innerhalb dieses Zeitraumes wird folglich in den meisten Fällen noch keine Normalisierung der CRP-Konzentration nach akzidentiellen, nicht chirurgisch versorgten Traumata zu erwarten sein.

Erst nach über 2 Wochen (Gruppe IV; $n = 19$) war kein signifikanter Unterschied der CRP-Konzentration ($\bar{x} = 19,3 \mu\text{g/ml}$) gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) mehr zu ermitteln. Nach einem akzidentiellen, nicht chirurgisch versorgtem Trauma kann also mit einer Normalisierung des CRP-Wertes in der Regel frühestens nach 2 Wochen gerechnet werden. Allerdings ist hierbei einschränkend zu berücksichtigen, dass es sich bei Patienten der Gruppe IV überwiegend um traumatische Insulte im Gelenksbereich, wie beispielsweise Luxationen und Kreuzbandrupturen handelte, die häufiger als isolierte Weichteiltraumata oder Frakturen erst nach längerer Zeit zur Vorstellung beim Tierarzt gelangen beziehungsweise zur Operation anstehen.

5.2.2 Einfluss der Schwere der Traumatisierung auf die präoperative Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum

Aufgrund der Tatsache, dass selbst nach schwerstgradigen akzidentiellen Traumata frühestens sechs Stunden nach dem traumatischen Insult mit einem Anstieg der CRP-Konzentration zu rechnen ist, wurden zur Untersuchung des Einflusses der Schwere der Traumatisierung auf die präoperative CRP-Konzentration im Blutserum nur Hunde herangezogen, bei denen die präoperative Probenentnahme innerhalb von 6 bis 48 Stunden (Gruppe II) durchgeführt wurde. Die ermittelten CRP-Konzentrationen bei Patienten mit isolierter Weichteilschädigung dritten Grades ($\bar{x} = 160,6 \mu\text{g/ml}$; $n = 4$), geschlossener Fraktur ersten ($\bar{x} = 104,0 \mu\text{g/ml}$; $n = 8$), zweiten ($\bar{x} = 170,8 \mu\text{g/ml}$; $n = 14$) und dritten Grades ($\bar{x} = 256,4 \mu\text{g/ml}$; $n = 7$) sowie offener Fraktur dritten Grades ($\bar{x} = 378,8 \mu\text{g/ml}$; $n = 5$) lagen alle signifikant über dem CRP-Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$). Dies ist als Ausdruck der, im Zuge einer Wundsetzung beziehungsweise Gewebetraumatisierung ablaufenden, APR zu werten, die sich unter anderem lokal als Entzündung niederschlägt (ABERNETHY und AVERY 1941; KUSHNER 1982; KUSHNER und MACKIEWICZ 1987; ANDUS und Mitarbeiter 1989; BAUMANN und GAULDIE 1994).

Signifikante Unterschiede bezüglich der CRP-Konzentration waren zwischen geschlossenen Frakturen ersten Grades ($\bar{x} = 104,0 \mu\text{g/ml}$) und solchen dritten Grades ($\bar{x} = 256,4 \mu\text{g/ml}$) sowie zwischen geschlossenen Frakturen ersten Grades ($\bar{x} = 104,0 \mu\text{g/ml}$) und drittgradig offenen Frakturen ($\bar{x} = 378,8 \mu\text{g/ml}$) festzustellen. Hierbei lagen die CRP-Konzentrationen bei den geringgradigen Traumata stets signifikant unter denen hochgradiger Traumata. Eine höhere klinische Klassifizierung des Traumas geht also mit einer entsprechend höheren CRP-Konzentration einher. Dies bedeutet, dass die Schwere eines traumatischen Insultes auch durch die Höhe der initialen, präoperativ ermittelten CRP-Konzentration wiedergegeben wird. Dies gilt allerdings nur unter der

Voraussetzung, dass genügend Zeit für einen derartigen Anstieg der CRP-Konzentration gegeben ist. Das Fehlen signifikanter Unterschiede der CRP-Konzentrationen zwischen erst- ($\bar{x} = 104,0 \mu\text{g/ml}$) und zweitgradigen ($\bar{x} = 170,8 \mu\text{g/ml}$) geschlossenen Frakturen sowie zweit- ($\bar{x} = 170,8 \mu\text{g/ml}$) und drittgradigen ($\bar{x} = 256,4 \mu\text{g/ml}$) geschlossenen Frakturen spiegelt hingegen in erster Linie die Schwierigkeit der eindeutigen klinischen Abgrenzung von aneinander grenzenden Schweregraden wieder. Die Aussagefähigkeit der CRP-Konzentration bezüglich der Schwere eines traumatischen Insultes wird außerdem durch den Umstand untermauert, dass zwischen drittgradigen isolierten Weichteilschäden ($\bar{x} = 160,6 \mu\text{g/ml}$), drittgradigen geschlossenen Frakturen ($\bar{x} = 256,4 \mu\text{g/ml}$) und drittgradigen offenen Frakturen ($\bar{x} = 378,8 \mu\text{g/ml}$) keine signifikanten CRP-Konzentrationsunterschiede nachgewiesen werden konnten. Die vergleichbar massive Weichteilschädigung bei diesen Verletzungen spiegelt sich also in entsprechend hohen CRP-Konzentrationen wieder.

5.2.3 Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Abhängigkeit vom postoperativen Wundheilungsverlauf

Im Rahmen der Untersuchungen zum Verhalten von CRP-Konzentration im Blutserum, LZ im Blut und KT, in Abhängigkeit vom postoperativen Verlauf der Wundheilung, wurden 99 Hunde erfasst. Die bei diesen Hunden ermittelten Daten für CRP-Konzentration, LZ und KT waren überwiegend nicht normalverteilt.

5.2.3.1 Hunde mit komplikationsloser Wundheilung (Kontrollgruppe)

CRP-Konzentration im Blutserum in Bezug zur klinischen Symptomatik

Die bei Hunden mit komplikationsloser Wundheilung ($n = 57$) ermittelte CRP-Konzentration im Blutserum zeichnete sich durch einen initialen, signifikanten Konzentrationsanstieg zum ersten postoperativen Tag aus (präoperativ: $\bar{x} = 57,2 \mu\text{g/ml}$, erster postoperativer Tag: $\bar{x} = 170,8 \mu\text{g/ml}$). Im weiteren Verlauf waren zwischen den einzelnen postoperativen Tagen (zweiter Tag: $\bar{x} = 104,9 \mu\text{g/ml}$, dritter Tag: $\bar{x} = 67,4 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 44,9 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 30,1 \mu\text{g/ml}$) signifikante Unterschiede der CRP-Konzentration in Form eines stetigen Konzentrationsabfalls nachweisbar. Alle CRP-Werte lagen signifikant über dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$). Dieser CRP-Verlauf erwies sich auch bei der Betrachtung der einzelnen Fälle als charakteristisch. So zeigten von den 57 Patienten mit komplikationsloser Wundheilung 49 im postoperativen Verlauf zunächst einen Anstieg der CRP-Konzentration, dessen Gipfel bei 43 Patienten bereits am ersten postoperativen Tag erreicht wurde. Nur acht Patienten wiesen präoperativ höhere CRP-Werte auf als am ersten postoperativen Tag. Im weiteren postoperativen Verlauf konnte bei 47 der 57 Patienten ein kontinuierlicher Abfall der CRP-Konzentrationen festgestellt werden. Der bei 10 Patienten beobachtete Wiederanstieg war nur

kurzzeitig und wenig ausgeprägt. Dieser Verlauf der CRP-Konzentration nach chirurgischen Eingriffen, mit initialem Anstieg und nachfolgendem stetigem Abfall, konnte bei Hunden in ähnlicher Weise bereits von CASPI und Mitarbeitern (1984), BURTON und Mitarbeitern (1994), CONNER und Mitarbeitern (1988b) und YAMAMOTO und Mitarbeitern (1993b) nachgewiesen werden. Das canine CRP zeigte damit einen postoperativen Konzentrationsverlauf, wie er auch in zahlreichen humanmedizinischen Studien (DE ZWART und MÜLLER 1994; MEYER und Mitarbeiter 1995; BOURGUIGNAT und Mitarbeiter 1996; BIRKENHAUER 1998; NEUMAIER und Mitarbeiter 2000) für das humane CRP ermittelt werden konnte.

Alle 57 Hunde zeichneten sich klinisch durch einen stetigen Rückgang der initial zu beobachtenden postoperativen Entzündungssymptomatik im Wundbereich, spätestens ab dem dritten postoperativen Tag, aus. Die Patienten zeigten keinerlei Hinweise für das Vorliegen von Zuständen, die potentiell in der Lage gewesen wären, ebenfalls Veränderungen der CRP-Konzentration im Blutserum hervorzurufen (beispielsweise systemische oder lokale Infektionen, entzündliche Prozesse an anderen Körperregionen oder Sekundärtraumata). Durch den stationären Aufenthalt mit einem angestrebten Beobachtungszeitraum von sechs Tagen sowie durch den Ausschluss von Patienten, die weniger als drei Tage in stationärer Behandlung waren, konnte ein engmaschiges klinisches Monitoring gewährleistet werden. Damit war eine frühzeitige Erfassung von Abweichungen im normalen Wundheilungsverlauf sowie eine ausreichende Zeitspanne für die klinische Manifestation von Wundheilungsstörungen gegeben. Der festgestellte initiale Anstieg der CRP-Konzentration mit nachfolgendem, stetigem Abfall kann folglich als charakteristisch für das perioperative Verhalten der caninen CRP-Konzentration im Blutserum bei komplikationsloser Wundheilung angesehen werden.

In welchem Maße ein Zusammenhang zwischen dem Verlauf der CRP-Konzentration und der lokalen Wundheilungssituation besteht wird deutlich, wenn man sich die im Zuge einer akzidentiellen oder operativen Wundsetzung beziehungsweise Gewebetraumatisierung ablaufende APR (KUSHNER 1982; DINARELLO 1984; KUSHNER und MACKIEWICZ 1987; BAUMANN und GAULDIE 1994; BREWSTER und Mitarbeiter 1994) vergegenwärtigt. Deren wesentliches Merkmal besteht nicht nur im Auftreten lokaler entzündlicher Prozesse (ANDUS und Mitarbeiter 1989; SCHALL 1991; ROT 1992; WILLIAMS und HELLEWELL 1992; BAUMANN und GAULDIE 1994) sondern auch in der Ausbildung charakteristischer Konzentrationsveränderungen von APP (CROCKSON und Mitarbeiter 1966; ARONSEN und Mitarbeiter 1972; GANROT 1974; KUSHNER 1982; PEPYS und BALTZ 1983). Das beobachtete Verhalten der CRP-Konzentration bei Hunden mit komplikationsloser Wundheilung, mit initialem Anstieg und anschließendem stetigem Abfall, verlief parallel zu den Prozessen im Wundbereich, die durch einen deutlichen und stetigen Rückgang der initialen Entzündungssymptomatik spätestens ab dem dritten postoperativen Tag charakterisiert waren. Aufgrund dieser auffälligen Parallelität kann davon ausgegangen werden, dass der beobachtete charakteristische Verlauf der CRP-Konzentration Ausdruck der lokalen entzündlichen Prozesse ist, die im Zuge einer traumatischen Einwirkung und der sich anschließenden komplikationslosen Wundheilung in Erscheinung treten. Dies gilt insbesondere auch in Anbetracht der Tatsache, dass bei den untersuchten Hunden keinerlei sonstige Hinweise für das Vorliegen von Zuständen ersichtlich waren, die

Veränderungen der CRP-Konzentration hätten bedingen können. Auch eine mögliche Beeinflussung des CRP-Verlaufes durch Anästhesie oder Applikation antiphlogistisch wirksamer Medikamente erscheint, sowohl aufgrund von Untersuchungen bei Hunden (BURTON und Mitarbeiter 1994; YAMAMOTO und Mitarbeiter 1994a) als auch aufgrund entsprechender humanmedizinischen Studien (LARSSON und Mitarbeiter 1992; THELANDER und LARSSON 1992) als wenig wahrscheinlich. Völlig ausschließen lässt sich eine solche Beeinflussung jedoch nicht, da beim Schwein, nach einer täglichen Verabreichung von Prednisolon über einen Zeitraum von 2 Wochen, ausgeprägte Erhöhungen der CRP-Konzentration im Serum nachgewiesen werden konnten (BÜRGER und Mitarbeiter 1995). Eine durchgeführte antimikrobielle Therapie besitzt nach WILLIAMS und Mitarbeitern (1982) und FEHR (1988) nur dann einen Einfluss auf den CRP-Spiegel, wenn hierdurch eine Infektion eingedämmt wird.

Die hohen Streuungen und Konzentrationsdifferenzen der CRP-Konzentrationen lassen sich durch das sehr breite Spektrum unterschiedlicher Traumatisierungsarten und Operationsverfahren, mit hieraus resultierenden unterschiedlichen Ausprägungen der APR erklären. So ist beispielsweise die Tatsache, dass viele Patienten, gegenüber dem Vergleichswert für die CRP-Konzentration, bereits präoperativ erhöhte Konzentrationen aufwiesen, auf das bei vielen Hunden vorhandene akute und nicht selten massiv ausgeprägte präoperative Trauma zurückzuführen. Hingegen lagen die CRP-Konzentrationen bei Hunden, die beispielsweise einer Operation im Zusammenhang mit Kreuzbandrupturen oder Mammatumoren unterzogen wurden, überwiegend im Vergleichsbereich. Zudem war bei den vorliegenden Untersuchungen ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des präoperativen Traumas und der Höhe der CRP-Konzentration festzustellen, da unter anderem signifikante Unterschiede bezüglich der CRP-Konzentration zwischen geschlossenen Frakturen ersten Grades und solchen dritten Grades sowie zwischen geschlossenen Frakturen ersten Grades und drittgradig offenen Frakturen festzustellen waren.

Vergleichende Beurteilung der Parameter CRP-Konzentration im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Bezug zur klinischen Symptomatik

Die im Zuge einer APR ablaufenden Reaktionen manifestieren sich nicht nur in einem Konzentrationsanstieg von APP sondern unter anderem auch als Fieber oder Leukozytose (SIPE und Mitarbeiter 1979; KUSHNER 1982; DINARELLO 1984; KUSHNER und MACKIEWICZ 1987; ANDUS und Mitarbeiter 1989). Es war daher auch von Interesse, wie sich die Parameter LZ im Blut und KT im Vergleich zur CRP-Konzentration verhielten. Bezüglich der LZ im Blut konnte bei Hunden mit komplikationsloser Wundheilung lediglich ein signifikanter Anstieg zum ersten postoperativen Tag und ein sich hieran anschließender signifikanter Abfall am zweiten postoperativen Tag festgestellt werden. Nach dem initialen Gipfel war also bei der LZ im Blut im Gegensatz zu CRP-Konzentration kein stetiger, sich über den gesamten postoperativen Beobachtungszeitraum erstreckter, Abfall zu beobachten, sondern nur diese einmalige Erhöhung am ersten postoperativen Tag ($\bar{x} = 15,6$ G/l). Zu allen übrigen Entnahmezeitpunkten lagen die LZ innerhalb des Referenzbereiches (8,2 bis 15,3 G/l) nach EWING und Mitarbeitern (1972). Zudem war eine initiale Erhöhung der LZ nur bei 24 von 57 Hunden festzustellen. Die LZ verlief also

nicht parallel zur Ausprägung der lokalen Entzündungssymptomatik, sondern zeigte sich hiervon weitgehend unbeeindruckt. Der initiale Gipfel stellt folglich eher eine unmittelbare Nachwirkung des operativen Eingriffes als ein Spiegel der aktuellen Wundheilungssituation dar.

Die bei Hunden mit komplikationsloser Wundheilung ermittelten KT lagen zu allen Messzeitpunkten innerhalb des von JENSEN und Mitarbeitern (1994) angegebenen Referenzbereiches (37,5 bis 39,0 °C). Auch die Einzelfallbetrachtung erbrachte keine Hinweise auf Zusammenhänge zwischen dem Verlauf der KT und der lokalen Wundheilungssituation, da 42 von 57 Hunden keinerlei Erhöhung der KT gegenüber dem Referenzwert nach JENSEN und Mitarbeitern (1994) aufwiesen und bei den übrigen Hunden allenfalls kurzzeitige Erhöhungen nachweisbar waren. Weder der operative Eingriff noch lokale entzündliche Vorgänge waren also in der Lage, Veränderungen der KT hervorzurufen.

Von den untersuchten Parametern erwies sich folglich die Konzentration des CRP als derjenige, der am besten die lokale Wundheilungssituation, mit dem deutlichen und stetigen Rückgang einer initialen Entzündungssymptomatik, widerspiegelte.

5.2.3.2 Hunde mit Wundinfektion

CRP-Konzentration im Blutserum in Bezug zur klinischen Symptomatik

Bei Patienten mit Wundinfektion (n = 11) waren alle zu den Entnahmezeitpunkten ermittelten CRP-Konzentrationen signifikant höher als der Vergleichswert ($\bar{x}$ = 13,5 µg/ml). Der Verlauf der CRP-Konzentration zeichnete sich bei diesen Patienten durch einen signifikanten Anstieg zum ersten beziehungsweise zweiten postoperativen Tag aus (präoperativ: $\bar{x}$ = 118,3 µg/ml, erster Tag: $\bar{x}$ = 211,0 µg/ml, zweiter Tag: $\bar{x}$ = 196,8 µg/ml). Im Anschluss an diesen initialen Anstieg war die CRP-Konzentration an den Tagen drei bis sechs signifikant gegenüber dem ersten beziehungsweise zweiten postoperativen Tag erniedrigt. Da zwischen den postoperativen Tagen drei, vier, fünf und sechs keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren, handelte es sich bei dem Abfall der CRP-Konzentration im postoperativen Verlauf um keinen stetigen Vorgang, wie bei Hunden mit komplikationsloser Wundheilung. Vielmehr handelte es sich um einen Abfall der CRP-Konzentration, der in erster Linie zwischen dem ersten beziehungsweise zweiten und dem dritten postoperativen Tag zu beobachten war. Die in der Gruppe Wundinfektion ermittelten CRP-Konzentrationen erwiesen sich zudem an den postoperativen Tagen zwei ($\bar{x}$ = 196,8 µg/ml), drei ($\bar{x}$ = 125,0 µg/ml), vier ($\bar{x}$ = 120,5 µg/ml), fünf ($\bar{x}$ = 157,5 µg/ml) und sechs ($\bar{x}$ = 114,9 µg/ml) als signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (zweiter Tag: $\bar{x}$ = 104,9 µg/ml, dritter Tag: $\bar{x}$ = 67,4 µg/ml, vierter Tag: $\bar{x}$ = 44,9 µg/ml, fünfter Tag: $\bar{x}$ = 40,5 µg/ml, sechster Tag: $\bar{x}$ = 30,1 µg/ml) erhöht. Die in der Gruppe Wundinfektion ermittelten CRP-Konzentrationen waren somit um das etwa zwei- bis vierfache höher als bei der Kontrollgruppe. Dies bedeutet, dass eine Unterscheidung zwischen normaler Wundheilung und infektionsbedingter Abweichung vom normalen Wundheilungsverlauf theoretisch bereits ab dem zweiten postoperativen Tag möglich ist. Veranschaulichen lässt sich dieser Sachverhalt auch durch die Gegenüberstellung des, zwischen

Q 25 % und Q 75 % liegenden, 50 % Bereiches zweier Gruppen zu einem bestimmten Entnahmepunkt. Präoperativ zeigte sich noch eine relativ große Überlappung dieses 50 % Bereiches zwischen der Gruppe komplikationslose Wundheilung (Q 25 % = 15,9 µg/ml, Q 75 % = 224,9 µg/ml, $\bar{x}$ = 57,2 µg/ml) und der Gruppe Wundinfektion (Q 25 % = 21,1 µg/ml, Q 75 % = 151,2 µg/ml, $\bar{x}$ = 118,3 µg/ml). Bereits am zweiten postoperativen Tag war diese Überlappung zwischen der Gruppe komplikationslose Wundheilung (Q 25 % = 54,4 µg/ml, Q 75 % = 190,2 µg/ml, $\bar{x}$ = 104,9 µg/ml) und der Gruppe Wundinfektion (Q 25 % = 136,2 µg/ml, Q 75 % = 638,9 µg/ml, $\bar{x}$ = 196,8 µg/ml) fast nicht mehr vorhanden.

Problematisch im Hinblick auf eine frühzeitige Unterscheidung zwischen normaler Wundheilung und infektionsbedingter Abweichung vom normalen Wundheilungsverlauf, allein auf Basis der Höhe der CRP-Konzentration, ist die Tatsache, dass der zwischen Q 25 % und Q 75 % liegende 50 % Bereich in einem sehr weitgefassten Wertebereich liegt. Dies fällt insbesondere bei Betrachtung der Werte des zweiten postoperativen Tages bei der Gruppe Wundinfektion (siehe oben) auf. Dieser weitgefasste Wertebereich der ermittelten CRP-Konzentrationen hängt überwiegend von der Art und dem Ausmaß der traumatischen Einwirkung ab. Hierauf weisen die in den eigenen Untersuchungen und in verschiedenen humanmedizinischen Studien (COLLEY und Mitarbeiter 1983; KUDLACKOVA und Mitarbeiter 1990; SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; NEUMAIER und Mitarbeiter 1999) nachgewiesenen Zusammenhänge zwischen der Höhe der CRP-Konzentration im Blutserum und dem Ausmaß der Traumatisierung hin. Aus diesem Grund wäre die Ausschaltung der Einflussfaktoren Ausmaß und Art der traumatischen Einwirkung durch Ermittlung eines für bestimmte Operationsarten und -indikationen gültigen, spezifischen Verlaufes der CRP-Konzentration sinnvoll. Nur unter dieser Voraussetzung wäre eine frühzeitige Differenzierung zwischen normaler und gestörter Wundheilung allein auf Grundlage eines einzelnen CRP-Wertes möglich.

Neben der Frage, in wie weit einzelne absolute CRP-Konzentrationen eine Aussage hinsichtlich des postoperativen Verlaufes der Wundheilung erlauben, war auch die Frage von Interesse, ob sich derartige Aussagen nicht ebenso anhand eines konkret bei einem Patienten ermittelten Verlaufes der CRP-Konzentrationen frühzeitig treffen lassen. Aus zahlreichen humanmedizinischen Veröffentlichungen ist bekannt, dass bei tiefen Wundinfektionen und anderen postoperativen Komplikationen auf hohem Niveau verbleibende oder wieder ansteigende CRP-Konzentrationen bei einem Großteil der Patienten bereits vor den ersten klinischen Anzeichen nachweisbar sind (SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; NEUMAIER und Mitarbeiter 2000). In der humanmedizinischen Traumatologie und Chirurgie geht man davon aus, dass bei Ausbleiben eines, normalerweise ab dem zweiten bis dritten postoperativen Tag zu beobachtenden, Abfalls der CRP-Konzentration nach einer chirurgischen oder infektiösen Komplikation gefahndet werden muss (FEHR 1988). Bei den eigenen Untersuchungen war ein initialer Anstieg der CRP-Konzentration zum ersten postoperativen Tag bei zehn von elf Hunden mit Wundinfektion zu verzeichnen, wobei ein Patient bereits präoperativ einen initialen Gipfel aufwies. Im Anschluss an diesen initialen Gipfel der CRP-Konzentration zeigten alle elf Patienten einen Konzentrationsabfall. Dieses initiale Verhalten der CRP-Konzentration war also ähnlich wie bei der komplikationslosen Wundheilung. Im Gegensatz zum CRP-Verlauf bei Patienten mit

komplikationsloser Wundheilung war aber bei Hunden mit Wundinfektion ein ausgeprägter und in der Regel mehrere Tage andauernder Wiederanstieg oder eine noch am sechsten postoperativen Tag vorhandene Erhöhung der CRP-Konzentration um das 6- bis 24-fache gegenüber dem Vergleichswert festzustellen. Dies bedeutet, dass sich der Verlauf der CRP-Konzentration bei Patienten mit Wundinfektion zwar in der initialen Phase als sehr ähnlich erwies, im weiteren postoperativen Verlauf aber erhebliche Unterschiede bestanden. Die bei beiden Gruppen zu beobachtende initiale Entzündungs-symptomatik im Wundbereich schlug sich also in einem vergleichbaren Verhalten der CRP-Konzentration nieder. Während im weiteren postoperativen Verlauf bei komplikationsloser Wundheilung der stetige Rückgang der entzündlichen Prozesse im Wundbereich von einer entsprechenden stetigen Abnahme der CRP-Konzentration begleitet war, präsentierten sich sowohl Lokalbefund als auch CRP-Verlauf bei Hunden mit Wundinfektion gänzlich anders. So waren bei Patienten mit Wundinfektion weitgehend unverändert hohe oder wieder ansteigende CRP-Konzentrationen nachweisbar, die in den allermeisten Fällen parallel zu einer über den dritten postoperativen Tag hinaus andauernden, ausgeprägten Entzündungs-symptomatik in Erscheinung traten. Diese war zudem oft von einer purulenten Exsudation begleitet. Dieser enge Zusammenhang, zwischen hohen oder wieder ansteigenden CRP-Konzentrationen und der klinischen Symptomatik, wird auch durch die Tatsache unterstrichen, dass der Zeitpunkt eines erneuten Anstieges der CRP-Konzentration sich weitgehend mit der klinischen Manifestation der Wundinfektion deckte. Im Gegensatz zu den Ergebnissen vergleichbarer humanmedizinischer Studien konnte bei Hunden allerdings nur in einem Fall ein Wiederanstieg der CRP-Konzentration noch vor der klinischen Manifestation der Wundinfektion beobachtet werden. Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse stellt jedoch auch bei Hunden das Ausbleiben eines, normalerweise ab dem zweiten bis spätestens dritten postoperativen Tag zu beobachtenden, Abfalls der CRP-Konzentration eine dringende Indikation dar, nach einer chirurgischen oder infektiösen Komplikation zu fahnden.

An dieser Stelle soll nochmals daran erinnert werden, worin das eigentliche Problem der Diagnostik von Wundinfektionen besteht. Dieses liegt nämlich darin begründet, dass die klassische Symptomatologie (Rubor, Calor, Tumor, Dolor und Functio laesa) zwar als drohende Infektion gewertet werden kann (HANSIS und ARENS 1999), eine exakte Abgrenzung zwischen normaler Wundheilung und Wundinfektion einzig auf Grundlage der klinisch-subjektiven Beurteilung aber nicht möglich ist. Die erwähnten klassischen Entzündungserscheinungen treten initial bei jeder Wunde in Erscheinung (HANSIS und ARENS 1999). Der Unterschied zwischen normaler, postoperativ-reaktiver Reizung und echter bakterieller Entzündung ist daher oft klinisch kaum wahrnehmbar (FÖRSTER 1985). Wesentlich ist also die Erfassung des Verlaufes der lokalen Entzündungsprozesse (HANSIS 1998; HANSIS und ARENS 1999), deren klinische Beurteilung aber mit dem Nachteil der fehlenden Objektivität behaftet ist. Da bei den hier untersuchten Hunden mit Wundinfektion eine weitgehende Parallelität zwischen klinischer Symptomatik und CRP-Konzentrationsverlauf festgestellt werden konnte, kann die serielle Bestimmung der CRP-Konzentration als ein diagnostisches Verfahren angesehen werden, welches in der Lage ist, örtlich ablaufende, entzündliche oder infektiöse Vorgänge objektiv zu quantifizieren. Der Parameter CRP-Konzentration stellt daher eine ideale Ergänzung zur

subjektiven Interpretation klinischer Lokalbefunde dar. Es kann darüber hinaus davon ausgegangen werden, dass bei täglichem Rückgang initial vorhandener entzündlicher Reaktionen und initial erhöhter CRP-Werte mutmaßlich keine Infektion vorliegt, ein unveränderter oder sich verschlechternder Lokalbefund, in Verbindung mit hohen oder wieder ansteigenden CRP-Werten, jedoch sehr wahrscheinlich Ausdruck einer sich manifestierenden Infektion ist. Im Rahmen dieser Diskussion sollte eine abschließende Aussage allerdings erst nach Beurteilung des Verhaltens der CRP-Konzentration bei Patienten mit passagerem Reizzustand erfolgen, da sich diese Patienten ebenfalls durch eine über den dritten Tag hinaus andauernde Entzündungssymptomatik auszeichneten, ohne dass es jedoch zu einer klinisch manifesten Wundinfektion kam. Bezüglich dieser abschließenden Beurteilung wird daher an dieser Stelle auf das Kapitel 5.3 verwiesen.

Vergleichende Beurteilung der Parameter CRP-Konzentration im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Bezug zur klinischen Symptomatik

Das Verhalten der LZ im Blut bei Patienten mit Wundinfektion deckt sich weitgehend mit dem bei komplikationsloser Wundheilung. Signifikante Unterschiede bezüglich der LZ im Blut waren lediglich zwischen den präoperativ und den am ersten postoperativen Tag ermittelten Werten sowie zwischen dem zweiten und dem vierten postoperativen Tag nachweisbar. Es erfolgt also lediglich ein signifikanter Anstieg zum ersten postoperativen Tag und ein sich hieran anschließender signifikanter Abfall. Gegenüber dem von EWING und Mitarbeitern (1972) angegebenen Referenzbereich (8,2 bis 15,3 G/l) war lediglich am ersten postoperativen Tag ($\bar{x}$ = 16,0 G/l) eine leichte Erhöhung der LZ nachweisbar. Darüber hinaus konnten zwischen Patienten mit Wundinfektion und Patienten mit komplikationsloser Wundheilung, bezüglich der LZ, keine signifikanten Unterschiede zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten festgestellt werden. Der Parameter LZ im Blut spiegelte folglich in keinster Weise die lokalen, im Rahmen der Wundheilung stattfindenden, entzündlichen oder infektiösen Vorgänge wieder, zumal die festgestellte Erhöhung am ersten postoperativen Tag als klinisch nicht relevant erachtet werden kann. Ähnliches galt für die KT, da zwischen den einzelnen Messzeitpunkten im postoperativen Verlauf keine signifikanten Unterschiede nachweisbar waren und alle ermittelten Werte innerhalb des Referenzbereiches (37,5 bis 39,0 °C) nach JENSEN und Mitarbeitern (1994) lagen. Die CRP-Konzentration erwies sich also auch bei Patienten mit Wundinfektion als der einzige Parameter, welcher in der Lage war, die Vorgänge im Wundbereich zu quantifizieren und zu objektivieren.

5.2.3.3 Hunde mit Nahtdehiszenz

CRP-Konzentration im Blutserum in Bezug zur klinischen Symptomatik

Für die Konzentration des caninen CRP im Blutserum bei Hunden mit Nahtdehiszenz (n = 5) konnten zwischen den Entnahmezeitpunkten keine signifikanten Unterschiede nachgewiesen werden. Gegenüber gesunden Hunden war die Konzentration des CRP bei Patienten mit Nahtde-

hiszenz lediglich am ersten ($\bar{x} = 83,5 \mu\text{g/ml}$) und am zweiten postoperativen Tag ($\bar{x} = 52,3 \mu\text{g/ml}$) signifikant höher. Die bei Patienten mit Nahtdehiszenz ermittelten CRP-Konzentrationen an den postoperativen Tagen vier ($\bar{x} = 52,2 \mu\text{g/ml}$), fünf ($\bar{x} = 77,5 \mu\text{g/ml}$) und sechs ($\bar{x} = 63,4 \mu\text{g/ml}$) waren jedoch signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (vierter Tag: $\bar{x} = 44,9 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 30,1 \mu\text{g/ml}$) erhöht.

Im Gegensatz zur Gruppenbetrachtung zeigte sich bei der Betrachtung der Einzelfälle, dass vier der fünf Patienten mit Nahtdehiszenz einen initialen postoperativen Anstieg der CRP-Konzentration zeigten, während ein Patient bereits präoperativ ein Maximum der CRP-Konzentration aufwies. Alle fünf Patienten zeigten nach diesem initialen Gipfel einen Abfall der CRP-Konzentration, der dann aber bei allen Patienten in einen deutlichen, mehrere Tage andauernden Wiederanstieg überging. Das Verhalten der CRP-Konzentration bei Patienten mit Nahtdehiszenz glich also in etwa dem von Patienten mit Wundinfektion. Allerdings waren die CRP-Konzentrationen in der Gruppe Wundinfektion (präoperativ: $\bar{x} = 118,3 \mu\text{g/ml}$, erster Tag: $\bar{x} = 211,0 \mu\text{g/ml}$, zweiter Tag: $\bar{x} = 196,8 \mu\text{g/ml}$, dritter Tag: $\bar{x} = 125,0 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 120,5 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 157,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 114,9 \mu\text{g/ml}$) wesentlich höher als in der Gruppe Nahtdehiszenz (präoperativ: $\bar{x} = 93,1 \mu\text{g/ml}$, erster Tag: $\bar{x} = 83,5 \mu\text{g/ml}$, zweiter Tag: $\bar{x} = 52,3 \mu\text{g/ml}$, $\bar{x} = 38,8 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 52,2 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 77,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 63,4 \mu\text{g/ml}$). Auch bei Hunden, die im postoperativen Verlauf eine Nahtdehiszenz entwickelten, bestand eine ausgesprochene Parallelität zwischen dem Ausmaß und der Entwicklungsdynamik der lokalen Entzündungsreaktionen und der CRP-Konzentration. Zwar war der Beginn des Wiederanstieges der CRP-Konzentration meist gegenüber dem erstmaligen Auftreten der Nahtdehiszenz zeitlich verzögert, das Maximum lokaler Entzündungsprozesse fiel jedoch in der Regel mit dem Gipfel des zweiten CRP-Anstiegs zusammen.

Vergleichende Beurteilung der Parameter CRP-Konzentration im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Bezug zur klinischen Symptomatik

Der Verlauf der LZ im Blut war durch das Fehlen signifikanter Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten innerhalb der Gruppe sowie zwischen den Gruppen Nahtdehiszenz und komplikationslose Wundheilung charakterisiert. Zudem lag die LZ zu allen Entnahmezeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches (8,2 bis 15,3 G/l) nach EWING und Mitarbeitern (1972). Bezüglich der KT konnten bei Patienten mit Nahtdehiszenz am vierten postoperativen Tag ($\bar{x} = 39,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$) signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ($\bar{x} = 38,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$) erhöhte Werte sowie eine leichte Erhöhung gegenüber dem Referenzwert (37,5 bis 39,0 $^{\circ}\text{C}$) nach JENSEN und Mitarbeitern (1994) am vierten postoperativen Tag ($\bar{x} = 39,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$) ermittelt werden. Zwischen allen übrigen ermittelten Temperaturen konnten jedoch keine weiteren signifikanten Unterschiede errechnet werden. Somit war weder auf Basis der LZ im Blut noch auf Grundlage der KT eine Aussage über die lokale Wundheilungssituation möglich.

5.2.3.4 Hunde mit Serom

CRP-Konzentration im Blutserum in Bezug zur klinischen Symptomatik

Die CRP-Konzentration im Blutserum bei Hunden mit Serom ($n = 6$) zeigte einen signifikanten Anstieg zum ersten postoperativen Tag und einen anschließenden, mehr oder weniger stetigen, signifikanten Abfall (präoperativ: $\bar{x} = 28,4 \mu\text{g/ml}$, erster Tag: $\bar{x} = 136,1 \mu\text{g/ml}$, zweiter Tag: $\bar{x} = 81,2 \mu\text{g/ml}$, dritter Tag: $\bar{x} = 61,3 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 39,3 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 36,9 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 28,2 \mu\text{g/ml}$). Zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten waren keine signifikanten Unterschiede zur Kontrollgruppe nachweisbar. Eine Erhöhung der CRP-Konzentration gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) konnte lediglich an den postoperativen Tagen eins, zwei und drei festgestellt werden. Alle sechs Patienten mit Serom zeigten innerhalb der ersten beiden postoperativen Tage diesen initialen Anstieg der CRP-Konzentration und den anschließenden Konzentrationsabfall, der nur bei zwei Patienten in einen erneuten, wenig ausgeprägten Anstieg der CRP-Konzentration überging. Da sich der Wundbereich der Patienten mit Serom durch das weitgehende Fehlen von entzündlichen Reaktionen auszeichnete, ist die Ähnlichkeit im Verlauf der CRP-Konzentrationen zur Gruppe komplikationslose Wundheilung nachvollziehbar. Eine fehlende infektiöse Komponente bei diesen Lokalbefunden lässt sich somit nicht nur auf Basis der fehlenden klinischen Entzündungssymptomatik und der negativen bakteriologischen Befunde nachweisen, sondern auch auf Basis fehlender Abweichungen vom Verlauf der CRP-Konzentration bei ungestörter Wundheilung. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass diejenigen Patienten, die im postoperativen Verlauf, von einer Serombildung ausgehend, eine klinisch manifeste Wundinfektion entwickelten und daher der Gruppe Wundinfektion zugeordnet wurden, zum Zeitpunkt der Manifestierung auch einen Anstieg oder eine deutliche Erhöhung der CRP-Konzentration aufwiesen. Infizierte Serome zeigten also den für eine Wundinfektion typischen Verlauf der CRP-Konzentration.

Vergleichende Beurteilung der Parameter CRP-Konzentration im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Bezug zur klinischen Symptomatik

Alle ermittelten Werte für die LZ im Blut lagen innerhalb des Referenzbereiches (8,2 bis 15,3 G/l) nach EWING und Mitarbeitern (1972). Zwischen der Gruppe Serom und der Kontrollgruppe waren zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten keine signifikante Unterschiede nachweisbar. Auch bezüglich der KT konnten weder zwischen den einzelnen Messzeitpunkten noch zwischen der Gruppe Serom und der Kontrollgruppe signifikante Unterschiede errechnet werden. Lediglich am ersten postoperativen Tag ($\bar{x} = 39,1 \text{ }^{\circ}\text{C}$) war eine Erhöhung der KT gegenüber dem Referenzbereich (37,5 bis 39,0 $^{\circ}\text{C}$) nach JENSEN und Mitarbeitern (1994) zu ermitteln. Beide Parameter erlaubten also keine Aussagen über die aktuelle Wundheilungssituation.

5.2.3.5 Hunde mit Hämatom

CRP-Konzentration im Blutserum in Bezug zur klinischen Symptomatik

Bezüglich der CRP-Konzentration waren bei Hunden mit Hämatom ($n = 7$), ausgehend von hohen initialen Werten, nur vereinzelt signifikante Abnahmen im postoperativen Verlauf nachweisbar. Lediglich an den postoperativen Tagen eins ($\bar{x} = 105,4 \mu\text{g/ml}$), zwei ($\bar{x} = 136,6 \mu\text{g/ml}$), drei ($\bar{x} = 90,7 \mu\text{g/ml}$) und vier ($\bar{x} = 66,1 \mu\text{g/ml}$) waren die ermittelten CRP-Konzentrationen signifikant höher als der Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$). Die CRP-Konzentration bei Patienten mit Hämatom war außerdem nur am fünften postoperativen Tag ($\bar{x} = 51,8 \mu\text{g/ml}$) signifikant gegenüber der Kontrollgruppe ($\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$) erhöht. Der Verlauf der CRP-Konzentration dieser Gruppe ähnelt also eher dem der Gruppe komplikationslose Wundheilung, zumal sechs der sieben Patienten einen initialen Anstieg der CRP-Konzentration mit anschließendem Abfall zeigten. Allerdings kam es bei drei der sechs Patienten zu einem Wiederanstieg der CRP-Konzentration im Anschluss an den initialen Gipfel. Dieser Wiederanstieg dauerte mehrere Tage und war bei einem Patienten auch sehr deutlich ausgeprägt. In wie weit hierbei resorptive Vorgänge im Hämatombereich eine Rolle spielten blieb ungeklärt. Tatsache ist, dass mit der postoperativen Hämatombildung zumindest initial auch eine ausgeprägte Entzündungssymptomatik einherging, die aber wahrscheinlich als normale posttraumatische Reaktion zu werten ist. Diese initiale Entzündung war im weiteren Verlauf regressiv und ging mit einer zunehmenden Veränderung der Konsistenz der Umfangsvermehrung und einer Regression des Ausmaßes der Umfangsvermehrung einher. Auch hier ist anzumerken, dass einzelne Patienten, die keine regressive Tendenzen im Wundbereich zeigten, noch innerhalb von sechs Tagen postoperativ eine manifeste Wundinfektion mit Zunahme der Entzündungssymptomatik entwickelten. Diese Patienten wurden entsprechend der Gruppe Wundinfektion zugeordnet und wiesen zum Zeitpunkt der Manifestierung auch einen massiven Anstieg oder eine ausgeprägte Erhöhung der CRP-Konzentration auf. Neben infizierten Seromen zeigten somit auch infizierte Hämatome einen für Wundinfektionen charakteristischen Verlauf der CRP-Konzentration.

Vergleichende Beurteilung der Parameter CRP-Konzentration im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Bezug zur klinischen Symptomatik

Der Verlauf der LZ im Blut war im Wesentlichen durch eine geringfügige Erhöhung gegenüber dem von EWING und Mitarbeitern (1972) angegebenen Referenzbereich (8,2 bis 15,3 G/l) am ersten postoperativen Tag ($\bar{x} = 16,1 \text{ G/l}$) und durch das Fehlen von signifikanten Unterschieden zwischen der Gruppe Hämatom und der Kontrollgruppe charakterisiert. Auch die ermittelten KT lagen innerhalb des Referenzbereiches (37,5 und 39,0 °C) nach JENSEN und Mitarbeitern (1994) und signifikante Unterschiede zwischen der Gruppe Hämatom und der Kontrollgruppe waren nicht nachweisbar. Die Parameter LZ im Blut und KT erwiesen sich somit zur objektiven Einschätzung der Wundheilungssituation im Zusammenhang mit Hämatomen als ungeeignet.

5.2.3.6 Hunde mit passagerem Reizzustand

CRP-Konzentration im Blutserum in Bezug zur klinischen Symptomatik

Das Charakteristikum von Patienten mit passagerem Reizzustand ($n = 12$) war das Fehlen einer deutlich ausgeprägten Abnahme der initialen entzündlichen Reaktionen im Wundbereich. Alle zwölf Hunde dieser Gruppe zeigten deutliche Abweichungen gegenüber dem normalen, komplikationslosen Heilungsverlauf in Form einer noch über den dritten postoperativen Tag hinaus andauernden, ausgeprägten und sich teilweise weiter verstärkenden Entzündungssymptomatik im Wundbereich. Diese Prozesse gipfelten jedoch nicht in der klinischen Manifestation einer Wundinfektion oder Nahtdehiszenz, sondern zeigten nach längerer Zeit schließlich regressive Tendenzen.

Auch in dieser Gruppe erwiesen sich alle zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten ermittelten CRP-Konzentrationen als signifikant gegenüber dem Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) erhöht. Im Gegensatz zu Patienten mit komplikationsloser Wundheilung oder Wundinfektion war bei der Gruppe passagerer Reizzustand aber kein signifikanter Anstieg der CRP-Konzentration zum ersten postoperativen Tag nachweisbar. Bei der Einzelfallbetrachtung zeigte sich dann allerdings, dass zehn von zwölf Patienten einen initialen postoperativen Anstieg der CRP-Konzentration aufwiesen. Im weiteren postoperativen Verlauf war in der Gruppe passagerer Reizzustand ein signifikanter Konzentrationsabfall zum sechsten postoperativen Tag nachweisbar, der insbesondere zwischen dem dritten und vierten Tag deutlich hervortrat. Gegenüber der Kontrollgruppe (dritter Tag: $\bar{x} = 67,4 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 44,9 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 30,1 \mu\text{g/ml}$) waren die bei Patienten mit passagerem Reizzustand an den postoperativen Tagen drei ($\bar{x} = 115,6 \mu\text{g/ml}$), vier ($\bar{x} = 91,6 \mu\text{g/ml}$), fünf ($\bar{x} = 97,5 \mu\text{g/ml}$) und sechs ($\bar{x} = 74,3 \mu\text{g/ml}$) ermittelten CRP-Konzentrationen signifikant erhöht. Der CRP-Verlauf zeichnete sich also postoperativ durch deutliche Abweichungen gegenüber demjenigen bei ungestörter Wundheilung aus. Der im postoperativen Verlauf bei allen Patienten zu beobachtende Abfall der CRP-Konzentration nach initialem Gipfel wurde zudem bei sechs Patienten durch einen ausgeprägten und meist mehrere Tage andauernden Wiederanstieg unterbrochen. Insgesamt ergab sich bei Patienten mit passagerem Reizzustand (zweiter Tag: $\bar{x} = 217,3 \mu\text{g/ml}$, dritter Tag: $\bar{x} = 115,6 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 91,6 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 97,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 74,3 \mu\text{g/ml}$) das Bild eines Verlaufes der CRP-Konzentration, der sich zwar deutlich von demjenigen bei komplikationsloser Wundheilung unterschied, aber auffällige Ähnlichkeiten zum Verlauf der CRP-Konzentration von Patienten mit Wundinfektion (zweiter Tag: $\bar{x} = 196,8 \mu\text{g/ml}$, dritter Tag: $\bar{x} = 125,0 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 120,5 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 157,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 114,9 \mu\text{g/ml}$) aufwies. Die fortdauernde, ausgeprägte oder wieder aufflammende Entzündungssymptomatik spiegelte sich also auch bei Patienten der Gruppe passagerer Reizzustand in einem analogen Verhalten der CRP-Konzentration wieder. Im Gegensatz zur Gruppe Wundinfektion waren bei Hunden mit passagerem Reizzustand aber keine spezifischen Befunde zu erheben, die eine sichere Zuordnung beispielsweise in die Gruppe Wundinfektion zugelassen hätten. Aufgrund der ausgesprochenen Parallelität beider Verläufe muss jedoch davon

ausgegangen werden, dass in beiden Gruppen die andauernde oder sich verstärkende Entzündungssymptomatik auf infektiösen Ursachen basierte, also auch bei den passageren Reizzuständen sehr wahrscheinlich eine Infektion vorlag. Diese wurde aber schließlich vom Organismus beherrscht und zeigte daher keine klinische Manifestation im Sinne der hier gültigen Definition. Diese Definition sieht das Vorhandensein einer Wundinfektion dann als gegeben an, wenn eine purulente Exsudation im Wundbereich zu erkennen ist, oder wenn sich in Verbindung mit dem Vorliegen einer klassischen klinischen Entzündungssymptomatik im Wundbereich der bakteriologische Befund einer in der Wundtiefe entnommenen Tupferprobe als positiv erweist. Im Gegensatz zu dieser - allgemein verbreiteten und anerkannten Definition (SCHWARZ 1981; VERKKALA und Mitarbeiter 1987; HALLERN und Mitarbeiter 1996; BRUNNBERG und Mitarbeiter 1997; HANSIS und ARENS 1999) - kann auf Grundlage der Untersuchungsergebnisse das Vorliegen einer Wundinfektion auch dann als gegeben angesehen werden, wenn mit einer unverändert ausgeprägten oder wieder aufflammenden Entzündungssymptomatik ein analoges Verhalten der CRP-Konzentration im Blutserum einhergeht. Zudem kann auf Basis dieser Untersuchungen davon ausgegangen werden, dass die serielle Bestimmung der CRP-Konzentration geeignet ist, den erheblichen Nachteil der Subjektivität einer klinischen Beurteilung der Wundheilungssituation auszugleichen.

Vergleichende Beurteilung der Parameter CRP-Konzentration im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Bezug zur klinischen Symptomatik

Bezüglich der LZ im Blut zeigte sich, ähnlich wie bei den übrigen Gruppen, ein signifikanter Anstieg der LZ zum ersten postoperativen Tag und eine sich anschließende signifikante Abnahme. Auch in der Gruppe passagerer Reizzustand lagen alle ermittelten LZ innerhalb des Referenzbereiches (8,3 bis 15,3 G/l) nach EWING und Mitarbeitern (1972). Da außerdem zwischen der Gruppe passagerer Reizzustand und der Kontrollgruppe zu den verschiedenen Entnahmezeitpunkten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der LZ nachweisbar waren, hat sich dieser Parameter als ungeeignet erwiesen, Wundheilungsvorgänge zu quantifizieren. Gleiches gilt auch für die KT, da zwischen der Gruppe passagerer Reizzustand und der Kontrollgruppe keine signifikanten Unterschiede bestanden und auch keine Abweichungen vom Referenzwert (37,5 bis 39,0 °C) nach JENSEN und Mitarbeitern (1994) festgestellt werden konnten.

5.2.3.7 Hund mit sonstiger postoperativer chirurgischer Komplikation

Der Verlauf der CRP-Konzentration bei einem Patienten, der nach operativer Versorgung einer Femur-Splitterfraktur ein Implantatversagen entwickelte, war durch eine hohe präoperative CRP-Konzentration mit sich hieran anschließendem postoperativen Konzentrationsabfall charakterisiert, der am dritten postoperativen Tag in einen Wiederanstieg mit einem zweiten Gipfel am vierten postoperativen Tag übergang. Interessant in diesem Zusammenhang ist, dass sich dieser zweite Gipfel mit dem Zeitpunkt der Diagnose Implantatversagen, also sehr wahrscheinlich mit dem

Zeitpunkt des Auftretens dieser Komplikation deckte. Die LZ im Blut bot keine derartigen Hinweise, da diese zu allen Entnahmezeitpunkten innerhalb des Referenzbereiches (8,2 bis 15,3 G/l) nach EWING und Mitarbeitern (1972) lag. Die KT allerdings wies an allen Tagen eine Erhöhung (maximal 39,5 °C) gegenüber dem Referenzwert (37,5 bis 39,0 °C) nach JENSEN und Mitarbeitern (1994) auf. Der Umstand, dass das CRP bei diesem Patienten auf einen verdeckten entzündlichen beziehungsweise gewebedestruktiven Vorgang reagiert hat, weist auf einen möglichen weiteren Vorteil der Bestimmung der CRP-Konzentration hin. Es kann vermutet werden, dass auch verdeckte Entzündungsprozesse anderer Art mit vergleichbaren CRP-Veränderungen einhergehen könnten. Die serielle Bestimmung der CRP-Konzentration im Blutserum würde in diesen Fällen nicht nur eine objektive Ergänzung der klinischen Interpretation lokaler Befunde darstellen, sondern zu einer tragenden Säule des gesamten postoperativen Monitorings werden, da sich entzündliche oder gewebedestruktive Prozesse im Körperinneren meist der klinischen, adspektorischen Beurteilung entziehen. Da das bei diesem Patienten beobachtete Verhalten der CRP-Konzentration jedoch keinerlei Rückschlüsse zulässt, die über eine vage Vermutung hinausgehen und die Ermittlung derartiger Zusammenhänge auch nicht Ziel der vorliegenden Untersuchungen war, sind weiterführende Untersuchungen mit entsprechender Zielstellung erforderlich.

5.3 Gesamtbetrachtung der Untersuchungsergebnisse

Mit wenigen Ausnahmen in den Gruppen Hämatom und Serom wiesen die CRP-Konzentrationen zu allen Entnahmezeitpunkten signifikante Erhöhungen gegenüber dem Vergleichswert für die canine CRP-Konzentration im Blutserum auf. Dies ist als deutlicher Hinweis für das Ablaufen einer APR zu werten. Der initiale Verlauf der caninen CRP-Konzentration im Blutserum erwies sich in den Gruppen komplikationslose Wundheilung, Wundinfektion, Nahtdehiszenz, Serom, Hämatom und passagerer Reizzustand als weitgehend ähnlich und war im Wesentlichen durch einen initialen Anstieg zum ersten postoperativen Tag und einen anschließenden Abfall gekennzeichnet. Patienten, die bereits präoperativ Anzeichen für infektiöse Prozesse jeglicher Art zeigten, wurden von den weiteren Untersuchungen ausgeschlossen. Es kann daher davon ausgegangen werden, dass die beobachteten initialen Veränderungen der CRP-Konzentration aus traumatischen Einwirkungen (operativ und meist auch präoperativ-akzidentiell) und den sich anschließenden Wundheilungsvorgängen resultieren. Da bei fast allen Patienten eine unmittelbar postoperativ in Erscheinung tretende Entzündungssymptomatik zu beobachten war, scheint der beschriebene initiale Verlauf der CRP-Konzentration charakteristisch für die Prozesse zu sein, die im Zusammenhang mit einer aus Wundsetzung und Wundheilung resultierenden APR ablaufen.

Die Tatsache, dass viele Patienten, gegenüber dem Vergleichswert für die CRP-Konzentration, bereits präoperativ erhöhte Konzentrationen aufwiesen, ist auf das bei vielen Hunden vorhandene präoperative Trauma zurückzuführen. Eine derartige präoperative Erhöhung der CRP-Konzentration war regelmäßig bei Frakturen oder Weichteiltraumata zu beobachten. Hingegen lagen die CRP-Konzentrationen bei Hunden, die beispielsweise einer Operation im Zusammenhang mit

Kreuzbandrupturen oder Mammatumoren unterzogen wurden, überwiegend im Vergleichsbereich. Interessant ist in diesem Zusammenhang außerdem der Umstand, dass schwer traumatisierte Patienten, deren präoperative Blutentnahme innerhalb von sechs Stunden erfolgte, präoperativ noch keine Erhöhung der CRP-Konzentration zeigten. Traumapatienten, bei denen die präoperative Blutentnahme zu einem späteren Zeitpunkt erfolgte (bis unter 2 Wochen), wiesen hingegen meist schon präoperativ erhöhte CRP-Konzentrationen auf. Von CASPI und Mitarbeitern (1984) wurde ein solcher Anstieg der CRP-Konzentration im Blutserum bereits vier Stunden nach einer Traumatisierung festgestellt. Aufgrund der bekannten Dynamik der CRP-Konzentration muss außerdem davon ausgegangen werden, dass bei Traumapatienten eine Überschneidung der präoperativ-traumatischen und der operativ-traumatischen Erhöhung der CRP-Konzentration stattfand. Vor diesem Hintergrund ist auch zu vermuten, dass bei Hunden, die bereits präoperativ ein Maximum der CRP-Konzentration aufwiesen, das präoperative Trauma eine wesentlich ausgeprägtere APR verursachte als der nachfolgende operative Eingriff. Bei den vorliegenden Untersuchungen war außerdem ein Zusammenhang zwischen dem Ausmaß des präoperativen Traumas und der Höhe der CRP-Konzentration festzustellen, da unter anderem signifikante Unterschiede bezüglich der CRP-Konzentration zwischen geschlossenen Frakturen ersten Grades und solchen dritten Grades sowie zwischen geschlossenen Frakturen ersten Grades und drittgradig offenen Frakturen festzustellen waren. Diese Auswirkungen der Faktoren Zeit und Traumatisierungsausmaß auf die CRP-Konzentration konnten bereits in verschiedenen humanmedizinischen Studien belegt werden (COLLEY und Mitarbeiter 1983; KALLIO und Mitarbeiter 1990; KUDLACKOVA und Mitarbeiter 1990; SCHMIDT-MATTHIESEN und OREMEK 1990; IIZUKA und LINDQUIST 1991; NEUMAIER und Mitarbeiter 1999).

Während die initiale Phase bei den einzelnen Gruppen mehr oder weniger ähnlich verlief, traten im weiteren postoperativen Verlauf erhebliche Abweichungen sowohl bezüglich des klinischen Lokalbefundes als auch bezüglich der CRP-Konzentration in Erscheinung. Besonders ausgeprägt war dies bei den Gruppen Wundinfektion, Nahtdehiscenz und passagerer Reizzustand. Die CRP-Konzentrationen in diesen Gruppen wiesen im weiteren postoperativen Verlauf signifikant höhere Werte als die Kontrollgruppe auf. Diese Konzentrationsunterschiede waren bei der Gruppe Wundinfektion schon ab dem zweiten postoperativen Tag nachweisbar. Auffällig war die in allen Gruppen zu beobachtende weitgehende Parallelität der entzündlichen Prozesse und der Veränderungen der CRP-Konzentration. Massive entzündliche oder infektiöse Prozesse im Wundbereich gingen fast immer mit hohen oder im Anstieg begriffenen Konzentrationen des CRP einher. Auf diese Weise spiegelte der CRP-Verlauf sehr exakt die Wundheilungssituation wieder. Dies war beispielsweise auch beim Vergleich der Gruppen passagerer Reizzustand und Wundinfektion festzustellen. In beiden Gruppen schlug sich die andauernde, ausgeprägte oder wieder aufflammende Entzündungssymptomatik in einem analogen Verhalten der CRP-Konzentration nieder. Im Gegensatz zur Gruppe Wundinfektion waren bei Hunden mit passagerem Reizzustand aber keine spezifischen Befunde zu erheben, die eine Zuordnung beispielsweise in die Gruppe Wundinfektion zugelassen hätten. Aufgrund der ausgesprochenen Parallelität beider Verläufe muss jedoch davon ausgegangen werden, dass auch bei passageren Reizzuständen höchstwahrscheinlich eine Infektion vorlag, die aber schließlich vom Organismus beherrscht wurde und daher

keine klinische Manifestation im Sinne der hier verwandten Definitionen zeigte. Im Gegensatz zu dieser Definition kann auf Grundlage der Untersuchungsergebnisse das Vorliegen einer Wundinfektion auch dann als gegeben angesehen werden, wenn mit einer unverändert ausgeprägten oder wieder aufflammenden Entzündungssymptomatik auch ein analoges Verhalten der CRP-Konzentration im Blutserum einhergeht. Eine vergleichbare Parallelität von Entzündungssymptomatik und Verlauf der CRP-Konzentration konnte auch zwischen den Gruppen Wundinfektion und Nahtdehiszenz beobachtet werden, so dass es auch hier nicht unwahrscheinlich ist, dass den entzündlichen Prozessen, die schließlich in der Ausbildung einer Nahtdehiszenz gipfelten, infektiöse Ursachen zu Grunde lagen. Der sich vergleichsweise nur wenig von der Gruppe komplikationslose Wundheilung unterscheidende Verlauf der CRP-Konzentration bei Patienten mit Hämatom und Serom lässt sich durch die bei diesen Patienten nur wenig oder gänzlich fehlende entzündliche Komponente im weiteren postoperativen Verlauf erklären.

Mit der erwähnten Definition einer Wundinfektion ist es nun möglich, auf Basis eines für eine bestimmte Indikation und Operationstechnik erstellten spezifischen Verlaufes der CRP-Konzentration, Abweichungen anhand eines CRP-Wertes bereits zu einem sehr frühen Zeitpunkt zu erkennen und hieraus Rückschlüsse für einzuleitende Maßnahmen zu ziehen. Aber auch ohne Kenntnis eines solchen spezifischen Verlaufes der CRP-Konzentration zeigen die vorliegenden Untersuchungsergebnisse, dass bei täglichem Rückgang initial vorhandener entzündlicher Reaktionen und initial erhöhter CRP-Konzentrationen mutmaßlich keine Infektion vorliegt, ein unveränderter oder sich verschlechternder Lokalbefund in Verbindung mit hohen oder wieder ansteigenden CRP-Konzentrationen jedoch sehr wahrscheinlich Ausdruck einer sich manifestierenden Infektion ist. Bei Ausbleiben eines normalerweise ab dem zweiten bis spätestens dritten postoperativen Tag zu beobachtenden Abfalls der CRP-Konzentration liegt folglich eine dringende Indikation vor, intensiv nach einer infektiösen Komplikation zu fahnden.

Insgesamt kann auf Basis der Untersuchungsergebnisse davon ausgegangen werden, dass der Parameter CRP-Konzentration, im Gegensatz zu den Parametern LZ im Blut und KT, eine ideale Ergänzung der subjektiven Interpretation klinischer Lokalbefunde darstellt. Die serielle Bestimmung der CRP-Konzentration ist also geeignet, den Nachteil der Subjektivität einer klinischen Beurteilung der Wundheilungssituation auszugleichen, da der Verlauf der CRP-Konzentration bei diesen Untersuchungen sehr exakt die Wundheilungssituation beziehungsweise das Ausmaß entzündlicher Prozesse widerspiegelte. Damit ist die Klassifizierung von Wundheilungsprozessen nun auch objektiv möglich, was dem gesamten Wundheilungsmonitoring eine neue Basis verschafft. Dies könnte auch neue Perspektiven hinsichtlich des Monitorings entzündlicher oder gewebedestruktiver Prozesse im Körperinnern eröffnen, die sich häufig der klinischen Begutachtung entziehen. Es muss jedoch an dieser Stelle nochmals deutlich darauf hingewiesen werden, dass ein einzelner CRP-Wert nur bei genauer Kenntnis des spezifischen Normalverlaufs eine Aussagefähigkeit besitzt. Auf Basis der hier dargestellten Untersuchungsergebnisse können nur über die Beurteilung des Verlaufes der CRP-Konzentration Rückschlüsse auf den Verlauf der Wundheilung gezogen werden. Von grundlegender Bedeutung ist es außerdem, sich stets des systemischen Charakters des Parameters CRP-Konzentration bewusst zu sein. Die CRP-Konzentration im Blutserum spricht eben nicht nur auf entzündliche oder infektiöse Vorgänge im

Wundbereich an, sondern auch auf derartige Vorgänge in allen anderen Bereichen des Organismus. Dies bedeutet, dass erst dann von einer wundheilungsbedingten Beeinflussung der CRP-Konzentration ausgegangen werden kann, wenn keinerlei klinische oder sonstige Hinweise für anderweitig lokalisierte oder gar systemische entzündliche Prozesse oder Infektionen vorliegen. Eine Vernachlässigung dieses Sachverhaltes würde unweigerlich zu einer hohen Zahl falscher Diagnosen führen. Eine sinnvolle diagnostische Nutzung der CRP-Konzentration ist nur dann gegeben, wenn diesem Umstand Rechnung getragen wird und eine serielle Bestimmung in Verbindung mit einem engen klinischen Monitoring der Wundheilungsvorgänge erfolgt. Unter diesen Voraussetzungen ist der Parameter CRP-Konzentration im Blutserum eine wesentliche Hilfe in der objektiven Einschätzung und in der objektiven Verlaufskontrolle der Wundheilung und kann als ein Entscheidungskriterium für einzuleitende therapeutische Maßnahmen herangezogen werden. Mit dem Parameter CRP-Konzentration erhalten Entscheidungen, ob und wann, beispielsweise bei einer diagnostizierten Wundinfektion, therapeutische Maßnahmen (beispielsweise Antibiotikawechsel, Wundrevision) einzuleiten sind, eine solide Basis, die weitgehend unabhängig von den subjektiven Eindrücken und Erfahrungen der Untersucher ist. So könnte beispielsweise eine über zwei bis drei Tage persistierende oder ansteigende CRP-Konzentration auf eine inadequate (beispielsweise antibiotische) Therapie hinweisen und eine Indikation für einen geeigneten Therapiewechsel darstellen. Auch könnte über die Bestimmung des CRP-Wertes eine objektive Beurteilung erfolgen, wann beispielsweise eine im Zusammenhang mit dem postoperativen Wundmanagement erfolgende antimikrobielle Therapie beendet werden kann. Dies würde in Anbetracht von mitunter hohen Kosten durch Antibiotika und in Anbetracht von Resistenzentwicklungen ein nicht zu unterschätzender Vorteil darstellen. Weitere Untersuchungen sollten Aufklärung bringen, ob sich diese aus der Humanmedizin bekannten Indikationen für die Bestimmung der CRP-Konzentration im Zusammenhang mit der Steuerung und Kontrolle des Therapierfolges auch auf die Situation bei Hunden übertragen lassen. Das CRP ermöglicht hier ein breites Betätigungsfeld und vermag unter Umständen zu einer Verbesserung nicht nur der Diagnostik von schwerwiegenden Wundheilungsstörungen, sondern des gesamten postoperativen Monitorings beizutragen.

6. Zusammenfassung

Knapp, Andreas

Konzentration des C-reaktiven Proteins (CRP) im Blutserum bei Hunden mit postoperativen Wundheilungsstörungen

Klinik für Kleintiere, Veterinärmedizinische Fakultät, Universität Leipzig

106 Seiten, 7 Abbildungen, 7 Tabellen, 353 Literaturangaben, Anhang mit 18 Tabellen

Wundheilungsstörungen können zu einer ernsthaften Beeinträchtigung der Gesundheit des Patienten führen. Neben einem effektiven prophylaktischen und therapeutischen Wundmanagement ist auch die Erfassung von Störungen der Wundheilung von großer Bedeutung für den weiteren Verlauf. Aufgrund der Schwierigkeit, derartige Störungen frühzeitig anhand lokaler klinischer Symptome zu diagnostizieren sowie aufgrund der Subjektivität dieser Beurteilung, hat sich in der Humanmedizin der Parameter Serum-CRP-Konzentration etabliert.

Anhand der Untersuchung von Seren 39 klinisch gesunder Hunde mittels ELISA wurde für die canine CRP-Konzentration ein Vergleichswert von $\bar{x}$ (Median) = 13,5 µg/ml (25 % Quartil = 9,9 µg/ml; 75 % Quartil = 20,5 µg/ml) ermittelt.

175 Hunde, die einem chirurgischen Eingriff unterzogen wurden, konnten erfasst werden. Der Einfluss der zwischen einem Trauma und der präoperativen Probenentnahme verstrichenen Zeit (t) auf die CRP-Konzentration im Blutserum wurde bei 109 Patienten untersucht, die ein präoperatives Trauma erlitten. Gruppe II ($t \geq 6$ Stunden < 48 Stunden; $n = 52$; $\bar{x} = 183,0$ µg/ml) und Gruppe III ($t \geq 48$ Stunden < 2 Wochen; $n = 28$; $\bar{x} = 72,7$ µg/ml) zeigten im Vergleich zu klinisch gesunden Hunden (Vergleichswert $\bar{x} = 13,5$ µg/ml) signifikant höhere CRP-Konzentrationen. In Gruppe I ($t < 6$ Stunden; $n = 10$; $\bar{x} = 12,1$ µg/ml) und IV ($t \geq 2$ Wochen; $n = 19$; $\bar{x} = 19,3$ µg/ml) waren keine derartigen Unterschiede nachweisbar. Trotz erheblicher Traumatisierung erfolgte also bis 6 Stunden nach dem Trauma noch kein CRP-Konzentrationsanstieg. Der Einfluss der Schwere der Traumatisierung auf die präoperative Serum-CRP-Konzentration wurde bei 38 Patienten ermittelt. Patienten mit isolierter Weichteilschädigung dritten Grades ($\bar{x} = 160,6$ µg/ml; $n = 4$), geschlossener Fraktur ersten ($\bar{x} = 104,0$ µg/ml; $n = 8$), zweiten ($\bar{x} = 170,8$ µg/ml; $n = 14$) und dritten Grades ($\bar{x} = 256,4$ µg/ml; $n = 7$) sowie offener Fraktur dritten Grades ($\bar{x} = 378,8$ µg/ml; $n = 5$) wiesen signifikant über dem CRP-Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5$ µg/ml) liegende Konzentrationen auf. Signifikante Unterschiede der CRP-Konzentration bestanden zwischen Hunden mit geschlossenen Frakturen ersten Grades ($\bar{x} = 104,0$ µg/ml) und solchen dritten Grades ($\bar{x} = 256,4$ µg/ml) sowie zwischen geschlossenen Frakturen ersten Grades ($\bar{x} = 104,0$ µg/ml) und drittgradig offenen Frakturen ($\bar{x} = 378,8$ µg/ml). Die präoperative CRP-Konzentration spiegelte folglich die Schwere des Traumas wieder.

Der Verlauf von Serum-CRP-Konzentration, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur in Bezug zur klinischen Symptomatik im Wundbereich konnte bei 99 Patienten untersucht werden. Diese wurden in die Gruppen komplikationslose Wundheilung, Wundinfektion, Nahtdehiszenz, Serom, Hämatom, passagerer Reizzustand eingeteilt. Mit wenigen Ausnahmen in den Gruppen Hämatom und Serom wiesen die CRP-Konzentrationen zu allen Entnahmezeitpunkten signifikante

Konzentrationserhöhungen gegenüber dem CRP-Vergleichswert ($\bar{x} = 13,5 \mu\text{g/ml}$) auf. Bei Hunden mit komplikationsloser Wundheilung (Kontrollgruppe; $n = 57$) war ein stetiger Rückgang der initialen postoperativen Entzündungsreaktion festzustellen. Die CRP-Konzentration zeichnete sich durch einen signifikanten Konzentrationsanstieg zum ersten postoperativen Tag (präoperativ: $\bar{x} = 57,2 \mu\text{g/ml}$, erster postoperativer Tag: $\bar{x} = 170,8 \mu\text{g/ml}$) und durch einen signifikanten Abfall an den darauffolgenden postoperativen Tagen (zweiter Tag: $\bar{x} = 104,9 \mu\text{g/ml}$, dritter Tag: $\bar{x} = 67,4 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 44,9 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 30,1 \mu\text{g/ml}$) aus. Die CRP-Konzentration bei Hunden mit komplikationsloser Wundheilung verlief somit parallel zu den reaktiven Vorgängen im Wundbereich. Elf Hunde entwickelten eine Wundinfektion. Die CRP-Konzentrationen an den postoperativen Tagen zwei ($\bar{x} = 196,8 \mu\text{g/ml}$), drei ($\bar{x} = 125,0 \mu\text{g/ml}$), vier ($\bar{x} = 120,5 \mu\text{g/ml}$), fünf ($\bar{x} = 157,5 \mu\text{g/ml}$) und sechs ($\bar{x} = 114,9 \mu\text{g/ml}$) waren signifikant gegenüber der Kontrollgruppe (zweiter Tag: $\bar{x} = 104,9 \mu\text{g/ml}$, dritter Tag: $\bar{x} = 67,4 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 44,9 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 30,1 \mu\text{g/ml}$) erhöht. Die weitgehend unverändert hohen oder wieder ansteigenden CRP-Konzentrationen bei Patienten mit Wundinfektion verliefen parallel zu einer intensiven Entzündungssymptomatik, die noch am sechsten Tag postoperativ deutlich ausgeprägt war und in der Regel mit purulenter Exsudation einherging. Hunde mit Nahtdehiszenz ($n = 5$) zeigten an den postoperativen Tagen vier ($\bar{x} = 52,2 \mu\text{g/ml}$), fünf ($\bar{x} = 77,5 \mu\text{g/ml}$) und sechs ($\bar{x} = 63,4 \mu\text{g/ml}$) signifikante Erhöhungen der CRP-Konzentration gegenüber der Kontrollgruppe (vierter Tag: $\bar{x} = 44,9 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 30,1 \mu\text{g/ml}$). Auch bei Hunden mit Nahtdehiszenz bestand eine ausgesprochene Parallelität zwischen dem Ausmaß der lokalen Entzündungsreaktionen und der Höhe der CRP-Konzentration. Bei Hunden mit Serom ($n = 6$) bestanden zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten keine signifikanten Unterschiede der CRP-Konzentration zur Kontrollgruppe ($\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$), bei Patienten mit Hämatom ($n = 7$) lediglich am fünften postoperativen Tag ($\bar{x} = 51,8 \mu\text{g/ml}$). Die Wundheilungssituation bei Patienten mit passagerem Reizzustand ($n = 12$) war durch das Fehlen einer deutlichen Abnahme der initialen Entzündungsreaktion charakterisiert, jedoch ohne Vorliegen offensichtlicher Anzeichen für das Vorhandensein einer Wundinfektion. Gegenüber der Kontrollgruppe (dritter Tag: $\bar{x} = 67,4 \mu\text{g/ml}$, vierter Tag: $\bar{x} = 44,9 \mu\text{g/ml}$, fünfter Tag: $\bar{x} = 40,5 \mu\text{g/ml}$, sechster Tag: $\bar{x} = 30,1 \mu\text{g/ml}$) waren die bei Patienten mit passagerem Reizzustand an den postoperativen Tagen drei ($\bar{x} = 115,6 \mu\text{g/ml}$), vier ($\bar{x} = 91,6 \mu\text{g/ml}$), fünf ($\bar{x} = 97,5 \mu\text{g/ml}$) und sechs ($\bar{x} = 74,3 \mu\text{g/ml}$) ermittelten CRP-Konzentrationen signifikant erhöht. Der CRP-Verlauf war somit dem Verlauf der CRP-Konzentration bei Patienten mit Wundinfektion ähnlich.

Auf Grundlage der Untersuchungsergebnisse kann das Vorliegen einer Wundinfektion dann als gegeben angesehen werden, wenn mit einer unverändert ausgeprägten oder wieder aufflammenden Entzündungssymptomatik im Wundbereich ein entsprechendes Verhalten der CRP-Konzentration im Blutserum einhergeht. Zudem kann davon ausgegangen werden, dass die serielle Bestimmung der CRP-Konzentration eine geeignete Methode darstellt, die Wundheilungssituation objektiv zu beurteilen und die subjektive Interpretation klinischer Befunde zu ergänzen. Im Gegensatz hierzu erwiesen sich Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur als hierfür ungeeignet.

7. Summary

Knapp, Andreas

Concentration of serum C-reactive protein (CRP) in dogs with complications in wound healing
Department of Small Animal Medicine, Faculty of Veterinary Medicine, University of Leipzig
106 pages, 7 figures, 7 tables, 353 references, appendix with 18 tables

Complications in wound healing may contribute to a serious impairment of patients health. Apart from an effective prophylactic and therapeutic management of wounds, the diagnosis of complications in wound healing is very important for the further course too. Because it is difficult to make an early diagnosis of such impairments based on local findings alone and because of the subjectivity of such an interpretation, in human medicine measurement of the concentration of the serum CRP has been established.

On the bases of testing sera from 39 clinically healthy dogs by ELISA a relative value for the serum CRP concentration of $\bar{x}$ (median) = 13.5 $\mu\text{g/ml}$ (25 % quartile = 9.9 $\mu\text{g/ml}$; 75 % quartile = 20.5 $\mu\text{g/ml}$) was determined.

175 dogs subjected to surgery were studied. The influence of the time (t) between trauma and preoperative blood sample collection on the CRP concentration was tested in 109 dogs with history of preoperative trauma. Group II ($t \geq 6$ hours < 48 hours; $n = 52$; $\bar{x} = 183.0$ $\mu\text{g/ml}$) and group III ($t \geq 48$ hours < 2 weeks; $n = 28$; $\bar{x} = 72.7$ $\mu\text{g/ml}$) showed a significant increase in CRP concentration in comparison to clinically healthy dogs (relative value $\bar{x} = 13.5$ $\mu\text{g/ml}$). In contrast to this, there were no such differences concerning group I ($t < 6$ hours; $n = 10$; $\bar{x} = 12.1$ $\mu\text{g/ml}$) and IV ($t \geq 2$ weeks; $n = 19$; $\bar{x} = 19.3$ $\mu\text{g/ml}$). Although severe traumatic insults had taken place, increases in CRP concentration did not occur earlier than 6 hours after trauma.

The influence of the intensity of a trauma on the preoperative CRP concentration was studied in 38 dogs. The CRP concentration in patients with third degree isolated soft tissue damage ($\bar{x} = 160.6$ $\mu\text{g/ml}$; $n = 4$), first ($\bar{x} = 104.0$ $\mu\text{g/ml}$; $n = 8$), second ($\bar{x} = 170.8$ $\mu\text{g/ml}$; $n = 14$) and third degree ($\bar{x} = 256.4$ $\mu\text{g/ml}$; $n = 7$) closed fracture and third degree open fracture ($\bar{x} = 378.8$ $\mu\text{g/ml}$; $n = 5$) were significant higher than the CRP relative value ($\bar{x} = 13.5$ $\mu\text{g/ml}$). There were significant differences between dogs with first degree ($\bar{x} = 104.0$ $\mu\text{g/ml}$) and third ($\bar{x} = 256.4$ $\mu\text{g/ml}$) degree closed fractures and between first degree closed fractures ($\bar{x} = 104.0$ $\mu\text{g/ml}$) and third degree open fractures ($\bar{x} = 378.8$ $\mu\text{g/ml}$) concerning CRP concentration. So the preoperative CRP concentration represented the intensity of a trauma.

The course of serum CRP concentration, white blood cell count and body temperature in comparison to clinical symptoms in the wound healing area was studied in 99 patients. They were arranged in the groups uncomplicated wound healing, wound infection, wound dehiscence, hematoma, seroma and prolonged inflammatory condition. With some exceptions in the groups hematoma and seroma, all perioperative samples showed significant higher CRP concentrations in comparison to the CRP relative value ($\bar{x} = 13.5$ $\mu\text{g/ml}$). In dogs with uncomplicated wound healing (control group; $n = 57$) the initial postoperative inflammatory reaction decreased steadily. The CRP concentration showed a significant increase to the first postoperative day (preoperative:

$\bar{x} = 57.2 \mu\text{g/ml}$, first postoperative day: $\bar{x} = 170.8 \mu\text{g/ml}$), and a steady and significant decrease during the following postoperative days (second day: $\bar{x} = 104.9 \mu\text{g/ml}$, third day: $\bar{x} = 67.4 \mu\text{g/ml}$, fourth day: $\bar{x} = 44.9 \mu\text{g/ml}$, fifth day: $\bar{x} = 40.5 \mu\text{g/ml}$, sixth day: $\bar{x} = 30.1 \mu\text{g/ml}$). So the course of CRP concentration in dogs with uncomplicated wound healing went parallel to the processes in the wound area. Eleven dogs developed a wound infection. The CRP concentration on the postoperative days two ($\bar{x} = 196.8 \mu\text{g/ml}$), three ($\bar{x} = 125.0 \mu\text{g/ml}$), four ($\bar{x} = 120.5 \mu\text{g/ml}$), five ($\bar{x} = 157.5 \mu\text{g/ml}$) and six ($\bar{x} = 114.9 \mu\text{g/ml}$) were significant higher than the values of the control group (second day: $\bar{x} = 104.9 \mu\text{g/ml}$, third day: $\bar{x} = 67.4 \mu\text{g/ml}$, fourth day: $\bar{x} = 44.9 \mu\text{g/ml}$, fifth day: $\bar{x} = 40.5 \mu\text{g/ml}$, sixth day: $\bar{x} = 30.1 \mu\text{g/ml}$). The mostly unchanged high or again rising CRP concentrations in dogs with wound infection went parallel to an intensive local inflammatory reaction, which was still present at day six and most often combined with purulent discharge. Dogs with wound dehiscence ($n = 5$) showed a significant increase of serum CRP concentration on the postoperative days four ($\bar{x} = 52.2 \mu\text{g/ml}$), five ($\bar{x} = 77.5 \mu\text{g/ml}$) and six ($\bar{x} = 63.4 \mu\text{g/ml}$) in comparison to the control group (fourth day: $\bar{x} = 44.9 \mu\text{g/ml}$, fifth day: $\bar{x} = 40.5 \mu\text{g/ml}$, sixth day: $\bar{x} = 30.1 \mu\text{g/ml}$). There was a remarkable parallelism between the intensity of the local inflammatory reaction and the level of the CRP concentration in dogs with wound dehiscence too. In dogs with seroma ($n = 6$) there were no significant differences, and in patients with hematoma ($n = 7$) only one at postoperative day six ($\bar{x} = 51.8 \mu\text{g/ml}$) in comparison to the control group ($\bar{x} = 40.5 \mu\text{g/ml}$) concerning CRP concentration. The wound healing situation in dogs with prolonged inflammatory condition ($n = 12$) was characterized by a lacking decrease of the initial inflammatory process, without evident signs of wound infection. In comparison to the control group (third day: $\bar{x} = 67.4 \mu\text{g/ml}$, fourth day: $\bar{x} = 44.9 \mu\text{g/ml}$, fifth day: $\bar{x} = 40.5 \mu\text{g/ml}$, sixth day: $\bar{x} = 30.1 \mu\text{g/ml}$) the CRP concentration in patients with prolonged inflammatory condition were significant higher on the postoperative days three ($\bar{x} = 115.6 \mu\text{g/ml}$), four ($\bar{x} = 91.6 \mu\text{g/ml}$), five ($\bar{x} = 97.5 \mu\text{g/ml}$) and six ($\bar{x} = 74.3 \mu\text{g/ml}$). The course of the CRP concentration was similar to those of dogs with wound infection.

Based on the results of this study the presence of a wound infection can be supposed, if there is a prolonged or again increasing local inflammation in the wound area in combination with an adequate reaction of the serum CRP concentration. Moreover it can be supposed, that the serial measurement of serum CRP concentration is a useful method for the objective assessment of the wound healing situation and a reliable supplementation to the subjective interpretation of clinical findings. In contrast to this, white blood cell count and body temperature have shown to be unsuitable to deliver such information.

8. Literaturverzeichnis

- AALTO, K., K. ÖSTERMAN, H. PELTOLA u. J. RÄSÄNEN (1984): Changes in erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein after total hip arthroplasty. Clin. Orthop. 184, 118 - 120
- ABERNETHY, T.J. u. O.T. AVERY (1941): The occurrence during acute infection of a protein not normally present in the blood. I. Distribution of the reactive protein in patients sera and the effect of calcium on the flocculation reaction with C-polysaccharide of pneumococcus. J. Exp. Med. 73, 173
- ABRI, O., F. PÖSCHEL, E. LÖHDE, T. EFFENBERGER, R. ARNDT u. E. KRAAS (1988): Überprüfung spezifischer Indikatoren zur Bestimmung postoperativer septischer Komplikationen. Zentralbl. Chir. 113, 1393 - 1405
- AGRAWAL, A., Y. XU, D. ANSARDI, K.J. MACON u. J.E. VOLANAKIS (1992): Probing the phosphocholine-binding site of human C-reactive protein by site-directed mutagenesis. J. Biol. Chem. 267, 25352 - 25358
- AHMED, M., K.P. McADAM, A.W. STURM u. R. HUSSAIN (1992): Systemic manifestation of invasive amebiasis. Clin. Infect. Dis. 15, 974 - 982
- ALLISON, A.C. (1978): Macrophage activation and nonspecific immunity. Int. Rev. Exp. Pathol. 19, 303 - 346
- ALLISON, A.C. (1984): Role of macrophage activation in the pathogenesis of chronic inflammation and its pharmacological control. Adv. Inflamm. Res. 7, 201 - 222
- ALTMAYER, P. (1996): Der Wundheilungsprozess aus heutiger Sicht. In: K.M SEDLARIK u. H. LIPPERT (Hrsg.): Wundheilung und Wundauflagen, 1. Internationaler Hartmann-Wundkongress. Verlag Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart, S. 32 - 34
- ANDREOTTI, F., M.C. RONCAGLIONI, D.R. HACKETT, M.I. KHAN, T. REGAN, A.W. HAIDER, G.J. DAVIES, C. KLUFT, u. A. MASERI (1990): Early coronary reperfusion blunts the procoagulant response of plasminogen activator inhibitor 1 and von Willebrand factor in acute myocardial infarction. J. Am. Coll. Cardiol. 16, 1553 - 1560
- ANDUJAR, M.B., D.J. HARTMANN, H. EMONARD u. H. MAGLOIRE (1988): Distribution and synthesis of type I and type III collagens in developing mouse molar tooth root. Histochemistry 88, 131 - 140
- ANDUS, T., T. GEIGER, T. HIRANO, H. NORTHOFF, U. GANTER, J. BAUER, T. KISHIMOTO u. P.C. HEINRICH (1987): Recombinant human B cell stimulatory factor 2 (BSF-2/IFN- β 2) regulates β -fibrinogen and albumin mRNA levels in Fao-9 cells. F.E.B.S. Lett. 221, 18 - 22
- ANDUS, T., P.C. HEINRICH, J.C. CASTELL u. W. GEROK (1989): Interleukin-6: ein Schlüsselhormon der Akutphase-Reaktion. Dtsch. Med. Wschr. 114, 1710 - 1716

- ANTONIADES, H.N. u. M.W. HUNKAPILLER (1983): Human platelet-derived growth factor (PDGF): Aminoterminal amino acid sequence. *Science* 220, 963 - 965
- ARCOLEO, F., S. MILANO, M. D'AGOSTINO, G. MISIANO, S. CAPPELLETTI, G. GROMO, F. MARCUCCI, F. LEONI u. E. CILLARI (1997): Effect of partially modified retro-inverso analogues derived from C-reactive protein on nitric oxide synthesis in peritoneal macrophages. *Br. J. Pharmacol.* 120, 1383 - 1389
- ARIZONO, N., O. KORETO, S. NAKAO, Y. IWAI, R. KUSHIMA u. O. TAKEOKA (1987): Phenotypic changes in mast cells proliferating in the rat lung following infection with *Nippostrongylus brasiliensis*. *Virchows Arch. (B)* 54, 1 - 7
- ARONSEN, K.F., G. EKELUND, C.O. KINDMARK u. C.B. LAURELL (1972): Sequential changes of plasma proteins after surgical trauma. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29, 127 - 136
- ASBOE-HANSEN, G. (1950): A survey of the normal and pathological occurrence of mucinous substances and mast cells in the dermal connective tissue in man. *Acta Derm. Venerol. (Stockh.)* 30, 338 - 347
- AULICK, L.H., W.B. BAZE, C.G. McLEOD u. D.W. WILMORE (1980): Control of blood flow in a large surface wound. *Ann. Surg.* 191, 249 - 258
- AUSTGULEN, R., J. HAMMERSTROM u. J. NISSEN-MEYER (1987): In vitro cultured human monocytes release fibroblast proliferation factors different from interleukin 1. *J. Leukocyte Biol.* 42, 1 - 8
- BAILEY, A.J., S. BAZIN, T.J. SIMMS, M. LELOUS, C. NICOLETIS u. A. DELAUNAY (1975): Characterization of the collagen of human hypertrophic and normal scars. *Biochim. Biophys. Acta* 405, 404 - 421
- BALDO, B.A., T.C. FLETCHER u. J. PEPYS (1977): Isolation of a peptido-polysaccharide from the dermatophyte *Epidermophyton floccosum* and a study of its reaction with human C-reactive protein and mouse antiphosphorylcholine myeloma serum. *Immunology* 32, 831 - 824
- BALLOU, S.P. u. P.P. CLEVELAND (1991): Binding of human C-reactive protein to monocytes: analysis by flow cytometry. *Clin. Exp. Immunol.* 84, 329 - 335
- BALTZ, M.L., F.C. DE BEER, A. FEINSTEIN, E.A. MUNN, C.P. MILSTEIN, T.C. FLETCHER, J.F. MARCH, J. TAYLOR, C. BRUTON, J.R. CLAMP, A.J.S. DAVIES u. M.B. PEPYS (1982): Phylogenetic aspects of C-reactive protein and related proteins. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 389, 49 - 75
- BANDA, M.J., K.S. DWYER u. A. BECKMANN (1985): Wound fluid angiogenesis factor stimulates the directed migration of capillary endothelial cells. *J. Cell Biochem.* 29, 183 - 193
- BARNA, B.P., M.J. THOMASSEN, M. MAIER, S.V. MEDENDORP, R.R. TUBBS, T. CHIANG, P. ZHOU, B. YEN-LIEBERMANN, S. SINGH-BURGESS u. S.D. DODHAR (1994): Combination therapy with a synthetic peptide of C-reactive protein and interleukin 2: augmented survival and eradication of pulmonary metastases. *Cancer Immunol. Immunother.* 38, 38 - 42

- BARNA, B.P., M.J. THOMASSEN, P. ZHOU, J. PETTAY, S. SINGH-BURGESS u. S.D. DEODHAR (1996): Activation of alveolar macrophage TNF and MCP-1 expression in vivo by a synthetic peptide of C-reactive protein. *J. Leukoc. Biol.* 59, 397 - 402
- BARNES, J.J., L.F. MORTON, R.C. BENNETT, A.J. BAILEY u. T.J. SIMS (1976): Presence of type III-collagen in guinea-pig dermal scar. *Biochem. J* 157, 263 - 270
- BAUER, M.S. u. S. ARKEN (1989): The healing of open wounds. *Semin. Vet. Med. Surg.* 4, 268 - 273
- BAUM, J.L. (1971): Source of the fibroblast in central corneal wound healing. *Arch. Ophthalmol.* 85, 473 - 477
- BAUMANN, H. u. J. GAULDIE (1994): The acute phase response. *Immunol. Today* 15, 74 - 80
- BEAL, M.W., D.C. BROWN u. F.S. SHOFR (2000): The effects of perioperative hypothermia and the duration of anesthesia on postoperative wound infection rate in clean wounds: a retrospective study. *Vet. Surg.* 29, 123 - 127
- BERG, S., J. DITT, D. FRIEDRICH u. W. BONTE (1968): Möglichkeiten der biochemischen Wundalterbestimmung. *Dtsch. Z. gerichtl. Med.* 63, 183 - 198
- BERG, S. u. W. BONTE (1971): Praktische Erfahrungen mit der biochemischen Wundalterbestimmung. *Beitr. Gerichtl. Med.* 28, 108 - 114
- BESEDOVSKY, H., A. DEL REY, E. SORKIN u. C.A. DINARELLO (1986): Immunoregulatory feedback between interleukin-1 and glucocorticoid hormones. *Science* 233, 652 - 654
- BIRKENHAUER, B. (1998): Überwachung postoperativer Entzündungsparameter bei TEP-Patienten. *Hartmann Wund Forum* 4, 18 - 20
- BÖRNGEN, S. (1998): Nachweis von C-reaktivem Protein beim Hund. Leipzig, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.
- BORNSTEIN, P. u. J.F. ASH (1977): Cell surface associated structural proteins in connective tissue cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 74, 2480 - 2484
- BOURGUIGNAT, A., G. FÉRARD, J.Y. JENNY, J. GAUDIAS u. I. KEMPF (1996): Diagnostic value of C-reactive protein and transthyretin in bone infections of the lower limb. *Clin. Chim. Acta* 255, 27 - 38
- BREWSTER, N., C. GUTHRIE u. J. MCBIRNIE (1994): CRP levels as a measure of surgical trauma: a comparison of different general surgical procedures. *J. R. Coll. Surg. Edinb.* 39, 86 - 88
- BROWN, G.L., L.B. NANNEY u. J. GRIFFEN (1989): Enhancement of wound healing by topical treatment with epidermal growth factor. *New Engl. J. Med.* 321, 76 - 79
- BRUNNBERG, L., K. RICHTER, B. KOHN u. W. HERMANN (1997): Wundheilungsstörungen bei Hund und Katze, retrospektive Analyse 1990 - 1994. *Kleintierpraxis* 42, 535 - 553
- BUCHANAN, J.M., L.B. CHEN u. B.R. ZETTER (1978): Are high-molecular-weight glycoproteins regulators of cellular growth? *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 312, 293 - 298
- BUCKNALL, T.E. (1980): The effect of local infection upon wound healing – an experimental study. *Br. J. Surg.* 67, 851 - 855

- BUESS, T. u. C. LUDWIG (1995): Diagnostische Wertigkeit des C-reaktiven Proteins im Vergleich zur Senkungsreaktion als Eintrittsroutine. Schweiz. Med. Wschr. 125, 120 - 124
- BULLOUGH, W.S. u. E.B. LAURENCE (1960): The control of mitotic activity in mouse skin. Exp. Cell. Res. 21, 394 - 405
- BULLOUGH, W.S. (1973): The epidermal chalone. Natl. Cancer Inst. Monogr. 38, 94 - 107
- BUNTROCK, P., M. BUNTROCK, I. MARX, D. KRANK, K.D. JENTSCH u. G. HEDER (1984): Stimulation of wound healing, using brain extract with fibroblaste growth factor (FGF) activity. III. Electron microscopy, autoradiography and ultrastructural autoradiography of granulation tissues. Exp. Pathol. 26, 247 - 254
- BÜRGER, W., E. RITTER u. R. BAEHR (1987): Ein schneller quantitativer Test für C-reaktives Protein im Serum. Z. Klin. Med. 42, 1999 - 2001
- BÜRGER, W., C. EWALD u. E.M. FENNERT (1998): Increase in C-reactive protein in the serum of piglets (pCRP) following ACTH or corticosteroid administration. J. Vet. Med.(B) 45, 1 - 6
- BURTON, S.A., D.J. HONOR, A.L. MACKENZIE, P.D. ECKERSALL, R.J.F. MARKHAM u. B.S. HORNEY (1994): C-Reactive protein concentration in dogs with inflammatory leukograms. Am. J. Vet. Res. 55, 613 - 618
- CASPI, D., M. BALTZ, M. SNEL, E. GRUYS, D. NIV, R.M. BATT, E.A. MUNN, N. BUTRESS u. M.B. PEPYS (1984): Isolation and characterization of C-reactive protein from the dog. Immunology 53, 307 - 313
- CASPI, D., J.J. SNEL, R.M. BATT, D. BENNETT, G.R. RUTTEMAN, E.G. HARTMAN, M.L. BALTZ, E. GRUYS, E. u. M.B. PEPYS (1987): C-reactive protein in dogs. Am. J. Vet. Res. 48, 919 - 921
- CASTELL, J.V., M.J. GOMEZ-LECHON, M. DAVID, T. ANDUS, T. GEIGER, R. TRULLENQUE, R. FABRA, W. GEROK, u. P.C. HEINRICH (1989): Interleukin-6 is the major regulator of acute-phase protein synthesis in human hepatocytes. Fed. Eur. Biochem. Soc. Lett. 242, 237 - 239
- CHOUDHRY, R.R.; R.P. RICE, P.D. TRIFFITT, W.M. HARPER u. P.J. GREGG (1992): Plasma viscosity and C-reactive protein after total hip and knee arthroplasty. J. Bone. Joint. Surg. Br. 74, 523 - 524
- CHRISTOPHERS, E. u. O. BRAUN-FALCO (1967): Epidermale Regeneration am Meerschweinchenohr nach Hornhautabriss. Eine autoradiographische Untersuchung. Arch. Klin. Exp. Derm. 231, 85 - 96
- CILLARI, E., F. ARCOLEO, M. DIELI, R. D'AGOSTINO, G. GROMO, F. LEONI u. S. MILANO (1994): The macrophage-activating tetrapeptide tuftsin induces nitric oxide synthesis and stimulates murine macrophages to kill Leishmania parasites in vitro. Infect. Immun. 52, 2649 - 2652
- CLARK, R.A. (1988): Potential rules of fibronectin and cutaneous wound repair. Arch. Dermatol. 124, 201 - 206

- CLAUSS, M., K.L. KRÄMER u. V. EWERBECK (1999): Frühkomplikationen in der Orthopädie/Unfallchirurgie: Nomenklatur, Klassifikation und prospektive Erfassung. In: Hefte zur Unfallchirurgie, 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Berlin 1999, S. 371 - 372
- COERPER, A., G. KÖVEKER u. H.D. BECKER (1996): Wachstumsfaktoren und Wundheilung. In: K.M. SEDLARIK u. H. LIPPERT (Hrsg.): Wundheilung und Wundaufgaben, 1. Internationaler Hartmann-Wundkongress. Verlag Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, S. 164 - 169
- COLIN, J.F., P. ELLIOT u. H. ELLIS (1979): The effect of uraemia upon wound healing – an experimental study. *Br. J. Surg.* 66, 739 - 797
- COLLEY, C.M., A. FLECK, A.W. GOODE, B.R. MULLER u. M.A. MYERS (1983): Early time course of the acute phase response in man. *J. Clin. Pathol.* 36, 203 - 207
- COLOTTA, F., M. SIRONI, A. BORRE, W. LUINI, F. MADDALENA u. A. MANTOVANI (1992): Interleukin-4 amplifies monocyte chemotactic protein and interleukin-6 production by endothelial cells. *Cytokine* 4, 24 - 28
- CONCANNON, P.W., T. GIMPEL, L. NEWTON, u. D. CASTRACANE (1996): Post-implantation increase in plasma fibrinogen concentration with increase in relaxin concentration in pregnant dogs. *Am. J. Vet. Res.* 57, 1382 - 1385
- CONNER, J.G., P.D. ECKERSALL u. T.A. DOUGLAS (1988a): Inhibition of elastase by canine serum: demonstration of an acute phase response. *Res. Vet. Sci.* 44, 391 - 393
- CONNER, J.G., P.D. ECKERSALL, J. FERGUSON u. T.A. DOUGLAS (1988b): Acute phase response in the dog following surgical trauma. *Res. Vet. Sci.* 45, 107 - 110
- CROCKSON, R.A., C.J. PAYNE, A.P. RATCLIFF u. J.F. SOOTHILL (1966): The sequence of acute phase reactive proteins following surgical trauma. *Clin. Chim. Acta* 14, 435 - 441
- CROWELL, R.E., T.W. DU CLOS, G. MONTOYA, E. HEAPHY u. C. MOLD (1991): C-reactive protein receptors on the human monocyte cell line U-937; evidence for additional binding to FcγRI. *J. Immunol.* 147, 3445 - 3451
- CYBULSKY, M.I., I.G. COLDITZ u. H.Z. MOVAT (1986): The role of interleukin-1 in neutrophil leukocyte emigration induced by endotoxin. *Am. J. Pathol.* 124, 367 - 372
- DAVIDSON, E.B. (1998a): Managing bite wounds in dogs and cats - Part I. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 20, 811 - 821
- DAVIDSON, E.B. (1998b): Managing bite wounds in dogs and cats - Part II. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 20, 974 - 991
- DE BEER, F.C., A.K. SOUTAR, M.L. BALTZ, I.M. TRAYNER, A. FEINSTEIN u. M.B. PEPYS (1982): Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J. Exp. Med.* 156, 230 - 242
- DE VITO, R.V. (1965): Healing of wounds. *Surg. Clin. North. Am.* 45, 441 - 459

- DEVLIN, J., A. GOUGH, A. HUISSON, P. PERKINS, R. HOLDER, R. REECE, V. ARTHUR u. P. EMERY (1997): The acute phase and function in early rheumatoid arthritis. C-reactive protein levels correlate with functional outcome. *J. Rheumatol.* 24, 9 - 13
- DE WAAL MALEFYT, R., H. YSSEL, M.G. RONCAROLO, H. SPITS u. J.E. DE VRIES (1992): Interleukin-10. *Curr. Opin. Immunol.* 4, 314 - 320
- DE ZWART, P.M u. J.E. MÜLLER (1994): CRP als postoperativer Infektionsparameter bei Hüftgelenkersatz- und Kniegelenksoperationen (Teil 1). *Akt. Traumat.* 24, 184 - 187
- DILLMAN, R.C., M.S. COLES u. E.H. COLES (1966): A canine serum fraction analogous to human C-reactive protein. *Am. J. Vet. Res.* 27, 1769 - 1775
- DINARELLO, C.A. (1984): Interleukin-1 and the pathogenesis of the acute phase response. *N. Engl. J. Med.* 311, 1413 - 1418
- DINARELLO, C.A., J.G. CANNON u. S.M. WOLFF (1988): New concepts on the pathogenesis of fever. *Rev. Infect. Dis.* 10, 168 - 189
- DINARELLO, C.A., J.G. CANNON, J. MANCILLA, I. BISHAI, J. LEES u. F. COCEANI (1991): Interleukin-6 as an endogenous pyrogen: induction of prostaglandin E2 in brain but not in peripheral blood mononuclear cells. *Brain Res.* 562, 199 - 206
- DI ROSA, M., J.P. GIROUD u. D.A. WILLOUGHBY (1971): Studies on the mediators of the acute inflammatory response induced in rats in different sites by carrageenan and turpentine. *J. Pathol.* 104, 15 - 29
- DONG, A., W.S. CAUGHEY u. T.W. DU CLOS (1994): Effects of calcium, magnesium, and phosphorylcholine on secondary structures of human C-reactive protein and serum amyloid P component observed by infrared spectroscopy. *J. Biol. Chem.* 269, 6424 - 6430
- DONG, Q. u. J.R. WRIGHT (1996): Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *J. Immunol.* 156, 4815 - 4820
- DONOFF, R.B., J.E. MC LENNAN u. H.C. GRILLO (1971): Preparation and properties of collagenases from epithelium and mesenchyme of healing mammalian wounds. *Biochim. Biophys. Acta*, 639 - 653
- DOUGHERTY, T.J., H. GEWURZ u. J.N. SIEGEL (1991): Preferential binding and aggregation of rabbit C-reactive protein with arginine-rich proteins. *Mol. Immunol.* 28, 1113 - 1120
- DOWTON, S.B. u. S.N. HOLDEN (1991): C-reactive protein (CRP) of the syrian hamster. *Biochemistry* 30, 9531 - 9538
- DU CLOS, T.W., L.T. ZLOCK u. L. MARNELL (1991): Definition of a C-reactive protein binding determinant on histones. *J. Biol. Chem.* 266, 2167 - 2171
- DU CLOS, T.W., L.T. ZLOCK, P.S. HICKS u. C. MOLD (1994): Decreased autoantibody levels and enhanced survival of (NZB x NZW) F1 mice treated with C-reactive protein. *Clin. Immunol. Immunopath.* 70, 22 - 27
- DUNPHY, J.E. u. D.S. JACKSON (1962): Practical applications of experimental studies in the care of the primarily closed wound. *Am. J. Surg.* 104, 273 - 282

- EAVENS, R.B. (1991): An update on wound management. *Hand. Clin.* 7, 409 - 432
- ECKERSALL, P.D., J.G. CONNER u. H. PARTON (1989): An enzyme-linked immunosorbent assay for canine C-reactive protein. *Vet. Rec.* 124, 490 - 491
- ECKERSALL, P.D., J.G. CONNER u. J. HARVIE (1991): An immunoturbidimetric assay for canine C-reactive protein. *Vet. Res. Com.* 15, 17 - 24
- EGENHOFER, C., K. ALSDORFF, K. FEHSEL u. V. KOLB-BACHOFEN (1993): Membrane-associated C-reactive protein on rat liver macrophages is synthesized within the macrophages, expressed as neo-C-reactive protein and bound through a C-reactive protein-specific membrane receptor. *Hepatology* 18, 1216 - 1223
- EISELE, K. (1999): Biochemie der Wundheilung. In: U. KNAPP u. M. HANSIS: *Die Wunde*. Verlag Thieme, Stuttgart New York, S. 22 - 41
- ERTEL, W. u. E. FAIST (1993): Immunologisches Monitoring nach schwerem Trauma. *Unfallchirurg* 96, 200 - 212
- EWING, G.O., O.W. SCHALM u. R.S. SMITH (1972): Hematologic values of normal Basenji Dogs. *J. Am. Vet. M. (A)* 161, 1661 - 1664
- FEHR, J. (1988): Die klinische Bedeutung des CRP-Monitoring. *Ther. Umschau* 45, 85 - 92
- FIEDEL, B.A., L.A. POTEMPA, M.E. FRENZKE, R.M. SIMPSON u. H. GEWURZ (1982a): Platelet inhibitory effects of CRP preparations are due to a co-isolating low molecular weight factor. *Immunology* 45, 15 - 22
- FIEDEL, B.A., R.M. SIMPSON u. H. GEWURZ (1982b): Activation of platelets by modified C-reactive protein. *Immunology* 45, 439 - 447
- FIEDEL, B.A. (1985): Platelet agonist synergism by the acute phase reactant C-reactive protein. *Blood* 65, 264 - 269
- FIEDEL, B.A. (1988a): Platelet response to aggregated C-reactive protein: fibrinogen-dependent and independent signals. *Immunology* 63, 169 - 170
- FIEDEL, B.A. (1988b): Influence of tuftsin-like synthetic peptides derived from C-reactive protein (CRP) on platelet behavior. *Immunology* 64, 487 - 493
- FILEP, J. u. E. FÖLDES-FILEP (1989): Effects of C-reactive protein on human neutrophil granulocytes challenged with N-formyl-methionyl-leucyl-phenylalanine and platelet-activating-factor. *Life Sci.* 44, 517 - 524
- FISCHER, C.L., E. GILL, M.G. FORRESTER u. R. NAKAMURA (1976): Quantitation of acute phase proteins postoperatively. Value in detection and monitoring of complications. *Am. J. Clin. Pathol.* 66, 840 - 846
- FITCH, R.B. u. S.F. SWAIM (1995): The role of epithelization in wound healing. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 17, 167 - 177
- FLEISCHMANN, W., M.K. RUSS u. D. MOCH (1998): Chirurgische Wundbehandlung. *Chir.* 69, 222 - 232
- FÖRSTER, M. (1985): Lysozym als klinischer Parameter zur Frühdiagnostik postoperativer Wundinfektionen. Mainz, Univ., Med. Fak., Diss.

- FORRESTER, J.C., B.H. ZEDERFELDT u. T.L. HAYES (1970): Tape-closed and sutured wounds: a comparison by tendiometry and scanning electron microscopy. *Br. J. Surg.* 57, 729 - 736
- FUJISE, H., H. TAKANAMI, M. YAMAMOTO, I. OHTA, S. YAMAMOTO, T. FUKASE, M. NAIKI, S. AKIHAMA, E. OGAWA u. R. TAKAHASHI (1992): Simple isolation of canine C-reactive protein (CRP) by phosphorylcholine (PC) affinity chromatography. *J. Vet. Med. Sci.* 54, 165 - 169
- FUNKE, C., D.P. KING, R.M. BROTHERIDGE, D. ADELUNG u. J.L. STOTT (1997): Harbor seal (*Phoca vitulina*) C-reactive protein (C-RP): purification, characterization of specific monoclonal antibodies and development of an immuno-assay to measure serum C-RP concentrations. *Vet. Imm. Immunopathol.* 59, 151 - 162
- GABBIANI, G. u. G. RYAN JAJON (1971): Presence of modified fibroblasts in granulation tissue and their possible role in wound contraction. *Experientia* 27, 549 - 550
- GABBIANI, G., M. LE LOUS, A.J. BAILEY, S. BAZIN u. A. DELAUNAY (1976): Collagen and myofibroblasts of granulation tissue. A chemical, ultrastructural and immunologic study. *Virch. Arch. (B)* 21, 133 - 145
- GABBIANI, G. (1977): Reparative processes in mammalian wound healing: The role of contractile phenomena. *Int. Rev. Cytol.* 48, 187 - 219
- GABBIANI, G., C. CHAPPONIER u. I. HÜTTNER (1978): Cytoplasmic filaments and gap junctions in epithelial cells and myofibroblasts during wound healing. *J. Cell. Biol.* 76, 561 - 568
- GANROT, P.O. u. C.O. KINDMARK (1969): C-reactive Protein - A phagocytosis-promoting factor. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 24, 215 - 219
- GANROT, K. (1973): Plasma protein response in experimental inflammation in the dog. *Res. Exp. Med.* 161, 251 - 261
- GANROT, K. (1974): Plasma protein pattern in acute infectious diseases. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 34, 75 - 81
- GAULDIE, J., C. RICHARDS, D. HARNISH, P. LANDSDORP u. H. BAUMANN (1987): Interferon β 2/BSF-2 shares identity with monocyte derived hepatocyte stimulating factor (HSF) and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc. Nat. Acad. Sci.* 84, 7251 - 7255
- GAY, S., J. VILJANTO, J. RAEKALLIO u. R. PENTTINEN (1978): Collagen types in early phases of wound healing in children. *Acta Chir. Scand.* 144, 205 - 211
- GEIGER, T., T. ANDUS, J. KLAPPROTH, T. HIRANO, T. KISHIMOTO u. P.C. HEINRICH (1988a): Induction of rat acute-phase proteins by interleukin 6 in vivo. *Eur. J. Immunol.* 18, 717 - 721
- GEIGER, T., T. ANDUS, J. BAUER, H. NORTHOFF, U. GANTER, T. HIRANO, T. KISHIMOTO u. P.C. HEINRICH (1988b): Cell-free-synthesized interleukin-6 (BSF-2/INF- β ₂) exhibits hepatocyte-stimulating activity. *Europ. J. Biochem.* 175, 181 - 186

- GEWURZ, H., C. MOLD, J. SIEGEL u. B. FIEDEL (1982): C-reactive protein and the acute phase response. *Adv. Int. Med.* 27, 345 - 372
- GILLMAN, T., J. PENN, D. BRONKS u. M. ROUX (1953): Reaction of healing wounds and granulation tissue in man to auto-Thiersch, autodermal and homodermal grafts. *Br. J. Plas. Surg.* 6, 153 - 223
- GILLMAN, T. u. L.J. WRIGHT (1966): Autoradiographic evidence suggesting in vivo transformation of some blood mononuclears in repair and fibrosis. *Nature* 209, 806 - 1090
- GOSLING, P. u. G.R. DICKSON (1992): Serum C-reactive protein in patients with serious trauma. *Injury* 23, 483 - 486
- GOSPODAROWICZ, D., A.L. MESCHER u. C.R. BIRDWELL (1978): Control of cellular proliferation by the fibroblast and epidermal growth factors. *Natl. Cancer Inst. Monogr.* 48, 109 - 130
- GOTSCHLICH, E.C. (1962): Occurrence of a substance analogous to C-reactive protein in acute phase dog sera. *Fed. Proc.* 21, 14
- GRILLO, H.C. u. J. GROSS (1967): Collagenolytic activity during mammalian wound repair. *Dev. Biol.* 15, 300 - 317
- HAEGEMAN, G., J. CONTENT, G. VOLCKAERT, R. DERYNCK, J. TAVERNIER u. W. FIERS (1986): Structural analysis of the sequence coding for an inducible 26-kD protein in human fibroblasts. *Europ. J. Biochem.* 159, 625 - 632
- HALLERN, V.B., M.R. DOERK u. M. ALPERS (1996): Wundheilungsstörungen – Eine Übersicht. *Praxisjournal, die feuchte Wundbehandlung. Praxis-Journal* 1, 10 - 14
- HANSIS, M. u. S.T. ARENS (1996): Pathophysiologie der postoperativen Infektentstehung an Knochen und Weichteilen. *Akt. Traumatol.* 26, 183 - 191
- HANSIS, M. (1998): Posttraumatische und postoperative Knocheninfektionen – Grundlagen, allgemeine und therapeutische Überlegungen. *OP-Journal* 2, 108 - 110
- HANSIS, M. u. S.T. ARENS (1999): Störungen der Wundheilung. In: U. KNAPP u. M. HANSIS (Hrsg.): *Die Wunde*. Verlag Thieme, Stuttgart New York, S. 200 - 220
- HARRISON, P., T. DOWNS, P. FRIESE, R. WOLF, J.N. GEORGE u. S.A. BURSTEIN (1996): Inhibition of the acute phase response in vivo by anti-gp130 monoclonal antibody. *Br. J. Haematol.* 95, 443 - 451
- HATZ, R.A., R. NIEDNER, W. VANSCHIEDT u. W. WESTERHOF (1993): *Wundheilung und Wundmanagement*. Verlag Springer, Berlin Heidelberg, S. 1-20
- HELDIN, C.H., B. WESTERMARK u. A. WASTESON (1979): Platelet-derived growth factor: Purification and partial characterization. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 76, 3722 - 3726
- HENNINGS, H. u. K. ELGJO (1970): Epidermal regeneration after cellophane tape stripping of hairless mouse skin. *Cell. Tiss. Kinet.* 3, 243 - 252
- HERNANDEZ-CUETO, C., A. LUNA, J.A. LORENTE u. E. VILLANUEVA (1987): Study of cathepsin A, B and D activities in the skin wound edges. Its application to the differential diagnosis between vital and postmortem wounds. *Forensic Sci. Int.* 35, 51 - 60

- HEUERTZ, R.A., N. AHMED u. O.R. WEBSTER (1996): Peptides derived from C-reactive protein inhibit neutrophil alveolitis. *J. Immunol.* 156, 3412 - 3417
- HÖFFLER, D. u. P.M. SHAH (1997): C-reaktives Protein - die diagnostische Reichweite. Verlag Thieme, Stuttgart New York.
- HÖHE, C. u. J. BROCKMANN (1979): Infektionen durch sporenlose Anaerobier. *Z. Ärztl. Fortbild.* 73, 1045 - 1050
- HÖNTZSCH, D., S. WELLER, C. ENGELS u. S. KAISERAUER (1993): Der Verfahrenswechsel vom Fixateur externe zur Marknagelosteosynthese an Femur und Tibia. *Akt. Traumatol.* 23, 21 - 35
- HOKAMA, Y., M.K. COLEMAN u. R.F. RILEY (1962): In vitro effects of C-reactive protein on phagocytosis. *J. Bacteriol.* 83, 1017 - 1024
- HOSGOOD, G. (1995): Advances in wound healing. *Compend. Contin. Educ. Pract. Vet.* 17, 155 - 165
- HOWARD, M. u. A. O'GARRA (1992): Biological properties of interleukin-10. *Immunol. Today* 13, 198 - 200
- HULTON, N.R., D.J. JOHNSON u. D.W. WILMORE (1985): Limited effects of prostaglandin inhibitors in escherichia coli sepsis. *Surgery* 98, 291 - 297
- HURLIMANN, J., G.J. THORBECKE u. G.M. HOCHWALD (1966): The liver as the site of C-reactive protein formation. *J. Exp. Med.* 123, 365 - 378
- IIZUKA, T. u. C. LINDQUIST (1991): Changes in C-reactive protein associated with surgical treatment of mandibular fractures. *J. Oral Maxillofac. Surg.* 49, 464 - 467
- IRVIN, T.T. (1990): Heilende Wunden: In: K.J. BAUKNECHT, T.E. BUCKNALL, H. ELLIS u. C. GERMER: Postoperative Wundheilung von Organen und Organsystemen. Verlag Walter de Gruyter, Berlin New York, S. 3 - 31
- IVERSEN, O.H. (1961): The regulation of cell numbers in epidermis. A cybernetic point of view. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 148, 91
- IWAKI, T. (1990): A rapid diagnosis method of infectious disease (C reactive protein: CRP). *Compan. An. Pract.* 25, 69 - 73
- JAMES, K., B. HANSEN u. H. GEWURZ (1981a): Binding of C-reactive protein to human lymphocytes. I. Requirement for a binding specificity. *J. Immunol.* 127, 2539 - 2544
- JAMES, K., B. HANSEN u. H. GEWURZ (1981b): Binding of C-reactive protein to human lymphocytes. II. Interaction with a subset of cells bearing the Fc receptor. *J. Immunol.* 127, 2545 - 2550
- JENSEN, A.L., J. KOCH u. A. WENCK (1994): Estimates of components of the rectal temperature in clinically healthy dogs in a hospital environment. *J. Vet. Med. (A)* 41, 717 - 721
- JORNS, G. (1993): Vegetativ-nervöse Einflüsse auf die Wundheilung. In: K.M. SEDLARIK (Hrsg.): Wundheilung. Verlag G. Fischer, Jena Stuttgart, S. 137 - 141
- KALLIO, P., J.E. MICHELSSON, M. LALLA u. T. HOLM (1990): C-reactive protein in tibial fractures. Natural response to the injury and operative treatment. *J. Bone Joint Surg. Br. (B)* 72, 615 - 617

- KAPLAN, M.H. u. J.E. VOLANAKIS (1974): Interaction of C-reactive protein complexes with the complement system. I. Consumption of human complement associated with the reaction of C-reactive protein with pneumococcal C-polysaccharide and with the choline phosphatides, lecithin and sphingomyelin. *J. Immunol.* 112, 2135 - 2147
- KELLET, D.N. (1965): On the antiinflammatory activity of protamine sulphate and of hexadimethrine bromide, inhibitors of plasma kinin formation. *Brit. J. Pharmacol.* 24, 705
- KILPATRICK, J., J. KEARNEY u. J. VOLANAKIS (1982): Demonstration of calcium-induced conformational changes in C-reactive protein by using monoclonal antibodies. *Molec. Immunol.* 19, 1159 - 1165
- KILPATRICK, J.M. u. J. VOLANAKIS (1985): Opsonis properties of C-reactive protein. Stimulation by phorbol myristate acetate enables human neutrophils to phagocytize C-reactive protein-coated cells. *J. Immunol.* 134, 3364 - 3370
- KINDMARK, C.O. (1971): Stimulating effect of C-reactive protein on phagocytosis of various species of pathogenic bacteria. *Clin. Exp. Immunol.* 8, 941 - 948
- KLEMM, K. (1989): Klinik, Diagnostik und Therapie von akuten Knocheninfektionen. In: Knochen- und Weichteilinfektionen. Fortbildungsveranstaltung BG-Unfallkrankenhaus Hamburg, Reinbek bei Hamburg, 1989, Ber., S. 39 - 49
- KLOSS, H.P. (1989): Pathophysiologie der Wundheilung. In: Knochen- und Weichteilinfektionen. Fortbildungsveranstaltung BG-Unfallkrankenhaus Hamburg, Reinbek bei Hamburg, 1989, Ber., S. 9 - 12
- KNAPP, U. u. U. HOLZ (1976): Bakterielle Kontamination der Operationswunden im konventionellen Operationsraum. *Akt. Traumatol.* 76, 99 - 103
- KNAPP, U. u. S. WELLER (1977): Bakterielle Kontamination von Operationswunden im konventionellen Operationsraum und in der Reinraumkabine. *Akt. Traumatol.* 7, 149 - 154
- KNAPP, U. (1984): Allgemeine und lokale Störfaktoren der Wundheilung. *Extracta medica practica* 5, 31 - 40
- KNAPP, U. (1985): Klinische Symptomatologie, diagnostische Maßnahmen, Klassifikation. *Langenbecks Arch. Chir.* 366, 365 - 369
- KNAPP, U. (1988): Die postoperative Wundinfektion in der Unfallchirurgie. *Akt. Traumatol.* 18, 76 - 80
- KNAPP, U. (1993a): Grundlagen normaler und gestörter Wundheilung, vielschichtige Aufbau- und Abbauvorgänge. *Therapiewoche* 43, 576 - 587
- KNAPP, U. (1993b): Grundlagen normaler und gestörter Wundheilung. *T.W. Dermatologie* 23, 163 - 170
- KNAPP, U. (1999a): Definition, Einteilung und Diagnose des Weichteilschadens. In: U. KNAPP u. M. HANSIS (Hrsg.): *Die Wunde*. Verlag Thieme, Stuttgart New York, S. 10 - 16
- KNAPP, U. (1999b): Wundheilung: Morphologie. In: U. KNAPP u. M. HANSIS (Hrsg.): *Die Wunde*. Verlag Thieme, Stuttgart New York, S. 17 - 22

- KNAPP, U. (1999c): Wundheilung: Stadien. In: U. KNAPP u. M. HANSIS (Hrsg.): Die Wunde. Verlag Thieme, Stuttgart New York, S. 41 - 42
- KNAPP, U. (1999d): Wundheilung: Wundheilung: Formen. In: U. KNAPP u. M. HANSIS (Hrsg.): Die Wunde. Verlag Thieme, Stuttgart New York, S. 42 - 43
- KNAPP, U. (1999e): Wundheilung: Klinik. In: U. KNAPP u. M. HANSIS (Hrsg.): Die Wunde. Verlag Thieme, Stuttgart New York, S. 46 - 51
- KOLB-BACHOFEN, V., N. PUCHATA-TEUDT u. C. EGENHOFER (1995): Expression of membrane-associated C-reactive protein by human monocytes: indications for a selectin-like activity participating in adhesion. *Glycoconj. J.* 12, 122 - 127
- KOPANIAK, M.M., A.C. ISSEKUTZ u. H.Z. MOVAT (1980): Kinetics of acute inflammation induced by E. coli in rabbits. *Am. J. Pathol.* 98, 485 - 498
- KRAWCZYK, W.S. (1971): A pattern of epidermal cell migration during wound healing. *J. Cell. Biol.* 49, 247 - 263
- KUDLACKOVA, M., M. ANDEL, H. HAJKOVA u. J. NOVAKOVA (1990): Acute phase proteins and prognostic inflammatory and nutritional index (PINI) in moderately burned children aged up to 3 years. *Burns* 16, 53 - 56
- KUNDEL, K., G. PEYERL u. E. KRAUS (1999): Patientenbegleitende Komplikationserfassung – Konzept, Probleme und Ergebnisse. In: Hefte zur Unfallchirurgie, 63. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Berlin, 1999, S. 373
- KURKINEN, M., A. VAHERI, P.J. ROBERTS u. S. STENMAN (1980): Sequential appearance of fibronectin and collagen in experimental granulation tissue. *Lab. Invest.* 43, 47 - 51
- KUSHNER, I. u. M.H. KAPLAN (1961): Studies of acute phase protein. I. An immunohistochemical method for the localization of C-reactive protein in rabbits. Association with necrosis in local inflammatory lesions. *J. Exp. Med.* 114, 961
- KUSHNER, I., L. RAKITA u. M.H. KAPLAN (1963): Studies of acute phase protein. II. Localization of C-reactive protein in heart in induced myocardial infarction in rabbits. *J. Clin. Invest.* 42, 286
- KUSHNER, I. u. G. FELDMANN (1978): Control of the acute-phase-response demonstration of C-reactive protein synthesis and secretion by hepatocytes during acute inflammation in the rabbit. *J. Exp. Med.* 148, 466 - 477
- KUSHNER, I. (1982): The phenomenon of acute phase response. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 389, 39 - 48
- KUSHNER, I. u. A. MACKIEWICZ (1987): Acute phase proteins as disease markers. *Dis. Markers* 5, 1 - 11
- KUTA, A.E. u. L.L. BAUM (1986): C-reactive protein is produced by a small number of normal human peripheral blood lymphocytes. *J. Exp. Med.* 164, 321 - 326
- KUTSCHNEW, O.S., S.G. ISMAILOV, R.I. LITWINOW, G.A. ERMOLIN, E.E. EFREMOW u. D.M. ZUBAIROW (1991): Der Gehalt von Fibronektin im Wundsekret als Kriterium des Verlaufs der Wundheilung. *Zbl. Chir.* 116, 1029 - 1032

- LARSSON, S., U. THELANDER u. S. FRIBERG (1992): C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery. *Clin. Orthop.* 275, 237 - 242
- LAURELL, C.B. (1972): Electroimmunoassay. *Scand. J. Clin. Lab. Invest.* 29, 21 - 23
- LEDER, L.D. u. S. CRESPI (1964): Fermenthistochemische Untersuchungen zur Genese der Hautfenstermakrophagen. *Frankf. Z. Pathol.* 73, 611 - 628
- LEI, K.J., T. LIU, G. ZON, E. SORAVIA, T.Y. LIU u. N.D. GOLDMAN (1985): Genomic DNA sequence for human C-reactive protein. *J. Biol. Chem.* 260, 13377 - 13383
- LIGTENBERG, P.C., M. HOEPELMANN, G.A.C. OUDE SOGTOEN, A.W. DEKKER, I. VAN DER TWEEL, M. ROZENBERG-ARSKA u. J. VERHOEF (1991): C-reactive protein in the diagnosis and management of infections in granulocytopenic and non-granulocytopenic patients. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 10, 25 - 31
- LINDBÄCK, S., U. HELLGREN, J. JULANDER u. L. HANSSON (1989): The value of C-reactive protein as a marker of bacterial infection in patients with septicaemia, endocarditis, and influenza. *Scand. J. Infect. Dis.* 21, 543 - 549
- LINDNER, J. (1962): Die Morphologie der Wundheilung. *Langenbecks Arch. Chir.* 301, 39 - 71
- LINDNER, J. (1987): Neue Ergebnisse der biochemischen Morphologie der Wundheilung. In: H. WOKALEK u. E. SCHÖPF (Hrsg.): *Wundheilung*. Verlag Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 15 - 65
- LORENTE, J.A., C. HERNANDEZ-CUETO u. E. VILLANUEVA (1987): Cathepsin D: A new marker of the vitality of the wound. Comparative study with histamine and serotonin. *Z. Rechtsmed.* 98, 95 - 101
- LUGER, T.A. (1987): Die Bedeutung epidermaler Zytokine im Rahmen der Wundheilung. *Wien. Klin. Wschr.* 4, 101 - 104
- MAC DONALD, R.A. (1959): Origin of fibroblasts in experimental healing wounds. *Surgery* 46, 376 - 382
- MANGAN, D.F., B. ROBERTSON u. S.M. WAHL (1992): IL-4 enhances programmed cell death (apoptosis) in stimulates human monocytes. *J. Immunol.* 148, 1812 - 1816
- MARKGRAF, E., I. SCHMIDT, R. FRIEDEL u. T. DÖNICKE (1996): Die Pathophysiologie von Wundheilungsprozessen – Übersichtsarbeit. *OP-Journal* 1, 5 - 9
- MARNELL, L.L., C. MILD, M.A. VOLZER, R.W. BURLINGAME u. T.W. DU CLOS (1995): C-reactive protein binds to Fc- γ -RI in transfected COS cells. *J. Immunol.* 155, 2185 - 2193
- McCARTHY, P.L., A.L. FRANK, R.C. ABLOW, S.J. MASTERS u. T.F. DOLAN (1978): Value of the C-reactive protein test in the differentiation of bacterial and viral pneumonia. *J. Pediatr.* 92, 454 - 456
- McFARLANE, H., V.A. NGU, I.O.K. UDEOZO, B.O. OSUNKOYA, L. LUZATTO u. F.C. MOTTRAM (1967): Some acute phase proteins in Burkitt lymphoma in Nigerians. *Clin. Chim. Acta* 17, 325 - 329
- MELCHER, A.H. u. J. CHAN (1981): Phagocytosis and digestion of collagen by gingival fibroblasts in vivo: A study of serial sections. *J. Ultrastruct. Res.* 77, 1 - 36

- MEYER, B., K. SCHALLER, V. RHODE u. W. HASSLER (1995): The C-reactive protein for detection of early infections after lumbar microdisectomy. *Acta Neurochir. (Wien)* 136, 145 - 150
- MIETTINEN, A.K., P.K. HEINONEN, P. LAIPPALA u. J. PAAVONEN (1993): Test performance of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in assessing the severity of acute pelvic inflammatory disease. *Am. J. Obstet. Gynecol.* 169, 1143 - 1149
- MILLER, L. u. H.W. WHITTING (1965): Mast cells and wound healing of the skin in the rat. *Z. Zellforsch.* 65, 597 - 606
- MÖRLAND, B. u. G. KAPLAN (1977): Macrophage activation in vivo and in vitro. *Exp. Cell. Res.* 108, 279 - 288
- MOLD, C., S. NAKAYAMA, T.J. HOLZER, H. GEWURZ u. T.W. DU CLOS (1981): C-reactive protein is protective against *Streptococcus pneumoniae* infection in mice. *J. Exp. Med.* 154, 1703 - 1708
- MOLD, C., T.W. DU CLOS, S. NAKAYAMA, K.M. EDWARDS u. H. GEWURZ (1982): C-reactive protein reactivity with complement and effects on phagocytosis. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 389, 251 - 261
- MORI, S., Y. NAKATA u. H. ENDO, H. (1991): Involvements of fibronectin and lysophosphatidylcholine for selective binding of C-reactive protein. *Cell. Mol. Biol.* 37, 421 - 431
- MOTIE, M., S. BROCKMEIER u. L.A. POTEMPA (1996): Binding of model soluble immune complexes to modified C-reactive protein. *J. Immunol.* 156, 4435 - 4441
- MULLENIX, M.C. u. R.F. MORTENSEN (1994): Calcium ion binding regions in C-reactive protein: Location and regulation of conformational changes. *Mol. Immunol.* 31, 615 - 622
- MULLIKEN, J.B. u. N.A. HEALEY (1979): Pathogenesis of skin flap necrosis from underlying haematoma. *Plast. Reconstr. Surg.* 63, 540 - 545
- MURPHY, T.M., L.L. BAUM u. K.D. BEAMAN (1991): Extrahepatic transcription of human C-reactive protein. *J. Exp. Med.* 173, 495 - 498
- MUTSCHLER, W. (1998): Grundlagen der normalen und gestörten Wundheilung nach Trauma. In: *Hefte zur Unfallchirurgie*, 62 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Berlin, 1998, S. 391 - 393
- MYERS, M.A., A. FLECK, B. SAMPSON, C.M. COLLEY, J. BENT u. G. HALL (1984): Early plasma protein and mineral changes after surgery: a two stage process. *J. Clin. Pathol.* 37, 862 - 866
- NACHMAN, R.L., B.B. WEKSLER u. B. FERRIS (1972): Characterization of human platelet vascular permeability enhancing activity. *J. Clin. Invest.* 51, 549 - 556
- NAITOH, J., J. FUKATA, T. TOMINAGA, Y. NAKAI, S. TAMAI, K. MORI u. H. IMURA (1988): Interleukin-6 stimulates the secretion of adrenocorticotrophic hormone in conscious, freely-moving rats. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 155, 1459 - 1463
- NAKAYAMA, T., S. SONODA, T. URANO, T. YAMADA u. M. OKADA (1993): Monitoring both serum amyloid protein A and C-reactive protein as inflammatory markers in infectious diseases. *Clin. Chem.* 39, 293 - 297

- NARKATES, A.J. u. J.E. VOLANAKIS (1982): C-reactive protein binding specificities: artificial and natural phospholipid bilayers. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 389, 172 - 181
- NDUNG'U, J.M., P.D. ECKERSALL u. F.W. JENNINGS (1991): Elevation of the concentration of acute phase proteins in dogs infected with *Trypanosoma brucei*. *Acta Trop. Basel* 49, 77 - 86
- NEUMAIER, M., M.A. SCHERER, R. BUSCH u. S. VON GUMPPENBERG (1999): Das C-reaktive Protein als Routineparameter für Komplikationen nach unfallchirurgischen Komplikationen. *Unfallchirurgie* 25, 247 - 253
- NEUMEIER, M., M.A. SCHERER u. S. VON GUMPPENBERG (2000): Das C-reaktive Protein bei tiefer Wundinfektion. *Akt. Traumatol.* 30, 69 - 99
- OEHMICHEN, M. (1973): Demonstration of hematogenous origin of fibroblasts by parabiosis. *Experientia* 29, 841 - 842
- OEHMICHEN, M. (1990): *Die Wundheilung*. Verlag Springer, Berlin
- OESTERN, H.J. u. H. TSCHERNE (1983): Pathophysiologie und Klassifikation des Weichteilschadens. *Hefte zur Unfallheilkunde* 162, 1 - 10
- OHNISHI, S., S. MAEDA, S. NISHIGUCHI, T. ARAO u. K. SHIMADA (1988): Structure of the mouse C-reactive protein gene. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 156, 814 - 822
- OJALA, K.J. (1968): Morphological and histochemical studies in vital reactions of muscle wound in guinea pig. *Ann. Acad. Sci. Fenn. (A)* 137, 1 - 100
- OLIVEIRA, E.B., E.C. GOTSCHLICH u. T.Y. LIU (1977): Primary structure of human C-reactive protein. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 74, 3148
- OLIVEIRA, E.B., E.C. GOTSCHLICH u. T.Y. LIU (1979): Primary structure of human C-reactive protein. *J. Biol. Chem.* 254, 489 - 502
- OLIVEIRA, E.B., E.C. GOTSCHLICH u. T.Y. LIU (1980): Comparative studies on the binding properties of human and rabbit C-reactive proteins. *J. Immunol.* 124, 1396 - 1402
- OKAFOR, B. u. G. MAC LELLAN (1998): Postoperative changes of erythrocyte sedimentation rate, plasma viscosity and C-reactive protein levels after hip surgery. *Acta Orthop. Belg.* 64, 52 - 56
- ONISHI, T., T. SHIMIZU u. T. KAJIKAWA (1994): Simple and effective purification of C-reactive protein from canine serum. *J. Vet. Med. Sci.* 56, 417 - 419
- OSMAND, A.P., R.F. MORTENSEN, J. SIEGEL u. H. GEWURZ (1975): Interactions of C-reactive protein with the complement system. III. Complement dependent passive hemolysis by CRP. *J. Exp. Med.* 142, 1065
- OSMAND, A.P., B. FRIEDENSON, H. GEWURZ, R.H. PAINTER, T. HOFMANN u. E. SHELTON (1977): Characterization of C-reactive protein and the complement subcomponent Clt as homologous proteins displaying cyclic pentameric symmetry (pentraxins). *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 74, 739 - 743
- OTABE, K., T. SUGIMOTO, T. JINBO, M. HONDA, S. KITAO, S. HAYASHI, M. SHIMIZU u. S. YAMAMOTO (1998): Physiological levels of C-reactive protein in normal canine sera. *Vet. Res. Commun.* 22, 77 - 85

- PARISH, W.E. (1976): Studies in vasculitis. VII. C-reactive protein as a substance perpetuating chronic vasculitis. Occurrence in lesions and concentrations in sera. *Clin. Allergy* 6, 543 - 550
- PELTOLA, H., M.L. LAIPO u. M.A. SIIMES (1984): Quantitative C-reactive protein (CRP) determined by an immunoturbidimetric method in rapid differential diagnosis of acute bacterial and viral diseases of children. *Acta Paediatr. Scand.* 73, 273 - 274
- PEPYS, M.B., A.C. DASH, T.C. FLETCHER, N. RICHARDSON, E.A. MUNN u. A. FEINSTEIN (1978): Analogues in other mammals and in fish of human plasma proteins, C-reactive protein and amyloid P component. *Nature* 273, 168 - 170
- PEPYS, M.B., M. BALTZ, F.C. DE BEER, R.F. DYCK, S. HOLFORD, S.M. BREATHNACH, M.M. BLACK, C.R. TRIBE, D.J. EVANS u. A. FEINSTEIN (1982): C-reactive protein and serum amyloid P component in the plaice (*Pleuronectes platessa* L.), a marine telost, are homologous with their human counterparts. *Biochim. Biophys. Acta* 704, 123 - 133
- PEPYS, M.B. u. M.L. BALTZ (1983): Acute-phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Adv. Immunol.* 34, 141 - 212
- PHAN, S.H., B.M. MCGARRY, K.M. LOEFFLER u. S.L. KUNKEL (1987): Regulation of macrophage-derived fibroblasts growth factor release by arachidonate metabolites. *J. Leukocyte Biol.* 42, 106 - 113
- PILARS DE PILAR, C.E., P. RASCHKE, N. LISCHKA u. K. KREJCI (1980): Akute-Phase-Protein bei Früh- und Neugeborenen. *Klin. Pädiatr.* 192, 45 - 50
- POHL, J., H.D. BRUHN u. E. CHRISTOPHERS (1979): Thrombin and fibrin-induced growth of fibroblasts: Role in wound repair and thrombus organization. *Klin. Wochenschr.* 57, 273 - 277
- POLVERINI, P.J., R.S. COTRAN, M.A. GIBRONE u. E.R. UNANUE (1977): Activated macrophages induce vascular proliferation. *Nature* 269, 804 - 806
- POSTLETHWAITE, A.E., J.M. SEYER u. A.H. KANG (1978): Chemotactic attraction of human fibroblasts to type I, II and III collagens and collagen-derived peptides. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 75, 871 - 875
- RAMADORI, G., J. VAN DAMME, H. RIEDER, K.H. MEYER u. F. BÜSCHENFELDE (1988): Interleukin-6, the third mediator of acute-phase reaction, modulates hepatic protein synthesis in human and mouse. Comparison with interleukin 1 β and tumor necrosis factor- α . *Europ. J. Immunol.* 18, 1259 - 1264
- RASSOULI, M., H. SAMBASIVAM, P. AZADI, A. DELL, H.R. MORRIS, A. NAGPURKA, S. MOOKERJEA u. R. K. MURRAY (1992): Derivation of the amino acid sequence of rat C-reactive protein from cDNA cloning with additional studies on the nature of its dimeric component. *J. Biol. Chem.* 267, 2947 - 2954
- REDDICK, K.M.E., E.A. BAUCER u. A.Z. EISEN (1974): Immunocytochemical localization of collagenase in human skin and fibroblasts in monolayer culture. *J. Invest. Dermatol.* 62, 361 - 366

- REMBERGER, U. u. G. HÜBNER (1979): Experimentelle Untersuchungen über Zell- und Gewebsreaktionen nach Implantation von xenogenem Kollagenschaum. Res. Exp. Med. (Berl.) 175, 67 - 69
- RICHTER, K., B. KOHN, W. HERMANN u. L. BRUNNBERG (1998): Antiseptische Wundbehandlung - Ein Vergleich der Wirksamkeit von Lavasept[®], Rivanol[®] und Wasser. Kleintierpraxis 43, 271 - 287
- RIKIHISA, Y., S. YAMAMOTO, I. KWAK, Z. IQBAL, G. KOCIBA, J. MOTT u. W. CHICHANASIRIWITHAYA (1994): C-reactive protein and alpha 1-acid glycoprotein levels in dogs infected with Ehrlichia canis. J. Clin. Microbiol. 32, 912 - 917
- RILLEY, R.F. u. M.K. COLEMAN (1970): Isolation of C-reactive proteins of man, monkey, rabbit and dog by affinity chromatography on phosphorylated cellulose. Clin. Chim. Acta 30, 483 - 496
- RILEY, R. u. W. ZONTINE (1972): Further observations on the properties of dog C-reactive protein and the C-reactive protein response in the dog. J. Lab. Clin. Med. 80, 698 - 703
- ROBERTSON, I. u. P.R. HODGE (1972): Histopathology of healing abrasions. Forensic Sci. 1, 17 - 25
- ROBERTSON, P.B., R.B. RYER, R.E. TAYLOR, K.W. SHYU u. H.M. FULLMER (1972): Collagenase: localization in polymorphonuclear leukocyte granules in the rabbit. Science 197, 64 - 65
- ROBEY, F.A. u. T.Y. LIU (1981): Limulin: a C-reactive protein from Limulus polyphemus. J. Biol. Chem. 256, 969 - 975
- ROBEY, F.A., T. TANAKA u. T.Y. LIU (1983): Isolation and characterization of two major serum proteins from the dogfish, Mustelus canis, C-reactive protein and amyloid P component. J. Biol. Chem. 258, 3889 - 3894
- ROBEY, F.A., K.D. JONES, T. TANAKA u. T.Y. LIU (1984): Binding of C-reactive protein to chromatin and nucleosome core particles. A possible physiological role of C-reactive protein. J. Biol. Chem. 259, 7311 - 7316
- ROSS, R. u. E.P. BENDITT (1961): Wound healing and collagen formation. J. Cell. Biol. 15, 99 - 108
- ROSS, R. (1968): The fibroblast and wound repair. Biol. Rev. 43, 51 - 96
- ROSS, R., N.B. EVERETT u. R. TYLER (1970): Wound healing and collagen formation. VI. The origin of the wound fibroblast studies in parabiosis. J. Cell. Biol. 44, 645 - 654
- ROSS, R., B. KARIYA, A. VOGELS u. E. RAINES (1979): Cell proliferation: platelet- and macrophage-derived growth factor. Adv. Inflamm. Res. 1, 183 - 186
- ROTHENBURGER, M., A. MARKEWITZ, T. LENZ, H.G. KAULBACH, K. MAROHL, W.D. KUHLMANN u. C. WEINHOLD (1999): Detection of acute phase response and infection. The role of procalcitonin and C-reactive protein. Clin. Chem. Lab. Med. 37, 275 - 279
- ROT, A. (1992): Epithelial cell binding of NAP-1/IL-8: role in neutrophil emigration. Immunology Today 13, 291 - 294

- RUBIO, N., P.M. SHARP, M. RITS, K. ZAHEDI u. A.S. WHITEHEAD (1993): Structure, expression, and evolution of guinea pig serum amyloid A component and C-reactive protein. *J. Biochem.* 113, 277 - 284
- SANYAL, R.K. u. B.B. WEST (1965): The role of histamine and 5-hydroxytryptamine in injury. *Int. Arch. Allergy* 26, 362
- SCHALL, T.J. (1991): Biology of the RANTES/SIS cytokine family. *Cytokine* 3, 165 - 183
- SCHEEL, G., B. RAFOTH, J. FRANKE u. P. GRAU (1991): Acceleration of wound healing by local application of fibronectin. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 110, 284 - 287
- SCHER, W. (1987): The role of extracellular proteases in cell proliferation and differentiation. *Lab. Invest.* 57, 607 - 633
- SCHILLING, J.A. (1976): Wound healing. *Physiol. Rev.* 48, 374 - 423
- SCHMIDT-MATTHIESEN, A. u. G. OREMEK (1990): C-reaktives Protein zur Erkennung postoperativer infektiöser Komplikationen. *Chirurg* 61, 895 - 899
- SCHMITT, W. (1981): Die Wunde und ihre Heilung. In: W. SCHMITT u. S. KIENE (Hrsg.): *Chirurgie der Infektionen*. Verlag Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 31 - 44
- SCHOR, A.M., S.L. SCHOR u. S. KUMAR (1979): Importance of a collagen substratum for stimulation of capillary endothelial cell proliferation by tumor angiogenesis factor. *Int. J. Cancer* 24, 225 - 234
- SCHRÖDL, W. (1994): Diagnostische Verwendbarkeit ausgewählter immunologischer Parameter in Seren von Schweinen und Pferden. Leipzig, Univ., Veterinärmed. Fak., Diss.
- SCHWARZ, N. (1981): Die Wundinfektion in der Unfallchirurgie. *Unfallheilkunde* 84, 246 - 249
- SCHWEIGERER, L. (1988): Fibroblasten Wachstumsfaktor, Onkogene, Tumor-Angiogenese. *Dtsch. Ärzteblatt* 85, 1127 - 1128
- SCHWEMMLE, K. u. R. LINDER (1995): Prinzipien der primären und sekundären Wundversorgung. *Chirurg* 66, 182 - 187
- SEDLARIK, K.M. (1993a): Wechselseitige Beziehungen zwischen Wunde und Gesamtorganismus. In: K. M. SEDLARIK (Hrsg.): *Wundheilung*. Verlag G. Fischer, Jena Stuttgart, S. 43 - 51
- SEDLARIK, K.M. (1993b): Wundarten, Entstehung und Definition. In: K. M. SEDLARIK (Hrsg.): *Wundheilung*. Verlag G. Fischer, Jena Stuttgart, S. 52 - 56
- SEDLARIK, K.M. (1993c): Wundheilung: Faktoren, die die Wundheilung beeinflussen. In: K. M. SEDLARIK (Hrsg.): *Wundheilung*. Verlag G. Fischer, Jena Stuttgart, S. 121 - 165
- SEDLARIK, K.M.; AUDRING, H. (1993): Primäre und sekundäre Wundheilung. In: K. M. SEDLARIK (Hrsg.): *Wundheilung*. Verlag G. Fischer, Jena Stuttgart, S. 69 - 101
- SEITZ, H.D., H.E. KÖHNLEIN, K. OCKER u. M. TONN (1978): Untersuchungen zur Wundheilung von Sekundär- und Tertiärwunden. *Z. Exper. Chir.* 11, 121 - 127
- SELINGER, M.J., K.W.P.J. McADAM, M.M. KAPLAN, J.D. SIPE, S.N. VOGEL u. D.L. ROSENSTREICH (1980): Monokine-induced synthesis of serum amyloid A protein by hepatocytes. *Nature* 285, 498 - 500

- SHEPHARD, E.G., R. ANDERSON, O. ROSEN, M.S. MYER, M. FRIDKIN, A. F. STRACHAN, u. F.C. DE BEER (1990): Peptides generated from C-reactive protein by neutrophil membrane protease. Amino acid sequence and effects of peptides on neutrophil oxidative metabolism and chemotaxis. *J. Immunol.* 145, 1469 - 1476
- SIEGEL, J., A.P. OSMAND, M.F. WILSON u. H. GEWURZ (1975): Interactions of C-reactive protein with the complement system. II. C-reactive protein-mediate consumption of complement by poly-L-Lysine polymers and other polycations. *J. Exp. Med.* 142, 709 - 721
- SINGH, P.P., S. SINGH, G.P. DUTTA u. N.B. SINGH (1995): C-reactive protein-induced colony-stimulating factors production by macrophages. *Eur. Cytokine Netw.* 6, 37 - 43
- SIPE, J.D., S.N. VOGEL, J.L. RYAN, K.P.W.J. McADAM u. D.L. ROSENSTREICH (1979): Detection of a mediator derived from endotoxin-stimulated macrophages that induces the acute phase serum amyloid A response in mice. *J. Exp. Med.* 150, 597 - 606
- SMITH, J.W. u. T.L. McDONALD (1992): Production of serum amyloid A and C-reactive protein by HepG² cells stimulated with combinations of cytokines or monocyte conditioned media: the effects of prednisolone. *Clin. Exp. Immunol.* 90, 293 - 299
- STEEL, D.M. u. A.S. WHITEHEAD (1991): Heterogeneous modulation of acute-phase-reactant mRNA levels by interleukin-1 β and interleukin-6 in the human hepatoma cell line PLC/PRF/5. *Biochem. J.* 277, 477 - 482
- STEEL, D.M. u. A.S. WHITEHEAD (1994): The major acute phase reactants: C-reactive protein, serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol. Today* 15, 81 - 88
- STENN, K.S., J.A. MADRI u. F.J. ROLL (1979): Migrating epidermis produces AB2 collagen and requires continual collagen synthesis for movement. *Nature* 277, 229 - 232
- STEWART, R.J., J.A. DULEY u. R.A. ALLARDYCE (1979): The migration of fibroblasts into an in vitro wound. *Br. J. Exp. Pathol.* 60, 585 - 588
- STOBER, R. (1991): *Chirurgische Therapie des Weichteilschadens*. Verlag Hans Huber, Bern Stuttgart Toronto, S. 11 - 13
- STRAUB, D.A.F. (1994): *Anaerobierinfektionen in der Unfallchirurgie*. Tübingen, Univ. Med. Fak., Diss.
- STRUCK, H. (1987): Biochemie der Wundheilung. In: H. WOKALEK u. E. SCHÖPF (Hrsg.): *Wundheilung*. Verlag Springer, Berlin Heidelberg New York, S. 4 - 14
- SVOBODA, E.L.A., A. SHIGA u. D.A. DEPORTER (1981): A stereologic analysis of collagen phagocytosis by fibroblasts in three soft connective tissues with differing rates of collagen turnover. *Anat. Rec.* 199, 473 - 480
- SYIN, C., E.C. GOTSCHLICH u. T.Y. LIU (1986): Rabbit C-reactive protein. Biosynthesis and characterization of cDNA clones. *J. Biol. Chem.* 261, 5473 - 5479
- SZALAI, A.J., D.E. BRILES u. J.E. VOLANAKIS (1995): Human C-reactive protein is protective against fatal *Streptococcus pneumoniae* infection in transgenic mice. *J. Immunol.* 155, 2557 - 2563

- TADA, T., M.A. REIDY (1987): Endothelial regeneration: IX. Arterial injury followed by rapid endothelial repair induces smooth-muscle-cell proliferation but not intimal thickening. *Am. J. Pathol.* 129, 429 - 433
- TAGATA, K., S. YOKOYAMA, T. GINBO, M. HONDA, T. OKIMURA, M. ODAKURA, M. NOMURA u. S. YAMAMOTO (1996): Quantitative capillary reversed passive latex agglutination test for C-reactive protein (CRP) in the dog. *Vet. Res. Commun.* 20, 21 - 30
- TAKASHIMA, A.F. u. F. GRINELL (1984): Human keratinocyte adhesion and phagozytosis promoted by fibronectin. *J. Invest. Dermatol.* 83, 352 - 358
- TAKIGUCHI, M., T. FUJINAGA, M. NAIKI, S. MIZUNO u. K. OTOMO (1990): Isolation, characterization, and quantitative analysis of C-reactive protein from horses. *Am. J. Vet. Res.* 51, 1215 - 1220
- TEN CATE, A.R., E. FREEMAN (1974): Collagen remodelling by fibroblasts in wound repair. Preliminary observations. *Anat. Rec.* 179, 543 - 547
- THELANDER, U., S. LARSSON (1992): Quantitation of C-reactive protein levels and erythrocyte sedimentation rate after spinal surgery. *Spine* 17, 400 - 404
- TILLET, W.S. u. T. FRANCIS (1930): Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction pneumococcus. *J. Exp. Med.* 52, 561 - 571
- TODO, H. (1968): Healing mechanism of tooth extraction wounds in rats: I. Initial cellular response to tooth extraction in rats studies with ³H-thymidine. *Arch. Oral Biol.* 13, 1421 - 1428
- TOMASZ, A. (1967): Choline in the cell wall of a bacterium: novel type of polymer-linked choline in *Pneumococcus*. *Science* 157, 694 - 697
- TREVOR, P.B., M.M. SMITH, D.R. WALDRON, C.S. HEDLUND (1992): Clinical evaluation of axial pattern skin flaps in dogs and cats: 19 cases (1981 - 1990). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 201, 608 - 612
- TROUT, N.J., D.G. PENNINCK, R.J. BOUDRIEU u. M. KUDISCH (1994): Early postoperative ultrasonographic evaluation of incisional sites in dogs - 15 cases (1990 - 1992). *J. Am. Vet. Med. Assoc.* 205, 1565 - 1568
- TURNER, S.R., J.A. TAINER u. W.S. LYNN (1973): Biogenesis of chemotactic molecules by the arachidonate lipoxygenase system of platelets. *Nature* 257, 680 - 681
- UITTO, J., D.R. OLSEN u. M.J. FAZIO (1989): Extracellular matrix of the skin: 50 years of progress. *J. Invest. Dermatol.* 92, 61 - 77
- VALK VAN DER, P. u. C.J. HERMAN (1987): Leukocyte functions. *Lab. Invest.* 56, 127 - 137
- VAN DAMME, J., M.R. SCHAAFSMA, W.E. FIBBE, J.F.H. FALKENBURG, G. OPDENAKKER u. A. BILLIAU (1989): Simultaneous production of interleukin 6, interferon- β and colony-stimulating activity by fibroblasts after viral and bacterial infection. *Europ. J. Immunol.* 19, 163 - 168
- VENTRUCCHI, M. (1993): Update on laboratory diagnosis and prognosis of acute pancreatitis. *Dig. Dis.* 11, 189 - 196

- VEISER, V., V. WAHN u. U. GÖBEL (1984): Die Akute-Phase-Reaktion bei Kindern mit Leukämie zum Diagnosezeitpunkt. *Klin. Pädiat.* 196, 90 - 93
- VERKKALA, K., V. VALTONEN, A. JÄRVINEN u. E.M. TOLPPANEN (1987): Fever, leucocytosis and C-reactive protein after open-heart surgery and their value in the diagnosis of postoperative infections. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 35, 78 - 82
- VIGO, C. (1985): Effect of C-reactive protein on platelet-activating factor-induced platelet aggregation and membrane stabilization. *J. Biol. Chem.* 260, 3418 - 3422
- VIGUSHIN, D.M., M.B. PEPYS u. P.N. HAWKINS (1993): Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J. Clin. Invest.* 91, 1351 - 1357
- VOLANAKIS, J.E. u. M.H. KAPLAN (1971): Specificity of C-reactive protein for choline phosphate residues of pneumococcal C-polysaccharide. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 136, 612 - 614
- VOLANAKIS, J.E. u. K.W.A. WIRTZ (1979): Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidyl-choline bilayers. *Nature* 281, 155 - 157
- WAHL, L.M., S.M. WAHL, S.E. MERGENHAGEN u. G.R. MARTIN (1975): Collagenase production by lymphokine activated macrophages. *Science* 187, 261 - 263
- WALECZEK, H., J. KOZIANKA u. H. EVERTS (1991): Das C-reactive Protein zur Früherkennung postoperativer Infektionen nach Knochenoperationen. *Chirurg* 62, 866 - 870
- WAUER, R.R., H. HERRMANN, M. DUDA, W. LAU u. B. DECKER (1982): Frühdiagnose neonataler Infektionen mit C-reaktivem Protein. *Kinderärztl. Praxis.* 9, 452 - 462
- WEISE, K. u. S. WELLER (1981): Erste Ergebnisse mit dem Temperaturdifferenzmessgerät für Hautoberflächen bei der Früherkennung der drohenden Infektion. *Hefte zur Unfallheilkunde* 153, 94 - 100
- WEISS, J. (1976): Enzymic degradation of collagen. *Int. Rev. Connect. Tissue Res.* 7, 101 - 175
- WERB, Z. u. S. GORDON (1975a): Secretion of a specific collagenase by stimulated macrophages. *J. Exp. Med.* 142, 346 - 360
- WERB, Z. u. S. GORDON (1975b): Elastase secretion by stimulated macrophages. Characterization and regulation. *J. Exp. Med.* 142, 361 - 377
- WERB, Z., M.J. BANDA u. P.A. JONES (1980): Degradation of connective tissues matrices by macrophages. I. Proteolysis of elastin, glycoproteins and collagen by proteinases isolated from macrophages. *J. Exp. Med.* 152, 1340 - 1357
- WICHA, M.S., L.A. LIOTTA, S. GARBISA u. W.R. KIDWELL (1979): Basement membrane collagen requirements for attachment and growth of mammary epithelium. *Exp. Cell. Res.* 124, 181 - 190
- WICHMAN, B.E. (1955): The mast cell count during the process of wound healing. An experimental investigation on rats. *Acta Pathol. Microbiol. Scand.* 108, 5 - 35
- WILDE, J. u. J. WILDE (1993): Wundheilungsstörungen. In: K.M. SEDLARIK (Hrsg.): *Wundheilung*. Verlag G. Fischer, Jena Stuttgart, S. 165 - 167

- WILLIAMS, G. (1970): The late phases of wound healing: Histological and ultrastructural studies of collagen and elastic-tissue formations. *J. Pathol. Bacteriol.* 102, 61 - 68
- WILLIAMS, M., J. McCALLUM u. H.M. DICK (1982): The detection of infection in leukaemia by serial measurement of C-reactive protein. *J. Infect.* 4, 139 - 147
- WILLIAMS, T.J. u. P.G. HELLEWELL (1992): Endothelial cell biology. Adhesion molecules involved in the microvascular inflammatory response. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146, 45 - 50
- WINKER, K.H., P. REULAND, S. WELLER u. U. FEINE (1989): Infektionsdiagnostik in der Chirurgie des Bewegungsapparates mit der Tc-99m-HMPAO Leukozytenszintigraphie. *Langenbecks Arch. Chir.* 37, 200 - 207
- WIRTZ, D.C., O. MILTNER, K.D. HELLER u. J. WOLFF (1998): Interleukin-6 - ein neuer Entzündungsparameter zum laborchemischen Monitoring der Wundheilung nach Totalendoprothesenimplantation. In: *Hefte zur Unfallchirurgie*, 62 Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie, Berlin, 1998, S. 397 - 398
- WOKALEK, H. (1987): Wundheilung - zelluläre Phänomene und physikalische Bedingungen. In: H. WOKALEK u. E. SCHÖPF (Hrsg.): *Wundheilung - theoretische und praktische Aspekte*. Verlag Springer, Berlin Heidelberg New York London Paris Tokyo, S. 1 - 3
- WORTEL, C.H., S.J. VAN DEVENTER u. L.A. AARDEN (1993): Interleukin-6 mediates host defense responses induced by abdominal surgery. *Surgery* 114, 564 - 570
- WYSOCK, A., C.R. BAXER, F. GRINELL, P.R. BERGSTRESSER, M.S. HOROWITZ u. B. HOROWITZ (1988): Topical fibronectin therapy for the treatment of a patient with chronic stasis ulcers. *Arch. Dermatol.* 124
- XIA, D., D. SAMOLS (1997): Transgenic mice expressing rabbit C-reactive protein resistant to endotoxemia. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 94, 2575 - 2580
- YAMAMOTO, S., K. TAGATA, H. NAGAHATA, Y. ISHIKAWA, M. MORIMATSU u. M. NAIKI (1992): Isolation of canine C-reactive protein and characterization of its properties. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 30, 329 - 339
- YAMAMOTO, S., N. ABE, H. SANTSUKA, T. SHIDA, K. KISHIDA, S. KUWAJIMA, M. YAMADA, M. MORIMATSU u. M. NAIKI (1993a): Efficient preparation of monospecific anti-canine C-reactive Protein serum and purification of canine C-reactive protein by affinity-chromatography. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 36, 293 - 301
- YAMAMOTO, S., T. SHIDA, S. MIYAJI, H. SANTSUKA, H. FUJISE, K. MUKAWA, E. FURUKAWA, T. NAGAE u. M. NAIKI (1993b): Changes in serum C-reactive Protein levels in dogs with various disorders and surgical traumas. *Vet. Res. Commun.* 17, 85 - 93
- YAMAMOTO, S., S. MIYAJI, N. ABE, K. OTABE, E. FURUKAWA u. M. NAIKI (1993c): Canine C-reactive protein (CRP) does not share common antigenicity with human CRP. *Vet. Res. Commun.* 17, 259 - 266
- YAMAMOTO, S., K. TAGATA, Y. ISHIKAWA, H. SANTSUKA, M. YAMADA, M. MORIMATSU u. M. NAIKI (1993d): Avidity of antibody and agglutinability of antibody-sensitized latex in latex agglutination test. *Vet. Immunol. Immunopathol.* 36, 257 - 264

- YAMAMOTO, S., T. SHIDA, M. HONDA, Y. ASHIDA, Y. RIKIHISA, M. ODAKURA, S. HAYASHI, M. NOMURA u. Y. ISAYAMA (1994a): Serum C-reactive protein and immune responses in dogs inoculated with *Bordetella bronchioseptica* (phase I cells). *Vet. Res. Commun.* 18, 347 - 357
- YAMAMOTO, S., T. SHIDA, T. OKIMURA, K. OTABE, M. HONDA, Y. ASHIDA, E. FURUKAWA, M. SARIKAPUTI u. M. NIKI (1994b): Determination of C-reactive protein in serum and plasma from healthy dogs and dogs with pneumonia by ELISA and slide reversed passive agglutination test. *Vet. Quart.* 16, 74 - 77
- YAMASHITA, K., T. FUJINAGA, T. MIYAMOTO, M. HAGIO, A. IZUMISAWA u. T. KOTANI (1994): Canine acute phase response: relationship between serum cytokine activity and acute phase protein in dogs. *J. Vet. Med. Sci.* 56, 487 - 492
- ZHANG, D., S.L. JIANG, D. RZEWNICK, D. SAMOLS u. I. KUSHNER (1995): The effect of interleukin-1 on C-reactive protein expression in Hep3B cells is exerted at the transcriptional level. *Biochem. J.* 310, 143 - 148
- ZHOU, P., M.J. THOMASSEN, J. PETTAY, S.D. DEODHAR u. B.P. BARNA (1995): Human monocytes produce monocyte chemoattractant protein 1 (MCP-1) in response to a synthetic peptide derived from C-reactive protein. *Clin. Immunol. Immunopathol.* 74, 84 - 88
- ZOUKI, C., M. BEAUCHAMP, C. BARON u. J.G. FILEP (1997): Prevention of in vitro neutrophil adhesion to endothelial cells through shedding of L-selectin by C-reactive protein and peptides derived from C-reactive protein. *J. Clin. Invest.* 100, 522 - 529

Anhang

Tabelle I: Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum in Abhängigkeit von der zwischen Trauma und präoperativer Blutentnahme verstrichenen Zeit

Zeit zwischen Trauma und prä-operativer Probenentnahme	Anzahl der Patienten	CRP-Konzentration in µg/ml		
		Q 25 %	Median	Q 75 %
< 6 h	10	5,6	12,1	39,9
≥ 6h < 48 h	52	123,4	183,0	321,6
≥ 48 h < 2 Wo	28	25,9	72,7	249,1
≥ 2 Wo	19	13,9	19,3	37,2

Tabelle II: Unterschiede bezüglich der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum zwischen Traumapatienten mit unterschiedlicher zwischen Trauma und präoperativer Probenentnahme verstrichenen Zeit sowie gegenüber klinisch gesunden Hunden (Vergleichswert)

Gruppe	Anzahl der Hunde	< 6 h	≥ 6h < 48 h	≥ 48 h < 2 Wo	≥ 2 Wo
< 6 h	10		◆	◆	◇
≥ 6h < 48 h	52	◆		◆	◆
≥ 48 h < 2 Wo	28	◆	◆		◆
≥ 2 Wo	19	◇	◆	◆	
Gesunde Hunde	39	◇	◆	◆	◇

Anmerkungen: ◆ = signifikanter Unterschied, ◇ = kein signifikanter Unterschied

Tabelle III: Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum in Abhängigkeit vom Traumatisierungsgrad

Schwere der Traumatisierung	Anzahl der Patienten	CRP-Konzentration in µg/ml		
		Q 25 %	Median	Q 75 %
Isolierter Weichteilschaden dritten Grades	4	126,0	160,6	797,6
Geschlossene Fraktur ersten Grades	8	71,2	104,0	148,9
Geschlossene Fraktur zweiten Grades	14	128,0	170,8	246,6
Geschlossene Fraktur dritten Grades	7	192,7	256,4	378,8
Offene Fraktur dritten Grades	5	304,3	378,8	536,5

Tabelle IV: Unterschiede bezüglich der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum zwischen Patienten mit verschiedenen Traumatisierungsgraden sowie gegenüber klinisch gesunden Hunden (Vergleichswert)

Gruppe	Anzahl der Hunde	W III	G I	G II	G III	O III
W III	4		◇	◇	◇	◇
G I	8	◇		◇	◆	◆
G II	14	◇	◇		◇	◇
G III	7	◇	◆	◇		◇
O III	5	◇	◆	◇	◇	
Gesunde Hunde	39	◆	◆	◆	◆	◆

Anmerkungen: ◆ = signifikanter Unterschied, ◇ = kein signifikanter Unterschied; W III = isolierter Weichteilschaden dritten Grades; G I = geschlossene Fraktur ersten Grades; G II = geschlossene Fraktur zweiten Grades; G III = geschlossene Fraktur dritten Grades; O = offene Fraktur dritten Grades

Tabelle V: Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur bei Hunden mit komplikationsloser Wundheilung (n = 57)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Werte		
		Q 25 %	Median	Q 75 %
CRP-Konzentration im Blutserum in µg/ml	Präoperativ	15,9	57,2	224,9
	1. Tag postoperativ	88,1	170,8	289,6
	2. Tag postoperativ	54,4	104,9	190,2
	3. Tag postoperativ	31,7	67,4	117,5
	4. Tag postoperativ	24,7	44,9	80,3
	5. Tag postoperativ	22,0	40,5	62,3
	6. Tag postoperativ	18,5	30,1	52,4
Leukozytenzahl im Blut in G/l	Präoperativ	8,3	10,9	13,4
	1. Tag postoperativ	12,1	15,6	19,7
	2. Tag postoperativ	8,6	10,9	14,8
	3. Tag postoperativ	8,0	10,0	13,3
	4. Tag postoperativ	7,7	10,6	13,1
	5. Tag postoperativ	8,1	10,4	13,5
	6. Tag postoperativ	7,3	10,2	12,9
Körpertemperatur in °C	Präoperativ	38,4	38,7	39,1
	1. Tag postoperativ	38,4	38,7	39,0
	2. Tag postoperativ	38,4	38,6	38,9
	3. Tag postoperativ	38,3	38,6	38,9
	4. Tag postoperativ	38,3	38,5	38,8
	5. Tag postoperativ	38,3	38,6	38,9
	6. Tag postoperativ	38,0	38,6	38,8

Tabelle VI: Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten bezüglich der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, der Leukozytenzahl im Blut und der Körpertemperatur bei Hunden mit komplikationsloser Wundheilung (n = 57)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Präop.	1. Tag postop.	2. Tag postop.	3. Tag postop.	4. Tag postop.	5. Tag postop.	6. Tag postop.
CRP-Konzentration im Blutserum	Präop.		◆	◇	◇	◆	◆	◆
	1. Tag postop.	◆		◆	◆	◆	◆	◆
	2. Tag postop.	◇	◆		◆	◆	◆	◆
	3. Tag postop.	◇	◆	◆		◆	◆	◆
	4. Tag postop.	◆	◆	◆	◆		◆	◆
	5. Tag postop.	◆	◆	◆	◆	◆		◆
	6. Tag postop.	◆	◆	◆	◆	◆	◆	
Leukozytenzahl im Blut	Präop.		◆	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◆		◆	◆	◆	◆	◆
	2. Tag postop.	◇	◆		◇	◇	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◆	◇		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◆	◇	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◆	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◆	◇	◇	◇	◇	
Körpertemperatur	Präop.		◇	◇	◆	◆	◇	◆
	1. Tag postop.	◇		◇	◇	◇	◇	◇
	2. Tag postop.	◇	◇		◇	◆	◇	◇
	3. Tag postop.	◆	◇	◇		◆	◇	◇
	4. Tag postop.	◆	◇	◆	◆		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◆	◇	◇	◇	◇	◇	

Anmerkungen: ◆ = signifikanter Unterschied, ◇ = kein signifikanter Unterschied

Tabelle VII: Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur bei Hunden mit Wundinfektion (n = 11)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Werte		
		Q 25 %	Median	Q 75 %
CRP-Konzentration im Blutserum in µg/ml	Präoperativ	21,1	118,3	151,2
	1. Tag postoperativ	129,2	211,0	768,5
	2. Tag postoperativ	136,2	196,8	638,9
	3. Tag postoperativ	76,6	125,0	388,7
	4. Tag postoperativ	77,2	120,5	239,5
	5. Tag postoperativ	68,1	157,5	252,6
	6. Tag postoperativ	55,8	114,9	190,6
Leukozytenzahl im Blut in G/l	Präoperativ	6,8	10,2	16,2
	1. Tag postoperativ	10,7	16,0	23,8
	2. Tag postoperativ	11,0	14,7	19,8
	3. Tag postoperativ	11,4	12,8	14,6
	4. Tag postoperativ	8,6	12,4	16,7
	5. Tag postoperativ	7,0	12,9	15,6
	6. Tag postoperativ	9,9	11,5	17,4
Körpertemperatur in °C	Präoperativ	38,3	38,5	39,2
	1. Tag postoperativ	38,2	38,6	39,3
	2. Tag postoperativ	38,2	38,8	39,0
	3. Tag postoperativ	38,4	38,5	38,8
	4. Tag postoperativ	38,5	38,8	39,0
	5. Tag postoperativ	38,4	38,8	39,2
	6. Tag postoperativ	38,3	38,8	39,0

Tabelle VIII: Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten bezüglich der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, der Leukozytenzahl im Blut und der Körpertemperatur bei Hunden mit Wundinfektion (n = 11)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Präop.	1. Tag postop.	2. Tag postop.	3. Tag postop.	4. Tag postop.	5. Tag postop.	6. Tag postop.
CRP-Konzentration im Blutserum	Präop.		◆	◆	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◆		◇	◆	◆	◇	◆
	2. Tag postop.	◆	◇		◆	◆	◆	◆
	3. Tag postop.	◇	◆	◆		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◆	◆	◇		◇	◆
	5. Tag postop.	◇	◇	◆	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◆	◆	◇	◆	◇	
Leukozytenzahl im Blut	Präop.		◆	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◆		◇	◇	◇	◇	◇
	2. Tag postop.	◇	◇		◇	◆	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◇	◇		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◇	◆	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇	◇	
Körpertemperatur	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◇	◇	◇	◇	◇
	2. Tag postop.	◇	◇		◇	◇	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◇	◇		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◇	◇	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇	◇	

Anmerkungen: ◆ = signifikanter Unterschied, ◇ = kein signifikanter Unterschied

Tabelle IX: Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur bei Hunden mit Nahtdehiszenz (n = 5)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Werte		
		Q 25 %	Median	Q 75 %
CRP-Konzentration im Blutserum in µg/ml	Präoperativ	29,0	93,1	142,4
	1. Tag postoperativ	77,9	83,5	120,9
	2. Tag postoperativ	47,7	52,3	155,6
	3. Tag postoperativ	36,6	38,8	335,1
	4. Tag postoperativ	50,2	52,2	232,8
	5. Tag postoperativ	49,4	77,5	278,2
	6. Tag postoperativ	45,4	63,4	180,3
Leukozytenzahl im Blut in G/l	Präoperativ	7,7	11,0	14,0
	1. Tag postoperativ	9,9	12,6	16,9
	2. Tag postoperativ	10,2	12,1	13,3
	3. Tag postoperativ	8,6	11,4	13,0
	4. Tag postoperativ	9,8	11,1	13,1
	5. Tag postoperativ	7,9	9,7	12,3
	6. Tag postoperativ	9,5	9,9	11,3
Körpertemperatur in °C	Präoperativ	38,3	38,3	38,9
	1. Tag postoperativ	38,4	38,6	39,0
	2. Tag postoperativ	38,2	38,5	39,0
	3. Tag postoperativ	38,2	38,7	39,0
	4. Tag postoperativ	38,4	39,1	39,3
	5. Tag postoperativ	38,6	38,8	39,2
	6. Tag postoperativ	38,7	39,0	39,3

Tabelle X: Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten bezüglich der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, der Leukozytenzahl im Blut und der Körpertemperatur bei Hunden mit Nahtdehiszenz (n = 5)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Präop.	1. Tag postop.	2. Tag postop.	3. Tag postop.	4. Tag postop.	5. Tag postop.	6. Tag postop.
CRP-Konzentration im Blutserum	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◇	◇	◇	◇	◇
	2. Tag postop.	◇	◇		◇	◇	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◇	◇		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◇	◇	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇	◇	
Leukozytenzahl im Blut	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◇	◇	◇	◇	◇
	2. Tag postop.	◇	◇		◇	◇	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◇	◇		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◇	◇	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇	◇	
Körpertemperatur	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◇	◇	◇	◇	◇
	2. Tag postop.	◇	◇		◇	◇	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◇	◇		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◇	◇	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇	◇	

Anmerkungen: ◇ = kein signifikanter Unterschied

Tabelle XI: Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur bei Hunden mit Serom (n = 6)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Werte		
		Q 25 %	Median	Q 75 %
CRP-Konzentration im Blutserum in µg/ml	Präoperativ	12,6	28,4	266,2
	1. Tag postoperativ	90,2	136,1	347,3
	2. Tag postoperativ	70,7	81,2	204,8
	3. Tag postoperativ	34,2	61,3	133,1
	4. Tag postoperativ	24,1	39,3	116,9
	5. Tag postoperativ	19,6	36,9	74,0
	6. Tag postoperativ	16,3	28,2	101,8
Leukozytenzahl im Blut in G/l	Präoperativ	6,7	9,9	15,1
	1. Tag postoperativ	11,1	14,0	20,8
	2. Tag postoperativ	8,8	9,3	15,6
	3. Tag postoperativ	7,2	7,5	12,4
	4. Tag postoperativ	6,7	7,9	11,5
	5. Tag postoperativ	7,3	9,7	10,7
	6. Tag postoperativ	7,4	8,7	9,8
Körpertemperatur in °C	Präoperativ	38,3	38,5	39,6
	1. Tag postoperativ	38,5	39,1	39,6
	2. Tag postoperativ	38,1	38,3	39,4
	3. Tag postoperativ	38,2	38,6	39,3
	4. Tag postoperativ	37,7	38,3	38,8
	5. Tag postoperativ	38,0	38,6	39,3
	6. Tag postoperativ	38,0	38,3	38,6

Tabelle XII: Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten bezüglich der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, der Leukozytenzahl im Blut und der Körpertemperatur bei Hunden mit Serom (n = 6)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Präop.	1. Tag postop.	2. Tag postop.	3. Tag postop.	4. Tag postop.	5. Tag postop.	6. Tag postop.
CRP-Konzentration im Blutserum	Präop.		◆	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◆		◆	◆	◆	◆	◆
	2. Tag postop.	◇	◆		◆	◆	◇	◆
	3. Tag postop.	◇	◆	◆		◆	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◆	◆	◆		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◆	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◆	◆	◇	◇	◇	
Leukozytenzahl im Blut	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◆	◆	◆	◆	◆
	2. Tag postop.	◇	◆		◇	◇	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◆	◇		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◆	◇	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◆	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◆	◇	◇	◇	◇	
Körpertemperatur	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◇	◇	◇	◇	◇
	2. Tag postop.	◇	◇		◇	◇	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◇	◇		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◇	◇	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇	◇	

Anmerkungen: ◆ = signifikanter Unterschied, ◇ = kein signifikanter Unterschied

Tabelle XIII: Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur bei Hunden mit Hämatom (n = 7)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Werte		
		Q 25 %	Median	Q 75 %
CRP-Konzentration im Blutserum in µg/ml	Präoperativ	7,5	38,8	265,4
	1. Tag postoperativ	92,3	105,4	237,4
	2. Tag postoperativ	75,5	136,6	243,3
	3. Tag postoperativ	59,7	90,7	147,7
	4. Tag postoperativ	34,2	66,1	113,0
	5. Tag postoperativ	35,3	51,8	156,8
	6. Tag postoperativ	22,6	42,8	69,6
Leukozytenzahl im Blut in G/l	Präoperativ	8,3	12,3	17,3
	1. Tag postoperativ	12,4	16,1	21,0
	2. Tag postoperativ	8,4	14,0	18,6
	3. Tag postoperativ	7,3	9,9	13,2
	4. Tag postoperativ	8,1	9,4	14,5
	5. Tag postoperativ	6,2	10,6	16,8
	6. Tag postoperativ	7,8	10,2	11,1
Körpertemperatur in °C	Präoperativ	38,5	38,8	39,0
	1. Tag postoperativ	38,1	38,6	38,8
	2. Tag postoperativ	38,3	38,7	39,3
	3. Tag postoperativ	38,1	38,3	38,9
	4. Tag postoperativ	38,2	38,5	39,1
	5. Tag postoperativ	38,0	38,4	38,8
	6. Tag postoperativ	38,2	38,9	39,4

Tabelle XIV: Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten bezüglich der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, der Leukozytenzahl im Blut und der Körpertemperatur bei Hunden mit Hämatom (n = 7)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Präop.	1. Tag postop.	2. Tag postop.	3. Tag postop.	4. Tag postop.	5. Tag postop.	6. Tag postop.
CRP-Konzentration im Blutserum	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◇	◇	◇	◆	◆
	2. Tag postop.	◇	◇		◆	◆	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◇	◆		◆	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◇	◆	◆		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◆	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◆	◇	◇	◇	◇	
Leukozytenzahl im Blut	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◆	◆	◆	◆	◇
	2. Tag postop.	◇	◆		◆	◇	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◆	◆		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◆	◇	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◆	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇	◇	
Körpertemperatur	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◇	◇	◇	◇	◇
	2. Tag postop.	◇	◇		◆	◇	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◇	◆		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◇	◇	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇	◇	

Anmerkungen: ◆ = signifikanter Unterschied, ◇ = kein signifikanter Unterschied

Tabelle XV: Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, Leukozytenzahl im Blut und Körpertemperatur bei Hunden passagerem Reizzustand (n = 12)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Werte		
		Q 25 %	Median	Q 75 %
CRP-Konzentration im Blutserum in µg/ml	Präoperativ	58,9	148,4	310,9
	1. Tag postoperativ	126,1	229,1	456,4
	2. Tag postoperativ	126,4	217,3	312,2
	3. Tag postoperativ	84,8	115,6	245,2
	4. Tag postoperativ	79,9	91,6	215,1
	5. Tag postoperativ	59,8	97,5	138,5
	6. Tag postoperativ	54,5	74,3	130,1
Leukozytenzahl im Blut in G/l	Präoperativ	6,9	13,4	14,8
	1. Tag postoperativ	11,5	13,8	21,4
	2. Tag postoperativ	11,4	12,4	14,6
	3. Tag postoperativ	9,7	11,8	16,8
	4. Tag postoperativ	8,6	9,6	14,1
	5. Tag postoperativ	7,9	13,1	17,4
	6. Tag postoperativ	7,4	11,4	17,1
Körpertemperatur in °C	Präoperativ	38,6	38,9	39,3
	1. Tag postoperativ	38,5	38,9	39,4
	2. Tag postoperativ	38,4	38,7	39,4
	3. Tag postoperativ	38,3	38,8	39,1
	4. Tag postoperativ	38,1	38,7	39,2
	5. Tag postoperativ	38,3	38,6	39,0
	6. Tag postoperativ	38,4	38,9	39,2

Tabelle XVI: Unterschiede zwischen den Entnahmezeitpunkten bezüglich der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, der Leukozytenzahl im Blut und der Körpertemperatur bei Hunden mit passagerem Reizzustand (n = 12)

Parameter	Entnahmezeitpunkt	Präop.	1. Tag postop.	2. Tag postop.	3. Tag postop.	4. Tag postop.	5. Tag postop.	6. Tag postop.
CRP-Konzentration im Blutserum	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◇	◆	◆	◆	◆
	2. Tag postop.	◇	◇		◇	◆	◆	◆
	3. Tag postop.	◇	◆	◇		◆	◆	◆
	4. Tag postop.	◇	◆	◆	◆		◆	◆
	5. Tag postop.	◇	◆	◆	◆	◆		◇
	6. Tag postop.	◇	◆	◆	◆	◆	◇	
Leukozytenzahl im Blut	Präop.		◆	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◆		◇	◇	◆	◆	◇
	2. Tag postop.	◇	◇		◇	◆	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◇	◇		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◆	◆	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◆	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇	◇	
Körpertemperatur	Präop.		◇	◇	◇	◇	◇	◇
	1. Tag postop.	◇		◇	◇	◆	◆	◇
	2. Tag postop.	◇	◇		◇	◇	◇	◇
	3. Tag postop.	◇	◇	◇		◇	◇	◇
	4. Tag postop.	◇	◆	◇	◇		◇	◇
	5. Tag postop.	◇	◆	◇	◇	◇		◇
	6. Tag postop.	◇	◇	◇	◇	◇	◇	

Anmerkungen: ◆ = signifikanter Unterschied, ◇ = kein signifikanter Unterschied

Tabelle XVII: Unterschiede zwischen Hunden mit Wundheilungsstörungen und Hunden mit komplikationsloser Wundheilung (Kontrollgruppe) zu den jeweiligen Entnahmezeitpunkten bezüglich der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum, der Leukozytenzahl im Blut und der Körpertemperatur

Wundheilungsstörung	Anzahl der Patienten	Parameter	Präoperativ	Tag postoperativ					
				1.	2.	3.	4.	5.	6.
Wundinfektion	11	CRP-Konzentration	⇒	⇒	↑	↑	↑	↑	↑
		Leukozytenzahl im Blut	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒
		Körpertemperatur	⇒	⇒	⇒	⇒	↑	⇒	⇒
Nahtdehiszenz	5	CRP-Konzentration	⇒	⇒	⇒	⇒	↑	↑	↑
		Leukozytenzahl im Blut	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒
		Körpertemperatur	⇒	⇒	⇒	⇒	↑	⇒	⇒
Serom	6	CRP-Konzentration	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒
		Leukozytenzahl im Blut	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒
		Körpertemperatur	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒
Hämatom	7	CRP-Konzentration	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	↑	⇒
		Leukozytenzahl im Blut	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒
		Körpertemperatur	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒
Passagerer Reizzustand	12	CRP-Konzentration	⇒	⇒	⇒	↑	↑	↑	↑
		Leukozytenzahl im Blut	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒
		Körpertemperatur	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒	⇒

Anmerkungen: ↑ = signifikant gegenüber Kontrollgruppe erhöht, ⇒ = kein signifikanter Unterschied

Tabelle XVIII: Unterschiede der Konzentration des C-reaktiven Proteins im Blutserum zwischen Hunden im perioperativen Verlauf (komplikationslose Wundheilung und Wundheilungsstörungen) und klinisch gesunden Hunden (Vergleichswert)

Postoperativer Verlauf	Anzahl der Patienten	Präoperativ	Tag postoperativ					
			1.	2.	3.	4.	5.	6.
Komplikationslose Heilung	57	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Wundinfektion	11	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑
Nahtdehiszenz	5	⇒	↑	↑	⇒	⇒	⇒	⇒
Serom	6	⇒	↑	↑	↑	⇒	⇒	⇒
Hämatom	7	⇒	↑	↑	↑	↑	⇒	⇒
Passagerer Reizzustand	12	↑	↑	↑	↑	↑	↑	↑

Anmerkungen: ↑ = signifikant gegenüber Referenzwert (Median) erhöht, ⇒ = kein signifikanter Unterschied

Danksagung

Am Ende dieser Untersuchungen ist es mir ein großes Bedürfnis, mich bei all denjenigen zu bedanken, die mich bei dieser Promotion unterstützt haben.

Frau Prof. Dr. Vera Grevel gilt mein ganz besonderer Dank für das spontane Interesse an diesen Untersuchungen sowie für die Bereitschaft, alle notwendigen Maßnahmen mit zu tragen und jederzeit als kompetenter Ansprechpartner zur Verfügung zu stehen. Mein Dank gilt auch dem Direktor der Klinik für Kleintiere, Herrn Prof. Dr. Gerhard Oechtering, der nicht nur für die nötigen Rahmenbedingungen gesorgt, sondern mir auch einen fundierten Einblick in alle Belange der modernen Kleintiermedizin ermöglicht hat.

Ganz herzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Prof. Dr. habil. Monika Krüger und Herrn Dr. Wieland Schrödl, durch deren wissenschaftliche Aktivitäten auf dem Gebiet des caninen C-reaktiven Proteins überhaupt erst die Voraussetzungen für die Durchführung dieser Untersuchungen geschaffen wurden. Ihnen und allen anderen beteiligten Mitarbeitern des Institutes für Bakteriologie und Mykologie danke ich für den geleisteten Beitrag an der Realisierung dieser Studie.

Bei Frau Walburga Goette und ihrem Team vom Labor der Klinik für Kleintiere möchte ich mich für das großzügige Entgegenkommen bezüglich der erforderlichen Labortätigkeiten bedanken.

Auch allen beteiligten Kollegen der Klinik für Kleintiere, durch deren Mithilfe ich in der Lage war in relativ kurzer Zeit viele geeignete Patienten für die Untersuchungen zu erfassen, gilt mein besonderer Dank.

Mein letzter und innigster Dank gilt meinen Eltern, die mir Studium und Promotion ermöglicht haben und meiner Frau Marion, die mir in jeder nur erdenklichen Weise fest zur Seite steht.