



Technische Universität München – Fakultät für Medizin

Diagnostik der Spondylodiszitis. Eine retrospektive Fallserie

David Schneble

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines Doktors der Medizin genehmigten Dissertation.

Vorsitzende/-r: Prof. Dr. Florian Eyer

Prüfende/-r der Dissertation:

1. Prof. Dr. Ehab Shiban
2. apl. Prof. Dr. Sandro M. Krieg

Die Dissertation wurde am 16.03.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.07.2022 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition	1
1.2	Epidemiologie.....	1
1.3	Ätiologie	2
1.3.1	Unspezifische Spondylodiszitis.....	3
1.3.2	Spezifische Spondylodiszitis.....	3
1.4	Pathogenese	4
1.4.1	Unspezifische Spondylodiszitis.....	4
1.4.2	Spezifische Spondylodiszitis.....	5
1.5	Prädisponierende Faktoren / Risikofaktoren.....	5
1.6	Läsionslokalisation	5
1.7	Diagnostische Möglichkeiten	6
1.7.1	Klinischer Befund / Verlauf.....	6
1.7.2	Bildgebende Diagnostik	7
1.7.3	Mikrobielle Diagnostik.....	9
1.7.4	Labordiagnostik	9
1.8	Therapiemöglichkeiten	10
1.8.1	Konservative Therapiemöglichkeiten	10
1.8.2	Operative Therapiemöglichkeiten	11
1.9	Prognose.....	13
1.10	Zielsetzung der Arbeit	13
2	Material und Methoden	15
3	Ergebnisse.....	16
3.1	Demographie.....	16
3.2	Hospitalisationsdauer	18

3.2.1	Hospitalisationsdauer junger und alter Patienten im Vergleich	18
3.3	Begleiterkrankungen und Risikofaktoren	19
3.3.1	Multimorbidität	20
3.4	Ätiologie der Spondylodiszitis	21
3.5	Labordiagnostik	22
3.5.1	CRP-Werte im stationären Verlauf	22
3.5.2	Leukozytenwerte im stationären Verlauf	23
3.5.3	Korrelation von Leukozyten- und CRP-Werten	25
3.6	Lokalisation der Spondylodiszitis	25
3.7	Intraspinale Abszesse	28
3.8	Keimspektrum	29
3.8.1	Keimspektrum bei multifokalem Befall	31
3.8.2	Keimspektrum bei postoperativer Spondylodiszitis	31
3.8.3	Laborwerte in Abhängigkeit des nachgewiesenen Erregers	31
3.9	Keimnachweise	32
3.9.1	CT-gesteuerte perkutane Nadelbiopsie	32
3.9.2	Blutkultur	35
3.9.3	Einfluss einer antibiotischen Therapie auf den Keimnachweis	36
3.9.4	Patienten mit CT-gesteuerter Biopsie und Blutkultur	38
3.9.5	Diagnostik von intraoperativ entnommenem Material	40
3.9.6	Übereinstimmung der verschiedenen Untersuchungsmethoden	41
4	Diskussion	42
4.1	Methodik	42
4.2	Patientenkollektiv	42
4.3	Hospitalisationsdauer	42
4.4	Prädisponierende Faktoren und Multimorbidität	43
4.5	Infektionsfokus	43

4.6	Lokalisation und Keimspektrum.....	44
4.7	Keimnachweis	45
4.7.1	Postoperative Spondylodiszitiden zeigen öfter <i>Staphylococcus epidermidis</i>	46
4.8	Laborwerte korrelieren mit Keimnachweis	47
5	Zusammenfassung.....	49
6	Abbildungsverzeichnis	51
7	Tabellenverzeichnis	52
8	Abkürzungsverzeichnis	52
9	Literaturverzeichnis	53
10	Danksagung	61

1 Einleitung

1.1 Definition

Bei einer Spondylitis handelt es sich um eine Osteomyelitis der Wirbelsäule. Es kommt zu einer Infektion des Knochens durch Bakterien, was zu einer Destruktion des Wirbelkörpers und häufig zu einem sekundären Kollaps des Wirbels führt. Eine Spondylodiszitis ist eine primäre Infektion des Bandscheibenraums mit sekundärem Befall des Wirbelkörpers. Diese beiden Begriffe sind im klinischen Alltag oft kaum zu unterscheiden, da zum Zeitpunkt der Diagnosestellung meist ein Mischbild vorliegt (Cramer *et al.*, 2003). Aus diesem Grund soll auch in dieser Arbeit nicht zwischen Spondylodiszitis und Spondylitis unterschieden werden. Reine Disziden, also Entzündungen der Bandscheibe allein, sind selten, und treten in der Regel nur sekundär im Fall einer postoperativen Infektion auf (Krödel *et al.*, 1989).

Die Spondylodiszitis kann in eine spezifische und eine unspezifische Form unterteilt werden. Die unspezifische Spondylodiszitis wird hauptsächlich durch Streptokokken und Staphylokokken verursacht, während die spezifische Form vorwiegend durch das *Mycobacterium tuberculosis* verursacht wird (Cramer *et al.*, 2003).

1.2 Epidemiologie

Die Inzidenz der Spondylodiszitis schwankt je nach Literatur, beträgt aber ca. 0,4 – 5,8 pro 100.000 Einwohner pro Jahr in der westlichen Welt (Fransen *et al.*, 2014; Gouliouris *et al.*, 2010; Herren *et al.*, 2017; Sobottke *et al.*, 2008). Laut der „Gesundheitsberichterstattung des Bundes“ lag in Deutschland die altersstandardisierte Fallzahl je 100.000 Einwohner im Jahre 2017 sogar bei 10 (Robert-Koch-Institut, 2019). Dieser Anstieg der Neuerkrankungen pro Jahr scheint einerseits mit der verbesserten Diagnostik zusammenzuhängen, andererseits mit der alternden Bevölkerung, wodurch die besonders gefährdete Population wächst (Gouliouris *et al.*, 2010). Die Spondylodiszitis macht etwa 2 – 4 % aller Osteomyelitiden aus (Bogdan, 2009). Bezüglich der Altersverteilung der Neuerkrankten gibt es weltweit zwei Gipfel. Der erste Erkrankungsgipfel liegt bei unter 20-Jährigen, und der Zweite zwischen dem 50. und 70. Lebensjahr. In Europa dagegen überwiegt die Häufung bei der älteren Bevölkerung. Männer scheinen, auch hier variiert der Wert je nach Literatur, 1,5 – 3-mal häufiger betroffen zu sein als Frauen (Cottle *et al.*, 2008; Gouliouris *et al.*, 2010; Lam *et al.*, 2004). Diese Dominanz der männlichen Patienten wird allerdings bei den unter 20-Jährigen nicht beschrieben (Cottle & Riordan, 2008). Ein Grund für das häufigere Erkranken von Männern könnte eine grundsätzliche höhere Zahl an Komorbiditäten bei älteren Männern sein (Kehrer *et al.*, 2014).

Die vermehrte Durchführung von Wirbelsäulenoperationen scheint zu einer Zunahme der Inzidenz zu führen (Carragee, 1997; Michiels *et al.*, 2017). Außerdem wird durch die

verbesserte medizinische Versorgung heute eine höhere Überlebenszeit von Immunsupprimierten und Patienten mit Erkrankungen, die als Risikofaktoren (Nierenversagen, Leberzirrhose, maligne Tumorerkrankungen, Transplantation u.a.) für eine Spondylodiszitis gelten, erreicht. Dadurch gibt es mehr Menschen, bei denen das Risiko an einer Spondylodiszitis zu erkranken, erhöht ist (Aagaard *et al.*, 2016; Eren Gok *et al.*, 2014; Sur *et al.*, 2015). Zusätzlich wird von einer Steigerung des intravenösen Drogenkonsums berichtet, der ebenfalls ein Risikofaktor für die Entstehung einer Spondylodiszitis darstellt (Flückiger *et al.*, 2014).

Das Risiko, nach einer Bandscheiben-Operation an einer iatrogenen Spondylodiszitis zu erkranken, wird mit 0,2 – 3,0 % angegeben (Cramer *et al.*, 2003).

Nicht nur die unspezifische Spondylodiszitis tritt immer häufiger auf, auch die durch das *Mycobacterium tuberculosis* ausgelöste spezifische Spondylodiszitis weist seit den 1980er Jahren eine steigende Inzidenz auf (Fuentes Ferrer *et al.*, 2012; Wimmer *et al.*, 2004). Das betrifft vornehmlich Entwicklungs- und Schwellenländer, aber auch moderne Industriestaaten. Grund hierfür ist einerseits die Globalisierung und Migration, andererseits aber auch die weltweite Verbreitung von HIV, denn Tuberkulose ist die weltweit häufigste opportunistische Infektion bei HIV-Patienten (Fuentes Ferrer *et al.*, 2012; Garg *et al.*, 2011; Kumar, 2016; Wang *et al.*, 2016).

Die Mortalitätsrate war noch bis Mitte des 20. Jahrhunderts mit etwa 25 – 90 % sehr hoch, sank dann drastisch auf ca. 12 % in den 80ern (Dufek *et al.*, 1987; Sapico *et al.*, 1979). Heutzutage beträgt die Mortalitätsrate ca. 2 – 9 % (Aagaard *et al.*, 2016; Frangen *et al.*, 2006; Woertgen *et al.*, 2006; Zarghooni *et al.*, 2012). Dafür verantwortlich sind verbesserte Diagnosemöglichkeiten, der Einsatz von Antibiotika und operative Therapieoptionen (Hadjipavlou *et al.*, 2000; Sapico & Montgomerie, 1979).

1.3 Ätiologie

Wie schon erwähnt werden Spondylodiszitiden in unspezifische und spezifische Infektionen unterteilt. Verantwortlich für unspezifische pyogene Infektionen sind Bakterien, für spezifische Infektionen Mykobakterien, Brucellen, Parasiten und Pilze. Die Erreger können hämatogen, über den arteriellen oder venösen Blutweg, per continuitatem lymphogen von benachbarten Infektionsherden oder durch direkte Inokulation, beispielsweise durch eine Operation, ein Trauma, eine Injektion oder eine Punktion zum Ort der Entzündung übertragen werden (Heyde *et al.*, 2017).

Nach McHenry, Easley & Locker (2002) lässt sich ein primärer extraspinaler Infektfokus bei ca. 51 % der Spondylodiszitis-Patienten finden. Am häufigsten sind hier hämatogene

Übertragungen von Infektionen der Harnwege, der Haut und von Gefäßzugängen, sowie Endokarditiden und septischen Arthritiden. Ca. 15 – 30 % der Spondylodiszitiden entstehen nach Operationen oder anderen Eingriffen an der Wirbelsäule (Jimenez-Mejias *et al.*, 1999; McHenry *et al.*, 2002).

1.3.1 Unspezifische Spondylodiszitis

Eine Spondylodiszitis tritt meist als monobakterielle Infektion auf (Berbari *et al.*, 2015; Fantoni *et al.*, 2012). In Europa ist das grampositive Bakterium *Staphylococcus aureus* Hauptverursacher und für etwa 50 % aller Spondylodiszitiden verantwortlich. Gefolgt von gramnegativen Erregern in 7 – 33 % der Fälle, wobei hier die häufigsten Stämme *Escherichia coli*, *Proteus spp.*, *Klebsiella spp.*, *Enterobacter spp.* und *Pseudomonas aeruginosa* sind. Koagulase-negative Staphylokokken wurden in 5 – 16 % der Fälle gefunden. Ein wichtiger Vertreter dieser Gruppe ist *Staphylococcus epidermidis*. Enterokokken und Streptokokken sind laut Literatur für etwa 5 – 20 % der Infektionen verantwortlich (Fantoni *et al.*, 2012; McHenry *et al.*, 2002).

Mithilfe der Kenntnis der ursächlichen Infektion können wichtige Rückschlüsse auf den Erreger gezogen werden. So ist bei Hautinfektionen, Endokarditiden und bei intravenösem Drogenkonsum häufig mit *Staphylococcus aureus* zu rechnen. *Staphylococcus epidermidis* beispielsweise ist dagegen häufig Fremdkörper-assoziiert und daher häufig nach Operationen ursächlich für eine Infektion (Flückiger *et al.*, 2014).

1.3.2 Spezifische Spondylodiszitis

Die weltweit häufigste Spondylodiszitis ist die tuberkulöse Spondylodiszitis. Bei Patienten aus dem Mittleren Osten und aus mediterranen Ländern sollte auch an die Brucellose gedacht werden (Eren Gok *et al.*, 2014). Meist erfolgt die Ausbreitung der tuberkulösen Spondylodiszitis hämatogen und hat ihren Ursprung in einem Befall der Lunge, seltener auch extrapulmonal, wie z.B. des urogenitalen Systems (Garg & Somvanshi, 2011; Skaf *et al.*, 2010).

An die Brucellose muss bei Patienten aus Endemiegebieten gedacht werden, sowie bei Menschen aus Berufsgruppen mit engem Tierkontakt oder der Milchverarbeitung (Chelli Bouaziz *et al.*, 2008; Flückiger *et al.*, 2014; Tali *et al.*, 2015). Für Menschen pathogene Keime sind *Brucella melitensis*, *Brucella suis*, *Brucella abortus* und *Brucella canis* (Chelli Bouaziz *et al.*, 2008).

1.4 Pathogenese

1.4.1 Unspezifische Spondylodiszitis

Wie schon erwähnt erfolgt die Ausbreitung der Erreger vor allem hämatogen. Dabei ist das arterielle System von größerer Bedeutung. Dennoch scheint auch der sogenannte Batsonsche Venenplexus eine Rolle bei der hämatogenen Verbreitung von Infektionen zu spielen. Der Batsonsche Venenplexus ist ein paravertebral gelegenes Gefäßnetz, welches aufgrund fehlender Klappen bei hohem intrathorakalem Druck retrograden Blutfluss erlaubt (Cornett *et al.*, 2016; Kizilbash *et al.*, 2016).

Am häufigsten betroffen ist der lumbale Anteil der Wirbelsäule, gefolgt vom thorakalen und cervikalen Anteil (Duarte *et al.*, 2013).

Im Kindesalter kann die Bandscheibe direkt hämatogen infiziert werden, da sie bei Kindern, im Gegensatz zu Erwachsenen, teilweise noch eine eigene Gefäßversorgung besitzt. Daraus entsteht die für dieses Alter klassische Diszitis (Yilmaz, 2011).

Beim Erwachsenen ist die Bandscheibe selbst nicht mehr mit Gefäßen versorgt. Die bandscheibennahen Bereiche des Wirbelkörpers dagegen sehr gut. Hauptsächlich werden die Wirbelkörper über die Segmentarterien versorgt, über die Erreger in den Wirbelkörper gelangen können (Kizilbash & Seaworth, 2016).

Forschungsergebnisse haben gezeigt, dass viele Erreger der pyogenen Spondylodiszitis Kollagenrezeptoren exprimieren, welche die Adhäsion an den Knochen erleichtern (Esendagli-Yilmaz *et al.*, 2015). Kommt es zu einem Erregerbefall der Endarteriole, folgt ein lokales Ödem und eine lokale inflammatorische Reaktion. Daraufhin kommt es über Mikroembolien zu Ischämien mit Knocheninfarkten und letztlich zu Nekrosen. Die Zerstörung des subchondralen Knochengewebes und die im Alter bei degenerativen Veränderungen stattfindende Revaskularisierung der Bandscheibe führen zu dem Bild der Spondylodiszitis (Duarte & Vaccaro, 2013; Kizilbash & Seaworth, 2016; Yilmaz, 2011).

Wie schon beschrieben, kann die Keiminokulation durch verschiedene invasive Eingriffe durch ärztliche Einwirkung entstehen. Die Destruktion der Bandscheibe erfolgt dann nach Expression proteolytischer Enzyme durch die Erreger (Esendagli-Yilmaz & Uluoglu, 2015). Nach Ausbreitung über die Bandscheibe oder initial aufgrund der beschriebenen Gefäßversorgung, wird die benachbarte Subchondralschicht infiziert. Eine Abszessbildung kann erfolgen, wenn sich der Erreger in die umgebenden Weichteile oder den Spinalkanal ausbreitet. Die dorsalen Wirbelstrukturen sind selten betroffen (Bornemann *et al.*, 2015).

1.4.2 Spezifische Spondylodiszitis

Grundsätzlich verläuft die hämatogene Ausbreitung des *Mycobacterium tuberculosis* ähnlich wie bei der unspezifischen Spondylodiszitis (Heyde *et al.*, 2017). In 5 – 10 % der Fälle sind jedoch posteriore Wirbelelemente befallen (Trecarichi *et al.*, 2012). Die Infektion folgt oft den longitudinalen Ligamenten. Das *Mycobacterium tuberculosis* setzt keine proteolytischen Enzyme frei. Daher kommt es häufig zu multisegmentalen Ausbreitungen in Form einer klassischen Spondylitis. Der Befall der Bandscheibe findet sich bei Kindern und Jugendlichen, tritt aber bei Erwachsenen erst später oder auch gar nicht auf (Garg & Somvanshi, 2011; Thurnher *et al.*, 2016; Trecarichi *et al.*, 2012).

Bei der Brucellose erfolgt die Infektion zumeist oral bei Verzehr nicht pasteurisierter Milch oder rohen Fleischs. Nach hämatogener Streuung kommt es erst zur Bildung von Granulomen und später von anterioren Osteophyten. Auch hier erfolgt der Befall der Bandscheibe erst in einem fortgeschrittenen Stadium der Erkrankung (Esendagli-Yilmaz & Uluoglu, 2015; Heyde *et al.*, 2017).

1.5 Prädisponierende Faktoren / Risikofaktoren

Für das Auftreten einer Spondylodiszitis gibt es eine Reihe von Risikofaktoren. In der Literatur gehäuft beschriebene Risikofaktoren sind immunsupprimierende Nebenerkrankungen. Der signifikanteste prädisponierende Faktor ist jedoch das Alter. So sind über 75 % der erkrankten Patienten über 50 Jahre alt (Sur *et al.*, 2015). Folgende Erkrankungen sind Risikofaktoren, die mit einem erhöhten Risiko an einer Spondylodiszitis zu erkranken einhergehen: Diabetes mellitus (15 %), Immunsuppression und systemische Infektionen (jeweils 13 %), maligne Tumorerkrankungen (11 %) und Wirbelsäulenverletzungen oder degenerative Wirbelsäulenerkrankungen (Butler *et al.*, 2006; Frangen *et al.*, 2006; Hadjipavlou *et al.*, 2000). Auch Multimorbidität scheint eine große Rolle zu spielen. In einer retrospektiven Studie einer Klinik hatten über 70 % der Patienten mehr als einen Risikofaktor (Sur *et al.*, 2015). In einer anderen retrospektiven Analyse von 78 Patienten wurden 60 % der Patienten als multimorbide eingestuft und hatten durchschnittlich 4,8 Nebendiagnosen (Fragen *et al.*, 2006). Neben den vielen nicht beeinflussbaren Risikofaktoren wie Alter und Nebenerkrankungen gibt es bezogen auf Operationen einige beeinflussbare Risikofaktoren. Es konnte gezeigt werden, dass die Anzahl an Wirbelsäulen-Operationen, die OP-Dauer und die Höhe des Blutverlusts mit einem erhöhten Risiko für eine Spondylodiszitis verbunden ist (Cooper *et al.*, 2016; Lener *et al.*, 2018).

1.6 Läsionslokalisation

Die Angaben bezüglich der Lokalisation der Spondylodiszitis sind in der Literatur relativ gleichmäßig verteilt. Am häufigsten ist die Lendenwirbelsäule (LWS) betroffen. Der Anteil liegt

zwischen 56 – 65 %. Die Brustwirbelsäule (BWS) ist bei 17 – 35 % der Patienten befallen und die Halswirbelsäule (HWS) bei 8 – 18 % (Butler *et al.*, 2006; Frangen *et al.*, 2006; Nolla *et al.*, 2002; Shiban *et al.*, 2014). Bei etwa 5 % der Patienten wurden mehrere nicht zusammenhängende Läsionen gefunden (Shiban *et al.*, 2014).

Interessanterweise ist bei der spezifischen Spondylodiszitis die thorakale Wirbelsäule signifikant häufiger betroffen. Ursächlich könnte eine Erregerausbreitung über das lymphatische System bei Lungentuberkulose sein (Colmenero *et al.*, 1997).

1.7 Diagnostische Möglichkeiten

1.7.1 Klinischer Befund / Verlauf

Zu Beginn, des in der Regel untypischen klinischen Verlaufs, stehen unspezifische Rückenschmerzen im Vordergrund. Initial sind die Schmerzen noch belastungs- bzw. bewegungsabhängig und begrenzen sich auf die Höhe des betroffenen Segments (Müller *et al.*, 2004). Im weiteren Verlauf verstärkt sich die Intensität und es kommt auch zu Ruheschmerzen. Zudem lassen sich die Schmerzen nicht mehr einem eindeutigen Segment der Wirbelsäule zuordnen. Weiterhin kann es zu einem allgemeinen Krankheitsempfinden mit unspezifischen Symptomen wie Fieberschüben, Schüttelfrost und Gewichtsverlust kommen (Müller *et al.*, 2004).

Befällt die Spondylodiszitis die Halswirbelsäule, kann es zu einer Dysphagie mit oder ohne Schmerzen kommen (Bogert *et al.*, 2017). Eine sichtbare Kyphosierung im betroffenen Segment ist selten und kann im unbehandelten Spätstadium vorkommen oder den charakteristischen Gibbus einer spezifischen Spondylodiszitis darstellen (Bogert *et al.*, 2017).

Die häufigsten genannten Beschwerden sind Rückenschmerzen (91 – 98 %), Fieber (61 – 77 %) und radikuläre Symptomatik (54 – 64 %) (D'Agostino *et al.*, 2010; Hopkinson *et al.*, 2001; Kapeller *et al.*, 1997).

In Studien zeigte sich, dass sich weniger als die Hälfte der Betroffenen innerhalb der ersten zwei Wochen nach Beginn der ersten Symptome bei einem Arzt vorstellen (Butler *et al.*, 2006; Hopkinson *et al.*, 2001). Doch nur bei etwa einem Viertel der Patienten, das sich beim Arzt vorstellte, wurde eine Spondylodiszitis als Differentialdiagnose in Betracht gezogen (McHenry *et al.*, 2002).

Neurologische Ausfallerscheinungen treten meist erst im fortgeschrittenen Stadium auf. Ein erhöhtes Risiko dafür besteht für Patienten mit Diabetes mellitus, rheumatoider Arthritis oder langjähriger Steroideinnahme (Eismont *et al.*, 1983).

Bedingt durch die geringe Inzidenz, die unspezifische Symptomatik und das späte Aufsuchen eines Arztes, dauerte es von Beginn der ersten Symptomatik bis zur endgültigen Diagnose im Median 30 – 54 Tage (D'Agostino *et al.*, 2010; McHenry *et al.*, 2002).

1.7.2 Bildgebende Diagnostik

1.7.2.1 Magnetresonanztomographie (MRT)

Die bildgebenden Verfahren zur Diagnostik der Spondylodiszitis wurden erstmals 1985 verglichen. Dabei stellte man fest, dass die Spondylodiszitis magnetresonanztomographisch mit hoher Sensitivität (96 %) und Spezifität (92 %) in T2- und T1-Sequenz nachweisbar ist (Modic *et al.*, 1985).

Als MR-tomographische Zeichen einer Spondylodiszitis gelten eine Höhenminderung des Bandscheibenfachs, eine Hyperintensität der Bandscheibe in T2-Sequenz oder der angrenzenden Wirbelkörper in T2- oder STIR-Sequenzen, eine Hypointensität der Bandscheibe oder der angrenzenden Wirbelkörper in der T1-Sequenz, Arrosionen der Wirbelkörperendplatten, Kontrastmittelenhancement der Bandscheibe, Zeichen paravertebraler oder epiduraler Entzündung und das Verschwinden der *Nucleus-pulposus*-Ausparung auf T2-gewichteten Bildern (Yilmaz, 2011).

Eine systematische Untersuchung der verschiedenen Zeichen an histologisch oder mikrobiologisch gesicherten spinalen Infektionen ergab große Unterschiede bezüglich der Sensitivität der verschiedenen MRT-Zeichen für die Diagnosestellung der Spondylodiszitis (Ledermann *et al.*, 2003). Sensitivität beschreibt die Trefferquote, d.h. bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Tests tatsächlich erkannt wird.

Die höchste Sensitivität zeigten Zeichen paravertebraler oder epiduraler Entzündung (97,7 %) sowie Kontrastmittelenhancement der Bandscheibe und Signalalterationen der Wirbelkörper mit je etwa 96 %. Hoch sensitiv ist auch eine Hyperintensität der Bandscheibe (93,2 %), das Verschwinden der *Nucleus-pulposus*-Ausparung (83 %) und Arrosionen der Wirbelkörperendplatten (77 %). Schwach sensitiv zeigte sich die Höhenminderung des Bandscheibenfachs (52,3 %). Die geringste Sensitivität wies die Hypointensität der Bandscheibe in T1-Sequenz mit nur 29,5 % auf (Ledermann *et al.*, 2003).

1.7.2.2 Röntgen

Die Sensitivität und Spezifität der Röntgenuntersuchung ist gering. Sie ist aber insofern von Bedeutung, da die Röntgenaufnahme in der Regel die erste Bildgebung eines Patienten mit Spondylodiszitis darstellt. Erste möglicherweise sichtbare Zeichen für eine Spondylodiszitis im Röntgenbild sind Arrosionen der Wirbelkörperendplatten sowie eine Höhenminderung des

Bandscheibenfachs. Die Bildung eines Abszesses kann sich im fortgeschrittenen Stadium zervikal als Verbreiterung des prävertebralen Weichteilschattens und lumbal als paravertebrale Masse präsentieren (Yilmaz, 2011).

Zu bedenken ist, dass ein unauffälliger Röntgenbefund keineswegs eine Spondylodiszitis ausschließt. Häufig führen andere Auffälligkeiten wie degenerative Veränderungen, zu einer MRT und letztlich zum zufälligen Entdecken einer Spondylodiszitis (Yilmaz, 2011).

1.7.2.3 Computertomographie (CT)

Auch die CT hat in der Initialdiagnostik nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Arrosionen der Wirbelkörperendplatten können im fortgeschrittenen Stadium erkennbar sein. Neben Sklerosierungen der angrenzenden Spongiosa findet man zudem paravertebrale und epidurale Gaseinschlüsse, welche ein Hinweis auf eine Abszedierung sein können (Yilmaz, 2011).

Die Mehrschicht-CT erreichte in einer Studie bei der Kontrastmittelgestützten Untersuchung eine Sensitivität von 83 % gegenüber 75 % bei nativen Untersuchungen. Insgesamt zeigte die CT-Untersuchung also auf eine Sensitivität von 79 % (Rausch *et al.*, 2017).

Allerdings kann die CT bei Patienten eingesetzt werden, für die keine MRT infrage kommt, beispielsweise wegen eines Herzschrittmachers oder ausgeprägter Platzangst. Zudem ist die Verfügbarkeit eines CT-Gerätes deutlich höher und die Untersuchungszeit kürzer (Heller *et al.*, 2017).

1.7.2.4 Mehrphasenskelettszintigraphie

Eine Unterscheidung zwischen einer Infektion des Knochens und einer aktivierten Osteochondrose ist mittels einer Skelettszintigraphie nicht möglich. Ein unauffälliger Befund im Skelettszintigramm schließt allerdings einen ossären Entzündungsprozess mit hoher diagnostischer Genauigkeit aus (Sobottke *et al.*, 2008). Sie gehört nicht zu den diagnostischen Mitteln der ersten Wahl (Schmitz *et al.*, 2001).

1.7.2.5 Positronenemissionstomographie mit Fluor-18-Fluorodeoxyglucose (F-18-FDG-PET)

Die F-18-FDG-PET gewinnt in der Diagnostik der Spondylodiszitis an Bedeutung. F-18-FDG reichert sich physiologisch nicht im Knochenmark und der Wirbelsäule an: infektiöse Prozesse werden als „hot spot“ dargestellt. Der erhöhte Glucosestoffwechsel von Entzündungszellen bedingt das Ausmaß der Aufnahme von F-18-FDG (Sobottke *et al.*, 2008).

Vorteile der F-18-FDG-PET sind die geringe Strahlenexposition (3,7 – 7,4 mSv) und eine schnelle Bildgebung (Schmitz *et al.*, 2001). Degenerative Veränderungen der Wirbelkörperendplatten lassen sich, im Gegensatz zur MRT, sehr gut von einer beginnenden

Spondylodiszitis unterscheiden. Allerdings ist die Spezifität bezüglich der Unterscheidung von malignen Prozessen nicht sehr hoch (Schmitz *et al.*, 2001; Stumpe *et al.*, 2002).

1.7.2.6 CT-gesteuerte perkutane Nadelbiopsie zum Erregernachweis

Um eine gezielte Antibiotikatherapie durchzuführen, ist es von Bedeutung den Erreger nachzuweisen. Dieser Nachweis kann per CT-gesteuerter perkutaner Nadelbiopsie und anschließender mikrobieller Diagnostik erreicht werden. Wichtig ist hierbei, dass die Biopsie vor einer kalkulierten Antibiotikatherapie erfolgt. Dies ist im klinischen Alltag aber häufig nicht gegeben. Laut Studien ist der Erregernachweis mittels CT-gesteuerter perkutaner Nadelbiopsie in 30 – 91 % der Fälle erfolgreich (Chew *et al.*, 2001; Enoch *et al.*, 2008; Sehn *et al.*, 2012). Ein Vorteil der perkutanen Nadelbiopsie ist, dass in der gleichen Sitzung eine Drainage zur Abszessentlastung platziert werden kann (Sobottke *et al.*, 2008).

1.7.3 Mikrobielle Diagnostik

Der Nachweis des Erregers ist für die gezielte Antibiotikatherapie essenziell. Mit Blutkulturen ist es oft möglich, einfach und kostengünstig einen Erreger nachzuweisen, wenn noch keine Antibiotikatherapie begonnen wurde. Entnommen werden sollten mindestens zwei bis drei Proben, die jeweils aerob und anaerob kultiviert werden. Ein Keimnachweis ist so häufig auch bei nicht-septischen und fieberfreien Patienten möglich. Laut Literatur gelingt ein Keimnachweis bei bis zu 70 % der nicht antibiotisch vorbehandelten Patienten (Nolla *et al.*, 2002; Sobottke *et al.*, 2008).

Eine weitere Art des Keimnachweises ist die intraoperative Entnahme von Proben. Die Nachweisrate liegt mit 75 % am höchsten (Nolla *et al.*, 2002).

1.7.4 Labordiagnostik

Im akuten Stadium der Spondylodiszitis können sich die Entzündungswerte C-reaktives Protein (CRP) und Leukozyten erhöht zeigen. Dabei fällt jedoch keine spezifische Konstellation auf. Im chronischen Verlauf können sich auch nur sehr geringe Abweichungen von der Norm zeigen (Müller *et al.*, 2004).

Es gibt noch weitere Parameter, die auf ein entzündliches Geschehen hinweisen können. In Studien zeigte sich, dass ein erhöhter CRP-Spiegel und eine beschleunigte Blutsenkung anderen Entzündungsparametern wie zum Beispiel dem Procalcitonin oder der Leukozytenzahl zur Diagnostik einer Spondylodiszitis überlegen sind (Cheung *et al.*, 2012; Gouliouris *et al.*, 2010; Maus *et al.*, 2009). Das CRP reagiert sensibel auf bakterielle Infektionen und eignet sich gut, um das Ansprechen auf die Behandlung zu überprüfen (Lener *et al.*, 2018). Hervorzuheben ist, dass das CRP aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes gut geeignet ist, um eine Infektion auszuschließen (Meyer *et al.*, 1995). Im Vergleich

zu anderen Akute-Phase-Proteinen wie Fibrinogen, Haptoglobin, Caeruloplasmin u.a., welche nur um das etwa Zwei- bis Dreifache des Ausgangswertes steigen, kann das CRP auf eine bis zu 1000-fache Konzentration gesteigert sein. Das CRP eignet sich sehr gut zur Diagnose, Therapie- und Verlaufskontrolle, da ein erhöhter Spiegel fast immer mit pathologischen Veränderungen einhergeht (Meyer *et al.*, 1995). So konnte auch ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen einer Verbesserung oder Verschlechterung des klinischen Zustandes und eines sinkenden bzw. steigenden CRP-Wertes hergestellt werden (Kim *et al.*, 2010).

Weitere auffällige Laborbefunde sind eine Anämie, in ca. 70 % der Fälle. Ein erhöhter Wert der Alkalischen Phosphatase ist bei etwa 50 % der Spondylodiszitis-Patienten nachzuweisen (Gouliouris *et al.*, 2010).

1.8 Therapiemöglichkeiten

Bei zunehmender Inzidenz und noch immer nicht geringer Mortalität stellt die Therapie der Spondylodiszitis eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Das liegt unter anderem an den häufig immunsupprimierten und hochbetagten Patienten, als auch an der zum Teil späten Diagnosestellung. Aufgrund der oft multimorbiden Patienten und da die Literatur keine eindeutige Behandlungsleitlinie vorgibt, sind individuelle Therapieentscheidungen von Bedeutung. Die meisten Patienten werden aktuell konservativ behandelt, doch auch operativ können gute Behandlungsergebnisse erreicht werden (Bogert *et al.*, 2017).

1.8.1 Konservative Therapiemöglichkeiten

Die mechanische Sanierung des Infektionsherdes fällt beim konservativen Vorgehen als Behandlungsziel weg. Einen großen Stellenwert erhält daher die Stabilisierung durch suffiziente Ruhigstellung, um eine Deformität zu vermeiden. Dies gelingt durch eine adäquate Orthese. Dabei sollen die ventralen, infizierten Areale der Wirbelsäule entlastet werden, und der Druck nach dorsal verschoben werden (Bogert *et al.*, 2017).

Problematisch ist jedoch, dass die eher unkomfortabel zu tragende Orthese dabei über Wochen konsequent getragen werden muss, was zu mangelnder Compliance bei einigen Patienten führt. Eine schmerzabhängige Bettruhe zu Beginn der Behandlung erscheint sinnvoll. Auf eine mehrwöchige Bettruhe sollte hingegen verzichtet werden (Bogert *et al.*, 2017).

Einheitliche Vorgaben bezüglich der Tragedauer gibt es nicht. Eine Studie zeigte bei insgesamt 12 Wochen Ruhigstellung durch Gipskorsette und Rumpfmieder Erfolgsraten von bis zu 90 % (Ascione *et al.*, 2017).

Eine andere Arbeitsgruppe konnte wiederum zeigen, dass 25 – 55 % der erst konservativ behandelten Patienten im weiteren Verlauf operiert werden mussten. Gründe dafür waren Komplikationen und/oder ein Nichtansprechen der konservativen Therapie (Rutges *et al.*, 2016).

Die antibiotische Therapie ist von großer Bedeutung und sollte so früh wie möglich begonnen werden. Wichtig ist aber, dass noch vor Beginn der Antibiose versucht wird, den verursachenden Erreger zu bestimmen. Je nach klinischem Zustand sollte dann empirisch, unter Abdeckung der häufigsten Keime, eine antimikrobielle Therapie begonnen werden oder auf die Ergebnisse der mikrobiologischen Untersuchung gewartet werden. Hierbei muss also zwischen einem möglichst frühen Therapiebeginn und einem eventuell nötigen Wechsel des Antibiotikums abgewogen werden (Bogert *et al.*, 2017).

Zu Beginn der Behandlung erfolgt für gewöhnlich eine parenterale Applikation der Antibiose, um die biologische Verfügbarkeit zu erhöhen und um eine genaue Dosissteuerung zu ermöglichen. Die dafür vorgesehene Zeitspanne, bevor auf eine orale Applikation umgestellt wird, wird in der Literatur zwischen 2,7 und 6 Wochen angegeben. Es scheint sinnvoll zu sein, die Dauer der intravenösen Antibiotikatherapie individuell an den klinischen und laborchemischen Zustand der Patienten anzupassen (Ascione *et al.*, 2017; Babouee Flury *et al.*, 2014; Bogert *et al.*, 2017; Pola *et al.*, 2017; Tsai *et al.*, 2017).

Für die Gesamtdauer der antibiotischen Therapie wurde in Studien gezeigt, dass eine Reduktion der Dauer von 12 Wochen auf mindestens 6 Wochen keine Verschlechterung des Therapieerfolges nach sich zieht (Bernard *et al.*, 2015; Rutges *et al.*, 2016). Ausnahmen gelten hierbei für Infektionen mit seltenen Erregern wie bei der spezifischen Spondylodiszitis (Bogert *et al.*, 2017).

Bei der Wahl der empirischen Antibiose zur Behandlung der unspezifischen Spondylodiszitis sollte die individuelle klinische und anamnestische Situation sowie die lokale Erregerlage beachtet werden (Bogert *et al.*, 2017). An der Klinik, an der diese Arbeit verfasst wurde, wird in der Regel Unacid (Ampicillin und Sulbactam) als kalkulierte antibiotische Therapie verwendet.

Für die Behandlung der tuberkulösen Spondylodiszitis wird eine Drei- bzw. Vierfachtherapie mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und/oder Ethambutol über 6 – 24 Monate empfohlen (Linhardt *et al.*, 2011).

1.8.2 Operative Therapiemöglichkeiten

Bei besonderen Symptomen und in Abhängigkeit des bildgebenden Befundes kann eine Indikation zur notfallmäßigen Operation bestehen. Dazu zählen neurologische Defizite

(insbesondere Blasen- und Mastdarmstörungen), eine epidurale Empyembildung sowie eine ausgedehnte perivertebrale Abszedierung mit septischem Krankheitsbild. Abgesehen davon gibt es absolute OP-Indikationen beispielsweise bei ausgeprägter Instabilität mit knöcherner Destruktion oder bei Kyphosierung der betroffenen Segmente. Schmerzen und eine geringgradige Destruktion oder Deformität gelten als relative OP-Indikation (Bogert *et al.*, 2017).

Wie bereits oben aufgeführt, wird die Therapie der Spondylodiszitis krankenhaushabhängig unterschiedlich gehandhabt. Die Klinik, an der diese Arbeit verfasst wurde, verfolgt ein Konzept der strikten operativen Versorgung von Spondylodiszitiden mit dem Ziel der Ruhigstellung der Entzündung und frühen Mobilisierung der Patienten.

Die Ziele einer Operation sind das Entfernen von entzündlichem Gewebe, Gewinnung von Proben für die Diagnostik, die Verbesserung bzw. Vermeidung von neurologischen Defiziten durch Dekompression sowie eine adäquate Stabilisierung und damit Ruhigstellung der Entzündung (Sobottke *et al.*, 2008).

Lange Zeit war unklar, ob Implantate in ein entzündliches Geschehen der Wirbelsäule eingebracht werden dürfen. Heute ist man überzeugt, dass Implantate Alternativen, wie dem Einbringen von Knochenmaterial, überlegen sind. Auch scheint die Rate an Reinfektionen nicht gesteigert zu sein. Des Weiteren wird durch die erhöhte Primärstabilität eine gute Heilungsrate erzielt (Rayes *et al.*, 2010).

Als Operationsmethoden finden rein dorsale Instrumentierungen mit und ohne Dekompression und Bandscheibenfachausträumung, rein ventrale Zugänge (an der HWS) und kombinierte 360°-Spondylodesen Anwendung. Der Zugang kann offen oder perkutan gewählt werden. Bestimmt wird die operative Strategie in Abhängigkeit von der Lokalisation der Infektion, dem Ausmaß der knöchernen Destruktion, der intraspinalen Beteiligung, des klinischen Zustands und den Komorbiditäten des Patienten (Bogert *et al.*, 2017).

Eine interkorporelle Fusion kann durch Cages, häufig aus Titan, oder durch körpereigenen Knochen erfolgen (Linhardt *et al.*, 2011).

Vorteile der operativen Therapie sind ein sicheres und zügiges Beseitigen des Infektionsgeschehens, eine frühe postoperative Mobilisierung und dadurch eine Verkürzung des Krankenhausaufenthaltes sowie eine Schmerzreduktion (Klößner *et al.*, 2001; Linhardt *et al.*, 2011; Sobottke *et al.*, 2008).

1.9 Prognose

Die Mortalität der Spondylodiszitis liegt zwischen 2 – 9 % (Aagaard *et al.*, 2016; Frangen *et al.*, 2006; Woertgen *et al.*, 2006; Zarghooni *et al.*, 2012).

Destruktionen und degenerative Begleiterscheinungen nach abgeklungener Entzündung führen sowohl nach operativer als auch nach konservativer Therapie zu Restbeschwerden (Sobottke *et al.*, 2008). In einer retrospektiven Studie wurde mittels Fragebogen ermittelt, dass bei 30 % der operierten Patienten motorische Defizite und bei 90 % Hypästhesien fortbestanden (Woertgen *et al.*, 2006). Weiterhin zeigte die Studie, dass die Lebensqualität der Patienten mit Spondylodiszitis deutlich unter der der Normalbevölkerung lag. Die operierten Patienten wiesen eine signifikant bessere Patientenzufriedenheit auf und eine etwas bessere Lebensqualität als die konservativ behandelten Patienten (Woertgen *et al.*, 2006).

Eine Studie zur operativen Therapie der Spondylodiszitis zeigte bei 76 % der Patienten mit neurologischen Defiziten eine Besserung dieser nach 2,6 Jahren (Lerner *et al.*, 2005). In der gleichen Studie konnte gezeigt werden, dass bei drei Viertel der Patienten mit akutem Querschnitt die Gehfähigkeit wiederhergestellt werden konnte (Lerner *et al.*, 2005).

Der Vergleich von konservativer und operativer Therapie lässt sich aufgrund weniger prospektiver Studien schwer herstellen. So kommt eine systematische Übersichtsarbeit von 25 Studien mit über 2400 Patienten zu dem Schluss, dass ein operatives Vorgehen kein besseres Langzeit-Outcome vorzuweisen hat (Rutges *et al.*, 2016). Einschränkend geben die Autoren jedoch an, dass viele Patienten erst im Falle von Komplikationen im Rahmen des konservativen Vorgehens, bzw. im Falle eines Nichtansprechens der konservativen Therapie, operiert wurden (Rutges *et al.*, 2016).

Die Rezidivrate der Spondylodiszitis liegt etwas über 5 %. Eine Nachkontrolle der Laborwerte und eine klinische Kontrolluntersuchung ist daher von Bedeutung (Frangen *et al.*, 2006; Pola *et al.*, 2017; Sobottke *et al.*, 2008). Auch eine bildgebende Diagnostik kann sinnvoll sein. Allerdings kann in der MRT die knöcherne Heilungsreaktion schlecht eingeschätzt werden. Außerdem wird die Entzündungsreaktion tendenziell überschätzt (Sobottke *et al.*, 2008).

1.10 Zielsetzung der Arbeit

Die Inzidenz der Spondylodiszitis nahm in den letzten Jahren zu. Grund dafür sind verschiedene schon genannte Faktoren wie beispielsweise die höhere Lebenserwartung der Bevölkerung im Allgemeinen und ein längeres Überleben immunsupprimierter Patienten. Auch Multimorbidität, intravenöser Drogenkonsum und Migration aus Gebieten mit erhöhter Inzidenz

der spezifischen Spondylodiszitis sind von Bedeutung für die steigenden Fallzahlen der Spondylodiszitis.

Die Mortalität der Spondylodiszitis ist genauso hoch wie die einer adäquat behandelten Lungenembolie (Walther & Böttiger, 2002). Auch die Hospitalisationsdauer mit 30 – 57 Tagen ist vergleichsweise lang und mit entsprechenden Kosten verbunden (Zarghooni *et al.*, 2012). Darüber hinaus berichten viele Patienten, auch nach erfolgreicher Therapie, noch langfristig von Beeinträchtigungen durch Folgen des entzündlichen Geschehens.

Trotz der beschriebenen Punkte und der dementsprechenden klinischen Relevanz der Spondylodiszitis gibt es keine klaren Behandlungs- und Diagnoseempfehlungen. Das liegt daran, dass ein Großteil der Studien retrospektive Arbeiten sind und daher eine geringe Evidenz vorweisen (Rutges *et al.*, 2016).

Ein wichtiger Aspekt zur adäquaten Behandlung der Spondylodiszitis ist eine frühe Diagnosestellung. Die Dauer bis zur richtigen Diagnose wird mit 30 – 54 Tagen beschrieben, was ein vergleichsweise langer Zeitraum ist (D'Agostino *et al.*, 2010; McHenry *et al.*, 2002). Um möglichst früh eine adäquate Therapie zu beginnen, ist es von Bedeutung den ursächlichen Erreger nachzuweisen. Eine Möglichkeit hierfür ist die CT-gesteuerte perkutane Nadelbiopsie. Zusätzlich kann die Diagnose durch eine histopathologische Untersuchung des Biopsates gesichert werden (Heyer *et al.*, 2012). In der Literatur sind die Erfolgsquoten des Erregernachweises unterschiedlich hoch beschrieben. So ist die Rate bei nicht-antibiotisch vorbehandelten Patienten deutlich höher (60 %) als bei Patienten, bei denen schon eine antibiotische Therapie begonnen wurde (23 %) (de Lucas *et al.*, 2009). Andere Studie dagegen können nur eine Erfolgsquote von 30,4 – 36,0 % vorweisen (Enoch *et al.*, 2008; Sehn & Gilula, 2012).

Zielsetzung dieser Arbeit soll sein, anhand eines großen Kollektivs an Patienten mit Spondylodiszitis über einen Zeitraum von 4 Jahren, Erkenntnisse über den sinnvollen Einsatz von CT-gesteuerten Nadelbiopsien zum Erregernachweis zu gewinnen. Mit einer effizienteren Diagnostik könnte die Therapie früher in die Wege geleitet werden. Das wiederum könnte die Krankheitsdauer und Krankenhausverweildauer reduzieren und damit die durch die Krankheit entstehenden Kosten reduzieren.

2 Material und Methoden

Im Rahmen der retrospektiven Analyse für die vorliegende Doktorarbeit wurden die klinischen Daten von allen Patienten erhoben, die zwischen Januar 2014 und Dezember 2017 in der Neurochirurgischen Klinik der Technischen Universität München am Klinikum rechts der Isar (Direktor: Univ.-Prof. Dr. B. Meyer) aufgrund einer Spondylodiszitis und/oder eines epiduralen Empyems operiert wurden.

Es wurden alle Patienten mit folgenden Diagnosen eingeschlossen: Spondylodiszitis, Spondylitis, Diszitis, epidurales Empyem. Dabei wurden 239 Patienten gefunden, die operativ versorgt wurden. Es wurden die betreffenden Patientenakten, Arztbriefe, OP-Berichte, Mikrobiologie-, Histologie- und Laborberichte analysiert.

Die verschiedenen Dokumente wurden auf folgende Kriterien hin untersucht: Alter, Geschlecht, Krankenhausaufenthaltsdauer, Risikofaktoren und Begleiterkrankungen, mögliche Ursachen der Spondylodiszitis, Erreger, Läsionslokalisation und Ausdehnung der Entzündung, Entnahme von Blutkulturen, Diagnosesicherung, Apparative Diagnostik, Liquorpunktionen, Durchführung einer CT-gesteuerten Biopsien, CRP- und Leukozytenwerte bei Aufnahme, 3 – 4 Tage postoperativ und bei Entlassung, CRP-Werte bei Blutkulturentnahme und bei Durchführung einer CT-gesteuerten Biopsie, Beginn der antibiotischen Therapie, Mortalität, Schmerzen, Auftreten intraspinaler Abszesse, neurologische Defizite. Darüber hinaus wurde erfasst, welcher Keim nach mikrobiologischer Kultivierung einer Blutkultur oder eines Biopsates nachgewiesen werden konnte.

Mithilfe des Programms *Microsoft Excel* (Version 2005; Microsoft Corporation; Redmond, Washington, USA) wurden die Daten ausgewertet und Tabellen und Grafiken erstellt.

Bei Erfassung von Häufigkeiten wurden deskriptive Verfahren wie Mittelwert und Standardabweichung verwendet.

Zur Überprüfung linearer Zusammenhänge zweier Variablen wurde die Korrelation nach Pearson verwendet. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson diente dabei als Maßzahl für die Stärke der Korrelation. Um Mittelwertunterschiede festzustellen, wurde ein t-Test herangezogen.

Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test zufallskritisch auf signifikante Unterschiede überprüft. Wenn eine Variable < 5 war, wurde ein Fisher-Test herangezogen.

Für statistische Tests wurde $p < 0,05$ als signifikant betrachtet.

Die Literaturrecherche wurde mithilfe der Online-Datenbank *National Library of Medicine*, *National Center for Biotechnology Information* (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov>) durchgeführt.

3 Ergebnisse

3.1 Demographie

Von den 239 Patienten, die zwischen Januar 2014 und Dezember 2017 in der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar aufgrund einer Spondylodiszitis und/oder eines epiduralem Empyems operiert wurden, waren 154 Patienten (64,4 %) männlich und 85 (35,6 %) weiblich. Eine Darstellung der Geschlechtsverteilung in der untersuchten Kohorte zeigt Abbildung 1.

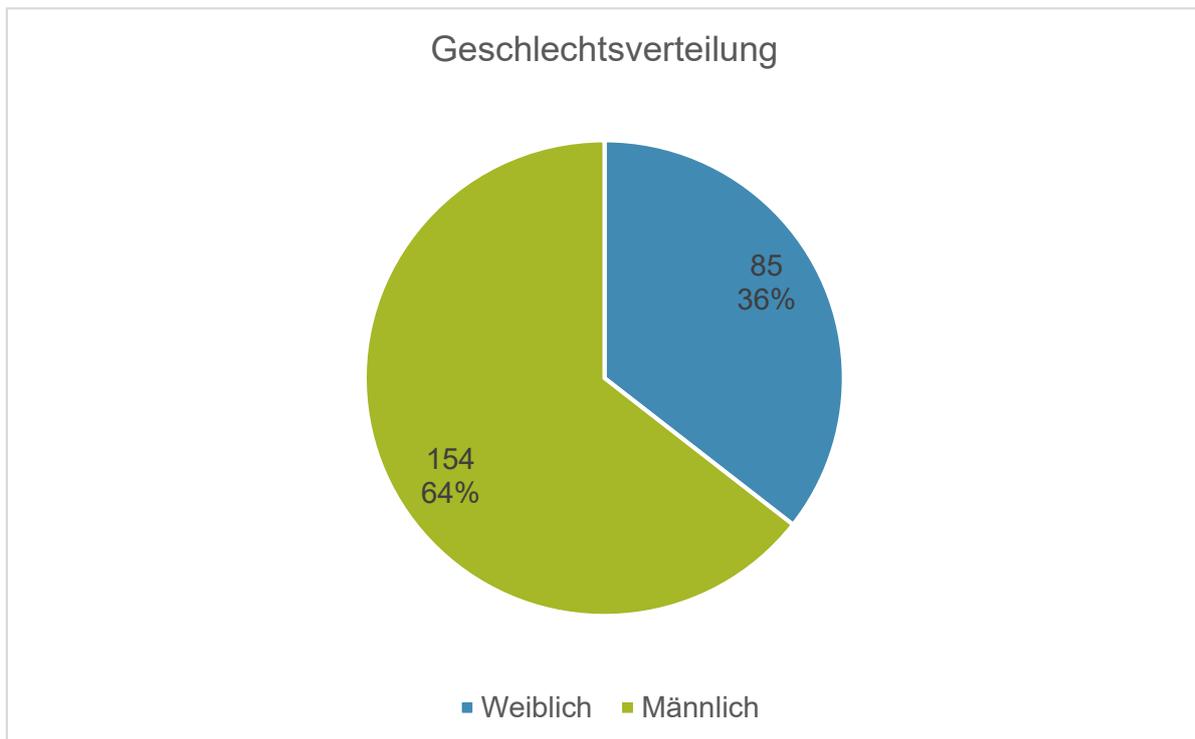


Abbildung 1 Geschlechtsverteilung

Das Durchschnittsalter lag bei 67,0 Jahren, bei einer Standardabweichung (STD) von 13,2 Jahren. Die Altersspanne erstreckte sich von 17 – 89 Jahren. Die stärkste vertretene Altersgruppe waren die 71 – 80-Jährigen mit 89 Patienten, nachfolgend die Altersgruppe zwischen 61 – 70 mit 60 Patienten, wie in Abbildung 2 zu sehen.

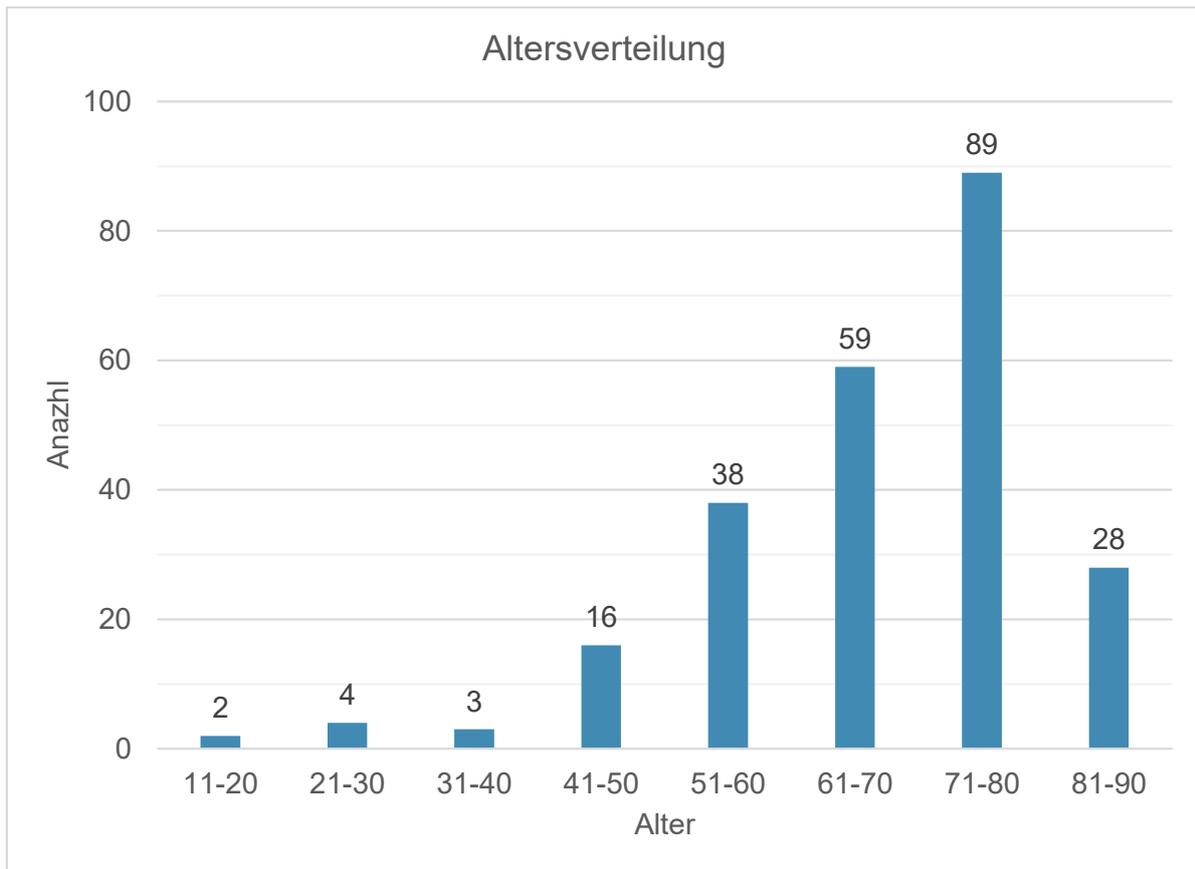


Abbildung 2 Altersverteilung

Das Durchschnittsalter der weiblichen (MW 67,9 Jahre; STD 12,0 Jahre) und männlichen Patienten (MW 66,4 Jahre; STD 13,9 Jahre) unterschied sich nur gering ($p = 0,19$). In jeder Altersgruppe waren Männer häufiger vertreten als Frauen (Abbildung 3). Es zeigte sich auch, dass die Altersgruppe der 71 – 80-Jährigen unabhängig vom Geschlecht die größte Gruppe darstellte. Die zweitgrößte Gruppe beider Geschlechter waren die 61 – 70-Jährigen.

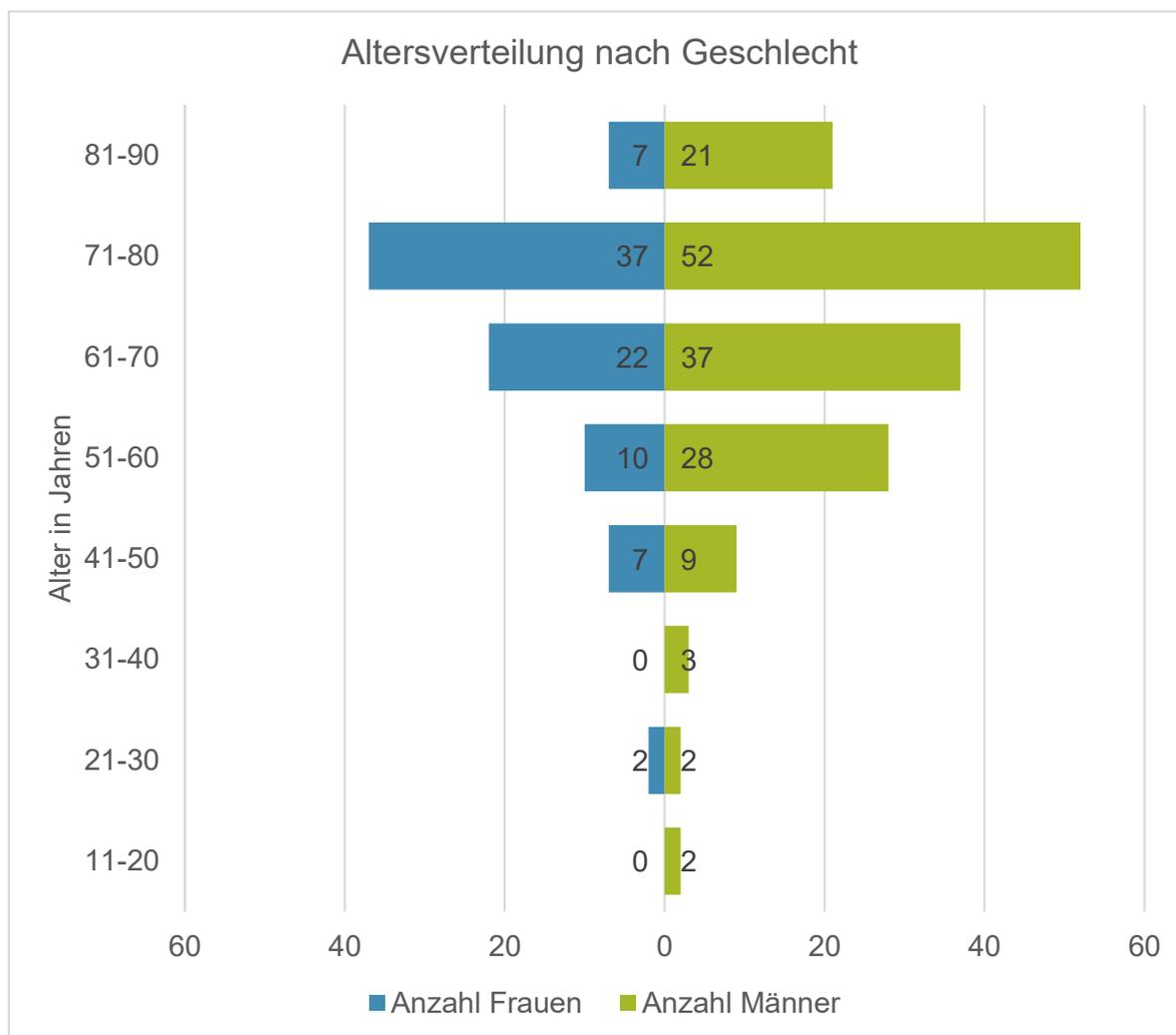


Abbildung 3 Altersverteilung nach Geschlecht

3.2 Hospitalisationsdauer

Die Patienten verbrachten durchschnittlich 30,5 Tage in stationärer Behandlung. Die Standardabweichung betrug 20,7 Tage. Berücksichtigt wurde hierbei der Zeitraum, während dem die Patienten in stationärer Behandlung in der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar behandelt wurden.

3.2.1 Hospitalisationsdauer junger und alter Patienten im Vergleich

25 Patienten waren 50 Jahre alt oder jünger. Sie hatten eine durchschnittliche Aufenthaltsdauer von 24,2 Tagen, bei einer Standardabweichung von 17,7.

214 Patienten waren über 50 Jahre alt, sie waren durchschnittlich 32,4 Tage in stationärer Behandlung (STD 21,4 Tage). Die unter 50-jährigen Patienten waren signifikant ($p = 0,02$) kürzer hospitalisiert als die über 50-Jährigen (Abbildung 4).

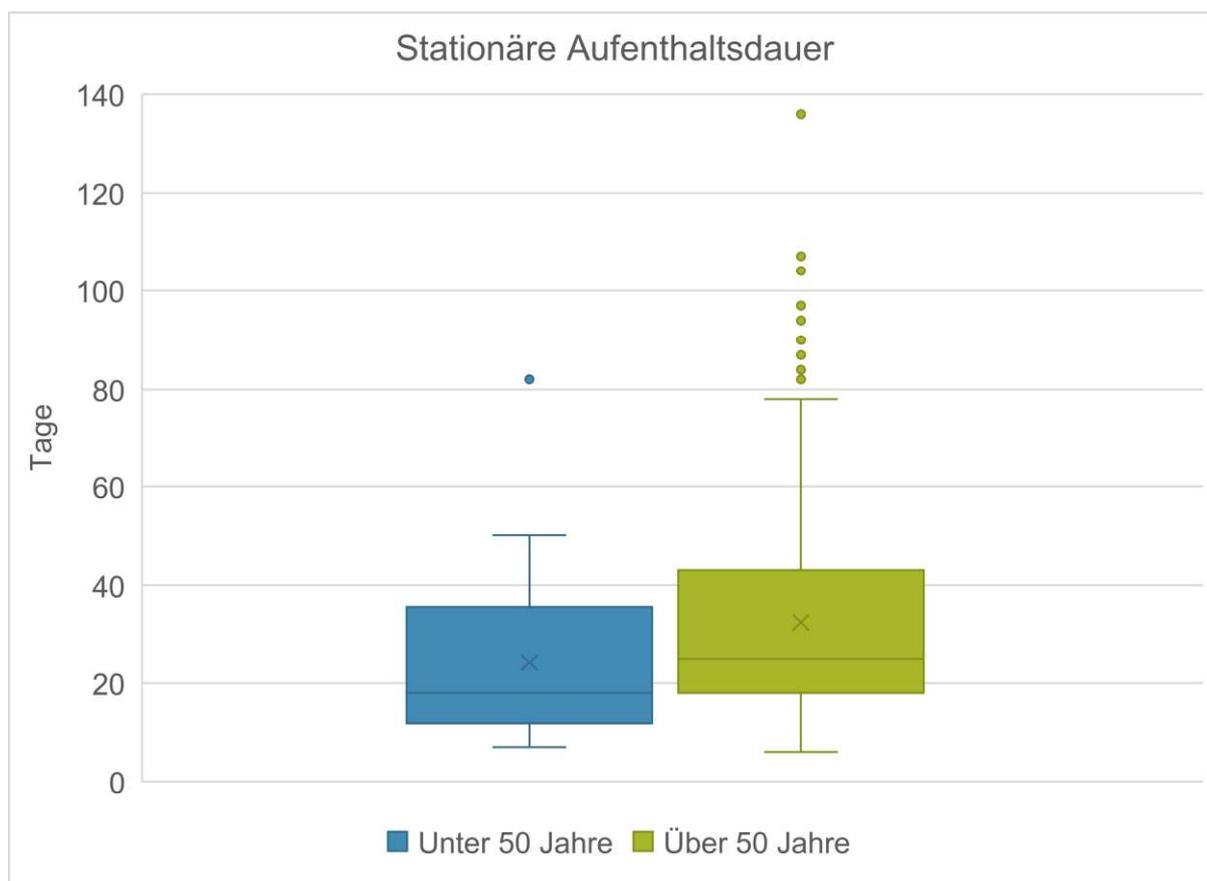


Abbildung 4 Vergleich der stationären Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit des Alters

3.3 Begleiterkrankungen und Risikofaktoren

Wie schon in der Einleitung erwähnt, spielen Begleiterkrankungen und Risikofaktoren eine große Rolle bei der Erkrankung der Spondylodiszitis. Auch im beobachteten Patientenkollektiv dieser Arbeit fanden sich bei einigen Patienten Komorbiditäten und Risikofaktoren (Tabelle 1), die das Auftreten einer Spondylodiszitis begünstigen.

Zu den kardiovaskulären Begleiterkrankungen wurde die koronare Herzkrankheit, eine arterielle Hypertonie, ein Aortenaneurysma, Herzklappenvitien und Herzrhythmusstörungen gezählt. Von kardiovaskulären Begleiterkrankungen betroffen waren 77 (32,2 %) Patienten. Eine maligne Tumorerkrankung bestand bei 59 (24,7 %) Patienten. Den degenerativen Wirbelsäulenerkrankungen zugeordnet wurden Osteoporose, Spinalkanalstenose, Spondylolisthese, Skoliose sowie Wirbelkörperfrakturen. An einer dieser Krankheiten litten 57 (23,8 %) Patienten. 56 (23,4 %) Patienten waren an Diabetes mellitus erkrankt. Eine Niereninsuffizienz war bei 44 (18,4 %) der Patienten diagnostiziert. Ein Risikofaktor für das Auftreten einer Spondylodiszitis sind Voroperationen oder Interventionen an der Wirbelsäule. Bei 38 Patienten (15,9 %) waren Eingriffe an der Wirbelsäule dokumentiert, die der Spondylodiszitis vorausgingen. An Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts litten 12 (5,0 %) Patienten. 10 (4,2 %) Patienten erhielten eine immunsupprimierende Kortisoltherapie und 7

(2,9 %) Patienten konsumierten intravenös Drogen. Lediglich bei 31 (13,0 %) Patienten konnten keine Komorbiditäten oder Risikofaktoren festgestellt werden.

Tabelle 1 Komorbiditäten und Risikofaktoren: Dargestellt sind sowohl die absoluten Zahlen an Patienten, bei denen die jeweilige Begleiterkrankung festgestellt wurde. Zusätzlich auch der

Komorbiditäten / Risikofaktoren	Anzahl der Patienten	relative Häufigkeit
Kardiovaskuläre Begleiterkrankung	77	32,2 %
Maligne Tumorerkrankung	59	24,7 %
Degenerative Wirbelsäulenerkrankung	57	23,8 %
Diabetes mellitus	56	23,4 %
Niereninsuffizienz	44	18,4 %
Operation oder Infiltration	36	15,1 %
GIT-Erkrankung	12	5,0 %
Kortisoltherapie	10	4,2 %
Intravenöser Drogenkonsum	7	2,9 %
Keine Komorbidität / Risikofaktor	52	21,8 %

entsprechende relative Anteil, bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv von 239 Personen

3.3.1 Multimorbidität

Wie aus der oben beschriebenen Verteilung der Begleiterkrankungen und Risikofaktoren hervorgeht, haben ca. 78,2 % der Patienten mindestens einen Risikofaktor bzw. eine Begleiterkrankung (Abbildung 5).

Eine Begleiterkrankung wurde bei 83 Patienten (36,7 %) festgestellt. 2 Nebenerkrankungen fanden sich bei 53 Patienten (22,2 %), 3 bei 38 (15,9 %) und 4 bei 11 (4,6 %) Patienten. Bei 2 Patienten (0,8 %) wurden 5 Begleiterkrankungen verzeichnet. Durchschnittlich konnten pro Patient 1,5 Nebenerkrankungen festgestellt werden.

Patienten, die 50 Jahre alt oder jünger waren, hatten im Schnitt 0,6 Nebenerkrankungen, während die über 50-Jährigen im Mittel 1,6 Begleiterkrankungen zeigten. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 3,0 \times 10^{-6}$).

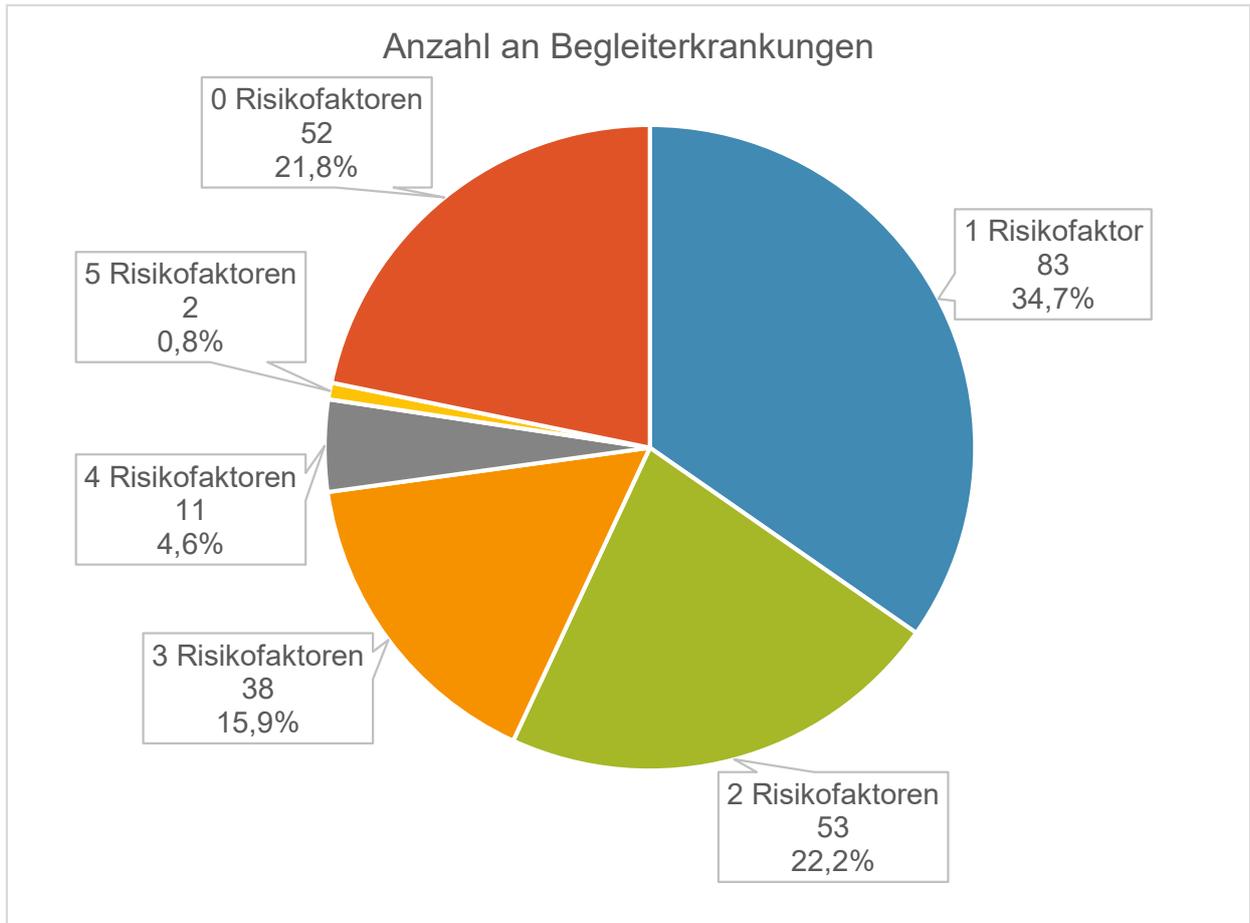


Abbildung 5 Anzahl an Begleiterkrankungen

3.4 Ätiologie der Spondylodiszitis

Der Infektfokus war in 141 Fällen (59,0 %) nicht eindeutig zu eruieren (Tabelle 2). Bei 98 Patienten (41,0 %) konnte ein Fokus festgestellt werden. Bei 27 dieser 98 Patienten scheint ein operativer Eingriff zum Auftreten der Spondylodiszitis geführt zu haben. Das entspricht 27,6 % der Fälle mit bekanntem Fokus. Eine Endokarditis ging in 13 Fällen (13,3 %) der Spondylodiszitis voraus. In ebenso vielen Fällen war eine Entzündung im Mund- Rachenraum ursächlich. In 12 Fällen (12,2 %) konnte ein Harnwegsinfekt als Fokus festgestellt werden. Bei 11 Patienten führte eine Entzündung der Haut zu einer Spondylodiszitis (11,2 %). Bei 9 Patienten trat die Spondylodiszitis als Folge einer Infiltration an der Wirbelsäule auf (9,2 %). Eine Portinfektion war bei 5 Patienten als Fokus identifiziert worden (5,1 %). Bei 8 Patienten konnte eine andere Infektionsquelle festgestellt werden: Bei 2 Patienten (2,0 %) war der Fokus eine ösophageale Fistel, die zur Infektion führte. Je in einem Fall (1,0 %) war eine Cholangitis, Cholezystitis, Pneumonie, ein infiziertes Aortenaneurysma, eine septische Arthritis und ein retropharyngealer Abszess der primäre Infektionsort.

Tabelle 2 Infektionsfokus: Angegeben sind sowohl die jeweiligen absoluten Zahlen als auch die relativen Anteile bezogen auf das gesamte Patientenkollektiv sowie die relativen Anteile an Fällen mit bekanntem Fokus.

Fokus	absolute Anzahl	relativer Anteil	Anteil an Fällen mit bekanntem Fokus
Voroperation	27	11,3 %	27,6 %
Endokarditis	13	5,4 %	13,3 %
Entzündung im Mundraum	13	5,4 %	13,3 %
Harnwegsinfekt	12	5,0 %	12,2 %
Entzündung der Haut	11	4,6 %	11,2 %
Infiltration der Wirbelsäule	9	3,8 %	9,2 %
Portinfektion	5	2,1 %	5,1 %
Ösophageale Fistel	2	0,8 %	2,0 %
Septische Arthritis	1	0,4 %	1,0 %
Retropharyngealer Abszess	1	0,4 %	1,0 %
Infiziertes Aortenaneurysma	1	0,4 %	1,0 %
Cholangitis	1	0,4 %	1,0 %
Cholezystitis	1	0,4 %	1,0 %
Pneumonie	1	0,4 %	1,0 %
Fokus nicht eruierbar	141	59,0 %	

3.5 Labordiagnostik

3.5.1 CRP-Werte im stationären Verlauf

Wie in Abbildung 6 zu sehen, lag der durchschnittliche CRP-Wert bei Aufnahme der Patienten bei 11,6 mg/dl, bei einer Standardabweichung von 10,8 mg/dl.

Bei 229 (95,8 %) von 239 Patienten lag ein CRP-Wert bei Aufnahme vor. 220 (96,1 %) dieser Patienten hatten erhöhte CRP-Werte (bei einem Grenzwert von 0,5 mg/dl).

Um Auffälligkeiten in der Labordiagnostik im Anschluss an die Operation nachzuweisen, wurden die Leukozyten- und CRP-Werte 3 – 4 Tage postoperativ erfasst. Einige Patienten

wurden mehrfach operiert. Um eine bessere Vergleichbarkeit zu ermöglichen, wurde nur auf die Laborwerte 3 – 4 Tage nach der ersten Operation eingegangen.

Mit einem CRP-Wert von durchschnittlich 12,3 mg/dl (STD 7,1 mg/dl) waren die Werte 3 – 4 Tage postoperativ im Mittel höher als bei Aufnahme (MW 11,6 mg/dl; STD 10,8 mg/dl). Die postoperativen Werte waren nicht statistisch signifikant erhöht ($p = 0,2$).

Bei Entlassung lagen die CRP-Werte von 193 (80,8 %) Patienten vor. Der Mittelwert bei Entlassung lag bei 5,0 mg/dl (STD 4,4 mg/dl). 185 Patienten (95,9 %) zeigten erhöhte CRP-Werte $> 0,5$ mg/dl. Allerdings verringerte sich der Anteil der Patienten mit Werten über 5,0 mg/dl von 62,7 % bei Aufnahme auf 36,7 %.

Der durchschnittliche CRP-Wert des gesamten Patientenkollektivs sank während des stationären Verlaufs von 11,6 mg/dl (STD 10,8 mg/dl) bei Aufnahme auf 5,0 mg/dl (STD 4,4 mg/dl) bei Entlassung. Diese Reduktion des CRP-Wertes war statistisch signifikant ($p = 5,9 \times 10^{-16}$) und entspricht einer Reduktion um 56,5 %.

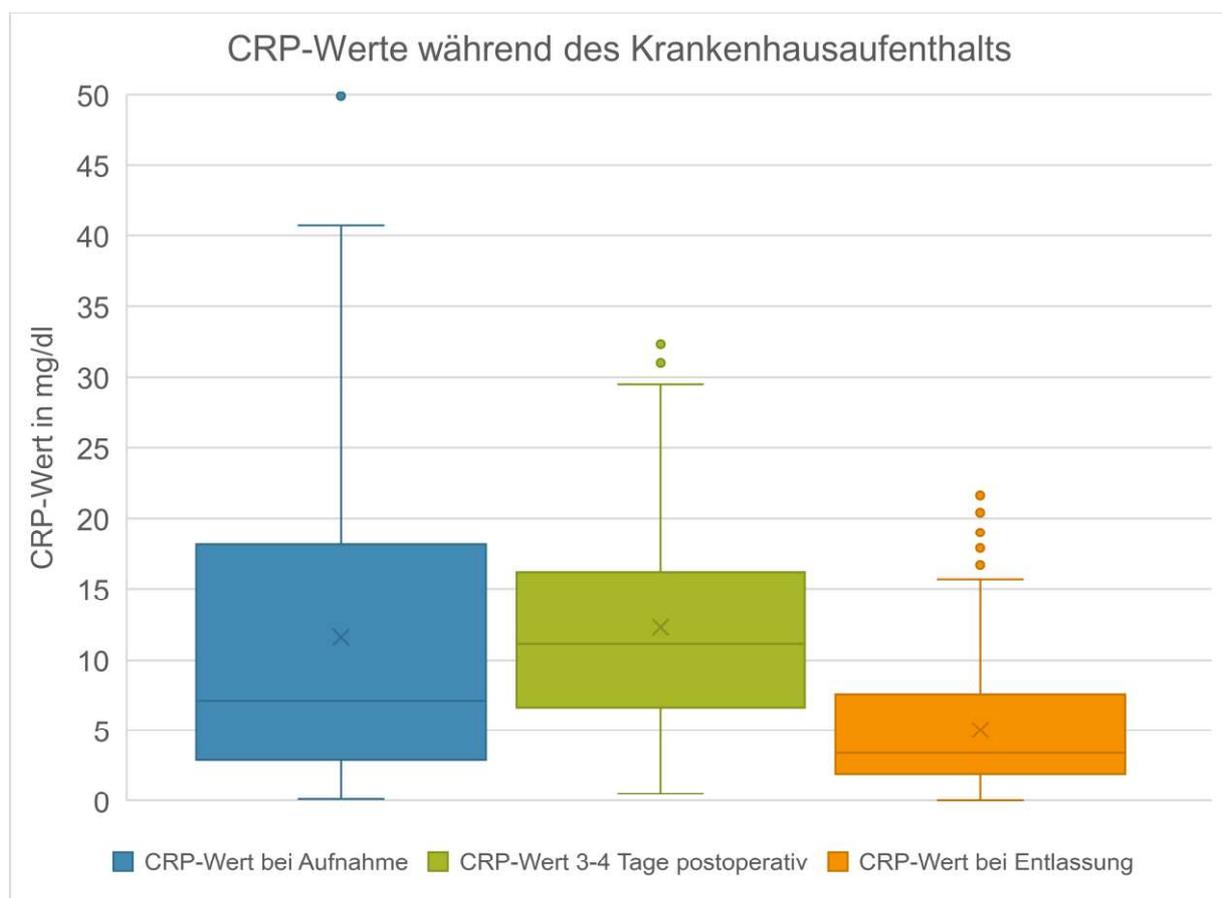


Abbildung 6 CRP-Werte während des stationären Verlaufs

3.5.2 Leukozytenwerte im stationären Verlauf

Bei 233 (97,5 %) von 239 Patienten konnte ein Leukozytenwert bei Aufnahme ermittelt werden. Die Leukozytenwerte bei Aufnahme lagen durchschnittlich bei $11,2 \times 10^9/l$ (STD $5,0 \times 10^9/l$). In

3 Fällen (1,3 %) lag eine Leukozytopenie mit Werten unter $4,0 \times 10^9/l$ vor, in 117 Fällen (50,2 %) konnte eine Leukozytose mit Werten über $10,0 \times 10^9/l$ festgestellt werden. Bei 113 Patienten (48,4 %) waren die Leukozyten im Normbereich (Abbildung 7).

Der Mittelwert der Leukozytenzahl lag 3 – 4 Tage postoperativ bei $9,6 \times 10^9/l$ (STD $4,1 \times 10^9/l$). Die Werte waren also im Vergleich zur Aufnahme etwas reduziert. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0001$).

Bei Entlassung lagen Leukozytenwerte von 211 (88,3 %) Patienten vor. Der durchschnittliche Leukozytenwert bei Entlassung lag bei $7,6 \times 10^9/l$ (STD $2,7 \times 10^9/l$). Bei 37 Patienten (17,5 %) lagen erhöhte Werte vor, 12 Patienten (5,7 %) zeigten eine Leukopenie.

Bei 162 Patienten (76,8 %) war die Leukozytenzahl bei Entlassung im Normbereich.

Während des stationären Verlaufs reduzierte sich der Mittelwert der Leukozyten von $11,2 \times 10^9/l$ bei Aufnahme um 32,1 % auf $7,6 \times 10^9/l$.

Die Reduktion des durchschnittlichen Leukozytenwertes bei Entlassung im Vergleich zum Mittelwert bei Aufnahme (MW $11,2 \times 10^9$; STD $5,0 \times 10^9$) war statistisch signifikant ($p = 2,2 \times 10^{-19}$).

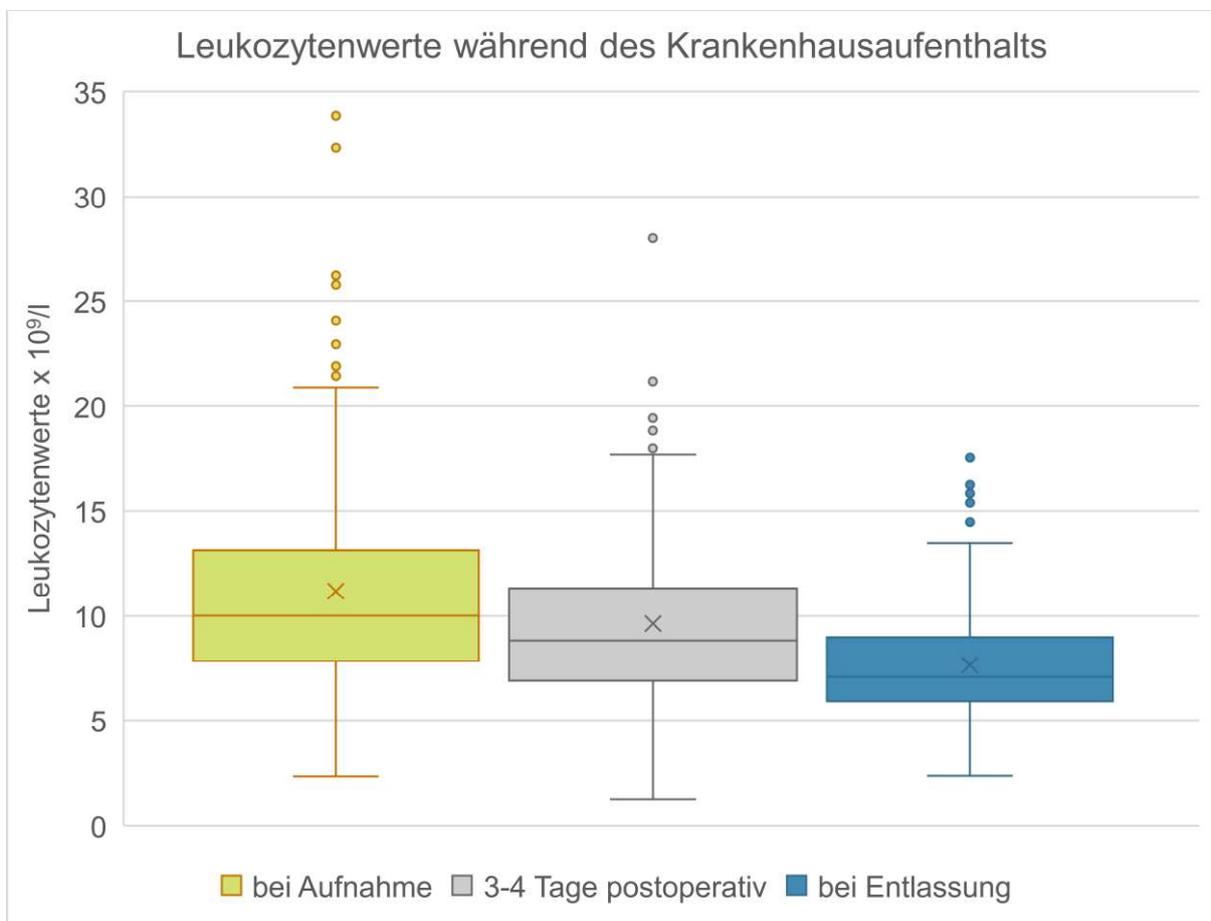


Abbildung 7 Leukozytenwerte während des stationären Verlaufs

3.5.3 Korrelation von Leukozyten- und CRP-Werten

Wie erwartet, korrelierte die Höhe der Leukozyten- und CRP-Werte bei Aufnahme (Abbildung 8). Der Korrelationskoeffizient lag bei 0,50 nach Pearson und war statistisch signifikant ($p = 3,9 \times 10^{-17}$).

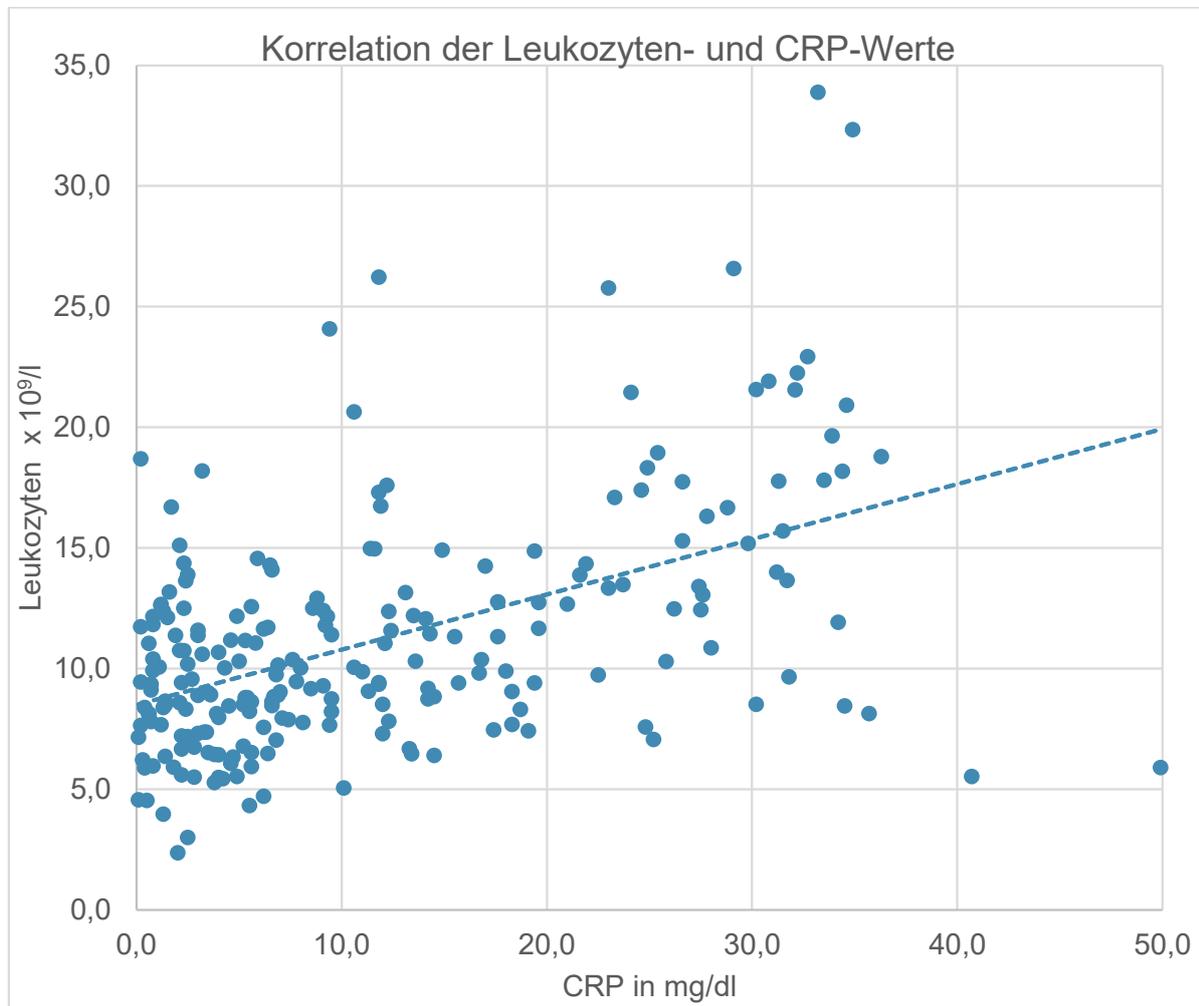


Abbildung 8 Korrelation der Leukozyten- und CRP-Werte bei Aufnahme

3.6 Lokalisation der Spondylodiszitis

Die Lokalisation der Spondylodiszitis verteilte sich nicht gleichmäßig auf die verschiedenen Wirbelsäulenabschnitte (Abbildung 9). Am häufigsten betroffen war die Lendenwirbelsäule in 147 Fällen (61,5 %). Hierbei wurden Fälle, in denen der erste Sakralwirbel mitbetroffen war, hinzugerechnet. Die Brustwirbelsäule war in 48 (20,1 %) und die Halswirbelsäule in 42 Fällen (17,6 %) betroffen. Bei 16 Patienten (6,7 %) erstreckte sich die Entzündung auf den Übergang der Brust- und Lendenwirbelsäule, während der Übergang zwischen Hals- und Brustwirbelsäule in 7 Fällen (2,9 %) betroffen war.

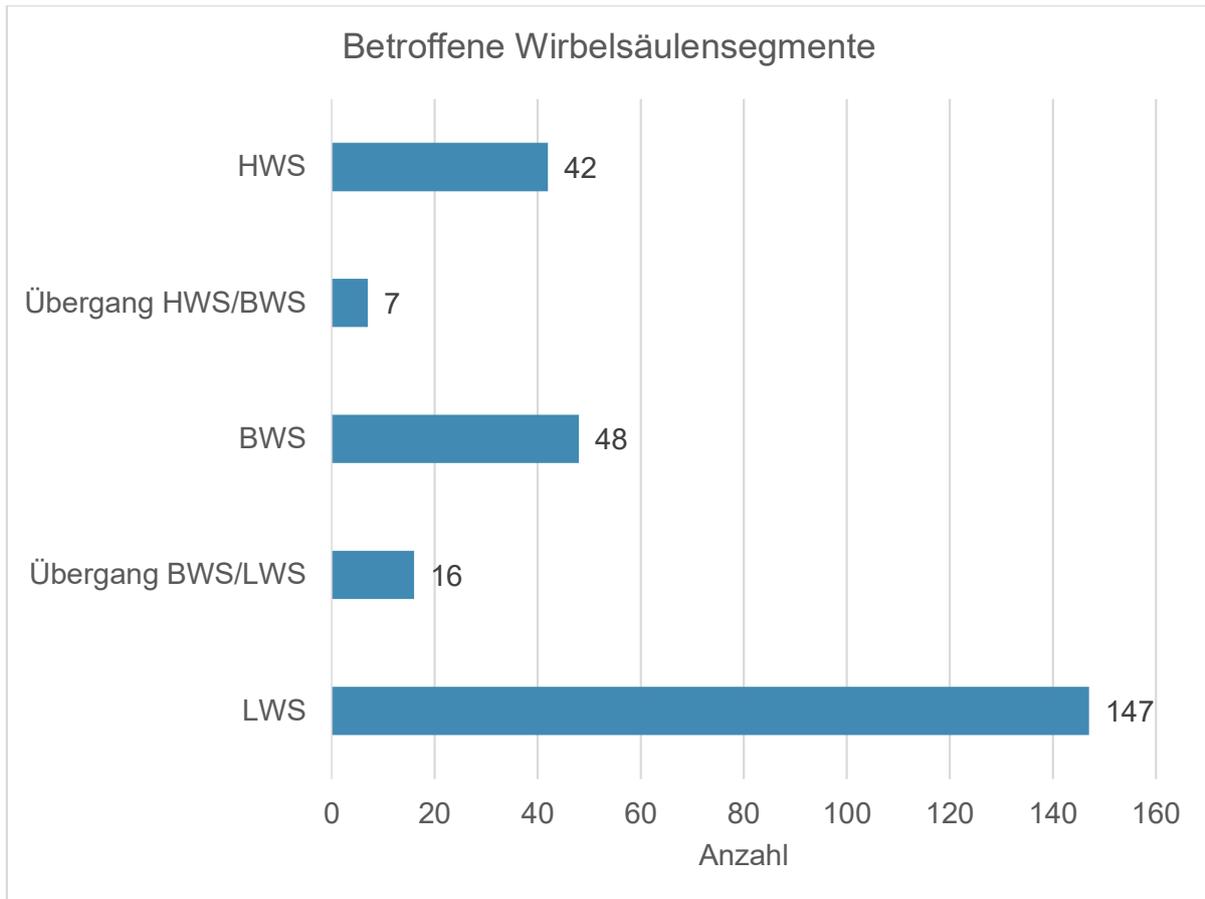


Abbildung 9 Betroffene Wirbelsäulensegmente

Bei 219 der 239 Patienten (91,6 %) war nur ein Bereich der Wirbelsäule betroffen, während 20 Patienten (8,4 %) einen multifokalen Befall zeigten (Abbildung 10). Bei 19 Patienten mit multifokalem Befall waren zwei Bereiche der Wirbelsäule betroffen, bei einem Patienten 3.

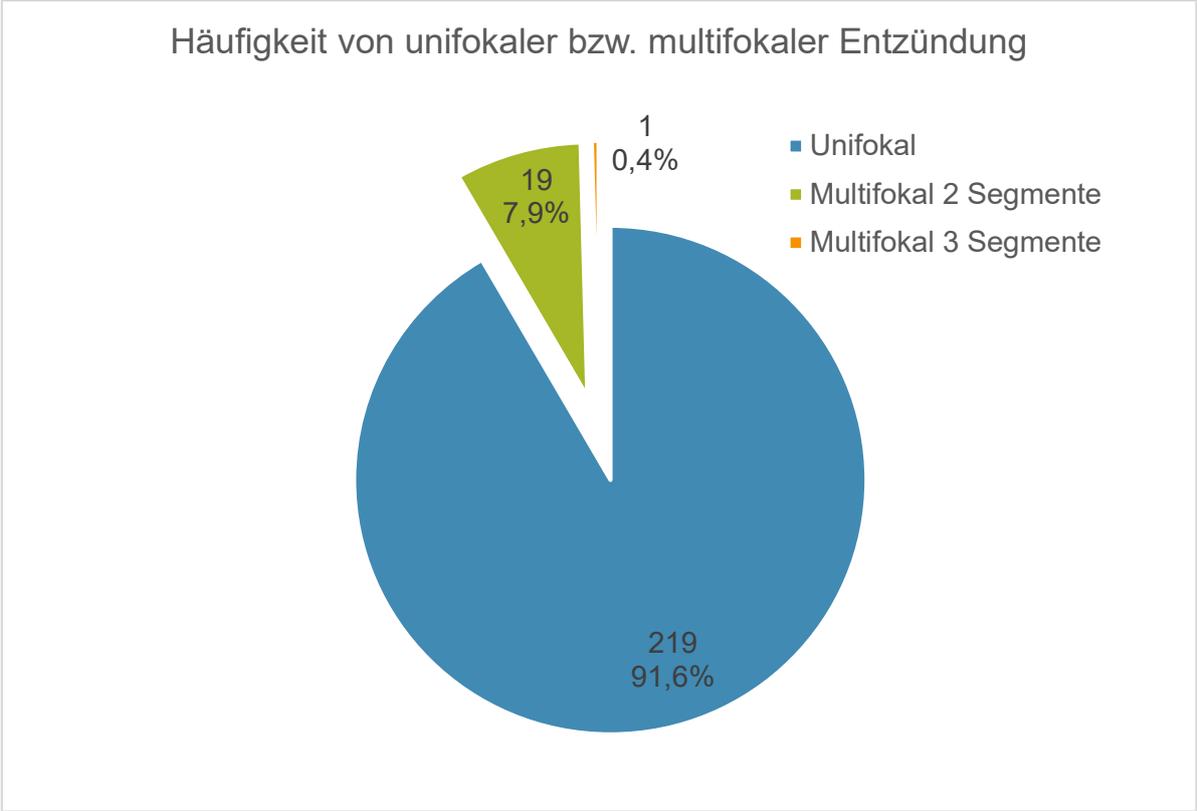


Abbildung 10 Vergleich der Häufigkeit von unifokaler und multifokaler Entzündung

Die Lendenwirbel waren deutlich häufiger als die Brust- und Halswirbel betroffen (Abbildung 11). Am absolut häufigsten war die Höhe L4/5 betroffen (79 Fälle).

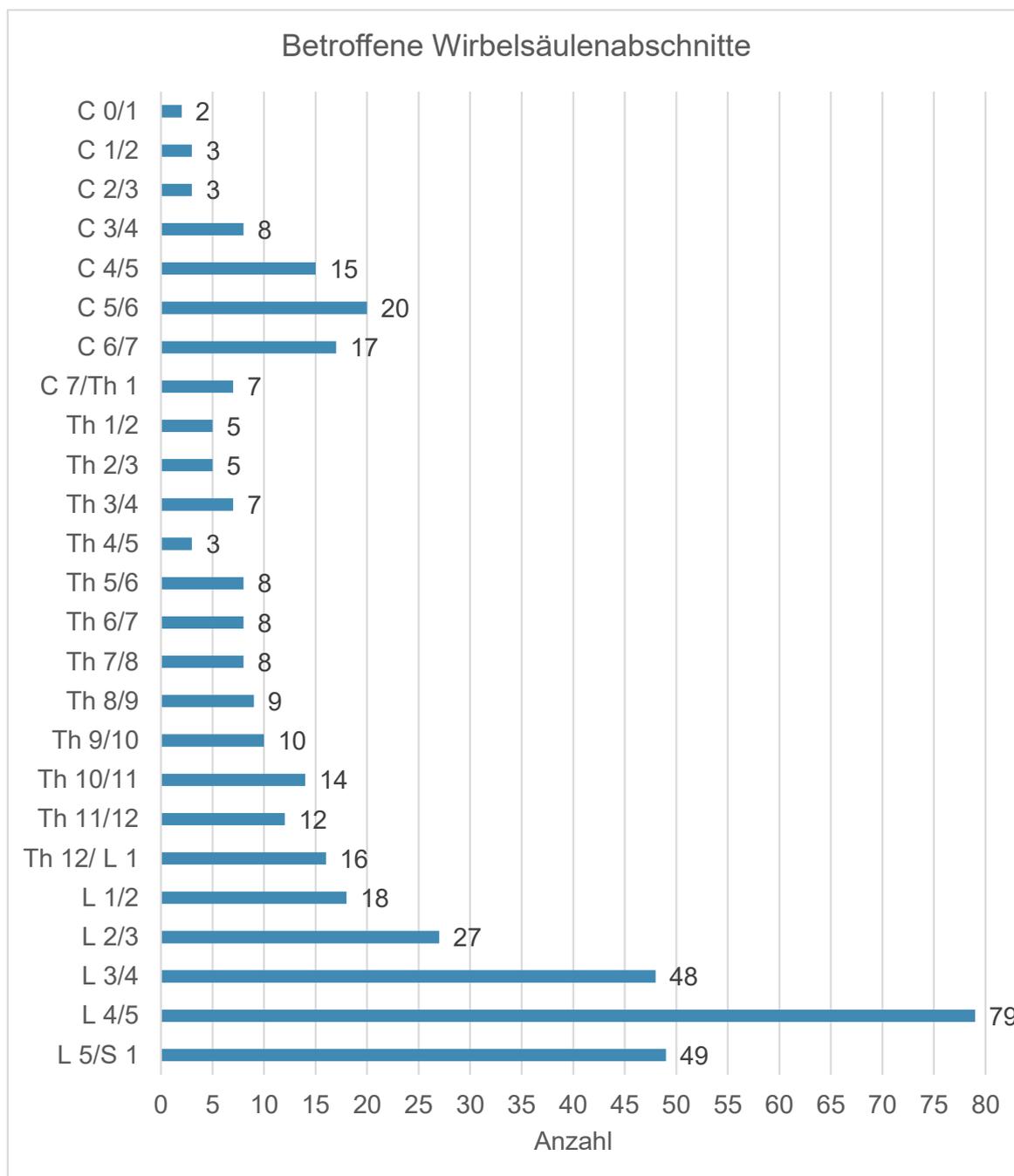


Abbildung 11 Verteilung der Spondylodisitis auf die einzelnen Wirbelsäulenabschnitte

3.7 Intraspinale Abszesse

Im Patientenkollektiv wurde bei 92 Patienten (38,5 %) ein intraspinaler Abszess festgestellt. Auffällig war, dass Patienten mit Abszessnachweis bei Aufnahme einen deutlich erhöhten durchschnittlichen CRP-Wert hatten. Dieser lag im Mittel bei 16,3 mg/dl (STD 12,1 mg/dl) (Abbildung 12). Patienten ohne Abszessnachweis hatten bei Aufnahme einen durchschnittlichen CRP-Wert von 8,7 mg/dl (STD 8,8 mg/dl). Dieser Unterschied war statistisch hoch signifikant ($p = 7,1 \times 10^{-7}$)

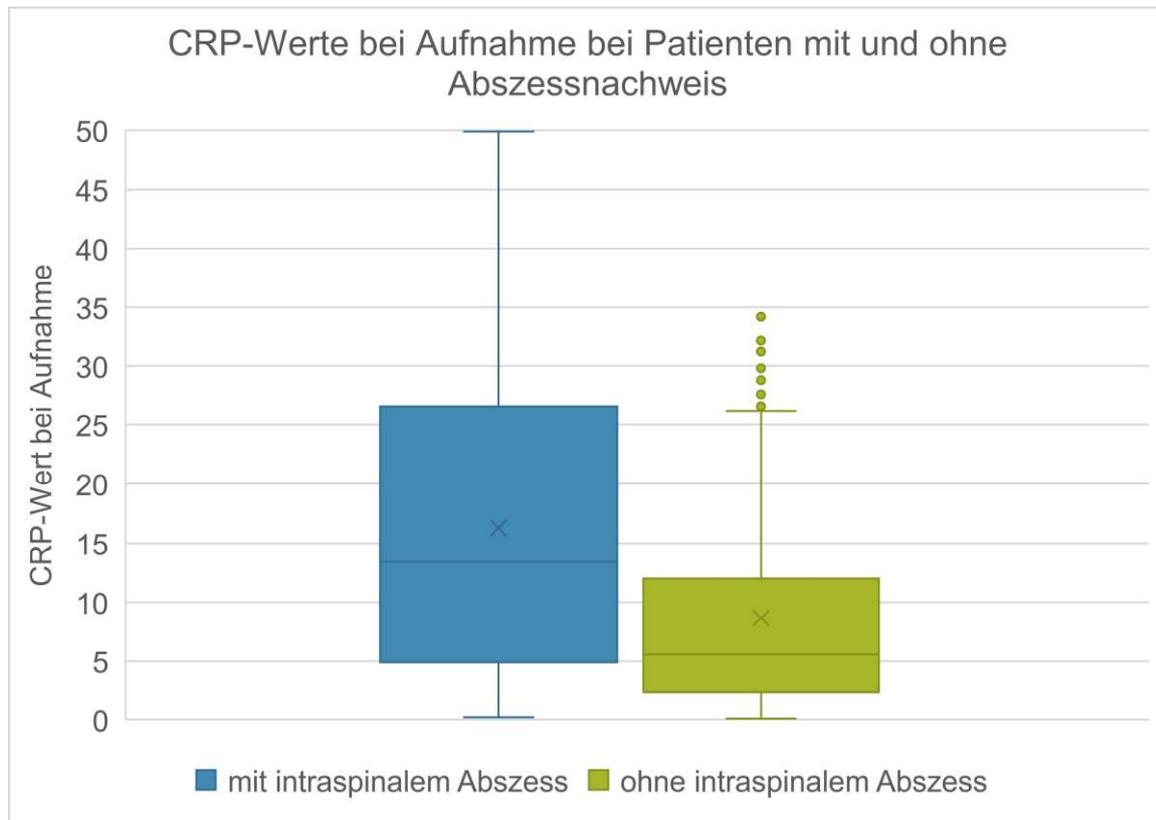


Abbildung 12 CRP-Werte bei Aufnahme bei Patienten mit und ohne Abszessnachweis

Von 92 Patienten mit intraspinalem Abszessnachweis konnte bei 80 Patienten (87,0 %) ein Erreger bestimmt werden. Bei 45 (56,3 %) dieser Patienten wurde *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Im Gegensatz dazu wurde bei den Patienten ohne Abszessnachweis in 106 von 147 Fällen (72,1 %) ein Keim nachgewiesen. Bei 30 dieser 106 Patienten (28,3 %) wurde eine Infektion mit *Staphylococcus aureus* nachgewiesen.

Aus diesen Zahlen folgt, dass *Staphylococcus aureus* bei Patienten mit intraspinalem Abszessnachweis signifikant häufiger nachgewiesen werden konnte als bei Patienten ohne ($p = 0,00012$).

Außerdem zeigt sich, dass bei Patienten mit intraspinaler Abszedierung signifikant häufiger ein Erregernachweis gelang als bei Patienten ohne ($p = 0,0072$).

3.8 Keimspektrum

Bei 186 (77,8 %) der 239 Patienten konnte ein oder mehrere Keime nachgewiesen werden. Bei 53 (22,2 %) Patienten konnte kein Erreger bestimmt werden (Abbildung 13). Der häufigste nachgewiesene Keim war *Staphylococcus aureus*, der bei 75 (40,3 %) der 186 Patienten gefunden wurde. 4 (5,3 %) der *Staphylococcus aureus*-Nachweise zeigten einen Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Die zweitgrößte Gruppe mit 50 Fällen (26,9 %) bildeten Koagulase-negative Staphylokokken. 43 (86,0 %) dieser Fälle entfielen auf *Staphylococcus epidermidis*. Bei 18 Patienten (9,7 %) konnten Enterobakterien nachgewiesen werden. 14 dieser Fälle (77,8 %) waren auf *Escherichia coli* (*E. coli*) zurückzuführen. Mit *Enterococcus faecium* und *Enterococcus faecalis* waren Enterokokken bei 16 Patienten (8,6 %) nachzuweisen. In 9 (4,8 %) Fällen konnten Propionibakterien nachgewiesen werden. Bei jeweils 8 Patienten (4,3 %) wurden B-Streptokokken und Viridans-Streptokokken nachgewiesen. Candidapilze fanden sich bei 6 (3,2 %) Patienten. In 5 Fällen (2,7 %) wurden Klebsiellen gefunden. Bei 3 Patienten konnte das *Mycobacterium tuberculosis* identifiziert werden. Auffällig bei diesen 3 Patienten war das geringe Durchschnittsalter von 21,3 Jahren. Nur in ein oder zwei Fällen nachgewiesene Keime waren *Staphylococcus hominis*, *Streptococcus gallolyticus*, *Abiotrophia defectiva*, *Mycobacterium abscessus* spp. *Bolletti*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Mycobacterium avium*, *Aerococcus urinae*, *Parvimonas micra*, *Streptococcus pneumoniae* und *Porphyromonas somerae*.

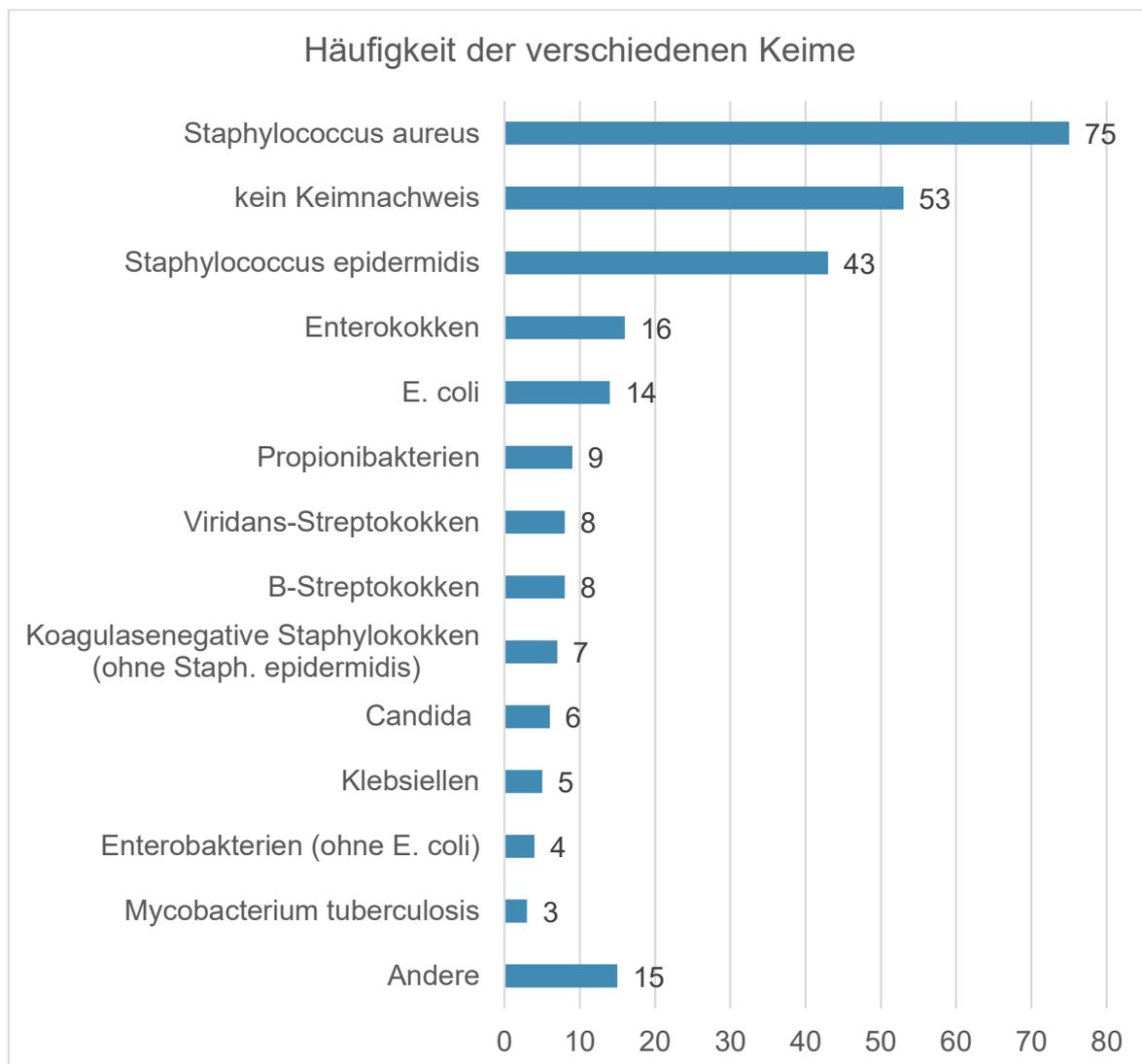


Abbildung 13 Anzahl der Nachweise der verschiedenen Erreger im gesamten Patientenkollektiv

3.8.1 Keimspektrum bei multifokalem Befall

Bei 20 (8,4 %) der 239 Patienten zeigte sich ein multifokaler Befall. Bei 15 (75,0 %) dieser 20 Patienten konnte ein Keim nachgewiesen werden. Das Keimspektrum bei Patienten mit multifokalem Befall entsprach in etwa dem des gesamten Patientenkollektivs. So wurde bei 8 (53,3 %) dieser 15 Patienten *Staphylococcus aureus* nachgewiesen. Bei den unifokalen Fällen zeigten 67 (39,2 %) von 171 Patienten, bei denen ein Erreger nachgewiesen werden konnte, *Staphylococcus aureus*. Dieser erhöhte Anteil an Fällen mit Nachweis von *Staphylococcus aureus* war statistisch nicht signifikant ($p = 0,28$). In 4 Fällen wurde *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen. Mit 26,7 % war auch dieser Wert gegenüber den unifokalen Fällen (22,8 %) etwas erhöht, aber nicht signifikant ($p = 0,75$).

3.8.2 Keimspektrum bei postoperativer Spondylodiszitis

In 27 Fällen trat die Spondylodiszitis nach einer Voroperation an der Wirbelsäule auf. Bei 22 (81,4 %) dieser Patienten konnte ein Keim nachgewiesen werden. Bei 9 (40,9 %) der Patienten mit Keimnachweis wurde *Staphylococcus epidermidis* gefunden. Bei den Patienten, die nicht postoperativ an einer Spondylodiszitis erkrankten, entfielen nur 20,7 % der Keimnachweise auf *Staphylococcus epidermidis*. Dieser Unterschied war statistisch signifikant. ($p = 0,035$).

Staphylococcus aureus wurde bei den postoperativ Erkrankten nur bei 4 (18,2 %) Patienten nachgewiesen. Bei den nicht-postoperativen Fällen war *Staphylococcus aureus* bei 43,3 % der Patienten zu finden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,035$).

3 der 22 (13,6 %) nachgewiesenen Erreger waren Propionibakterien. Bei den nicht-postoperativen Fällen fanden sich bei 3,8 % der Patienten mit Keimnachweis Propionibakterien. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,076$).

3.8.3 Laborwerte in Abhängigkeit des nachgewiesenen Erregers

Die Laborwerte bei Aufnahme der Patienten in Abhängigkeit des nachgewiesenen Keims sind in Tabelle 3 dargestellt. Dabei zeigte sich Folgendes: Wurde die Spondylodiszitis durch das Bakterium *Staphylococcus aureus* verursacht, so war der CRP-Wert mit 18,2 mg/dl (STD 11,8 mg/dl) signifikant ($p = 0,0023$) erhöht gegenüber dem allgemeinen Mittelwert bei Aufnahme von 11,6 mg/dl (STD 10,8 mg/dl). Bei Patienten, bei denen *E. coli* nachgewiesen wurde, lag der Mittelwert mit 15,2 mg/dl (STD 11,6 mg/dl) höher als der allgemeine Mittelwert ($p = 0,33$). Bei Patienten, bei denen *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen wurde, war der CRP-Wert bei Aufnahme signifikant niedriger (MW 7,9 mg/dl; STD 7,5 mg/dl) als der allgemeine Mittelwert ($p = 5,8 \times 10^{-5}$). Ebenso bei Patienten, bei denen kein Keimnachweis gelang (MW 7,9 mg/dl; STD 8,7 mg/dl).

Auch die Leukozytenwerte bei Aufnahme variierten in Abhängigkeit des zugrunde liegenden Erregers (Tabelle 3). Analog zur Erhöhung des CRP-Wertes war auch der Leukozytenwert bei einer Infektion mit *Staphylococcus aureus* mit $13,7 \times 10^9/l$ (STD $6,2 \times 10^9/l$) im Vergleich zum Durchschnitt aller Patienten von $11,2 \times 10^9/l$ (STD $5,0 \times 10^9/l$) signifikant erhöht ($p = 0,001$). Auch der durchschnittliche Leukozytenwert bei Patienten mit *E. coli*-Nachweis war mit $13,5 \times 10^9/l$ (STD $5,7 \times 10^9/l$) deutlich höher als der durchschnittliche Leukozytenwert aller Patienten ($p = 0,09$). Signifikant niedriger als der allgemeine Leukozytenwert waren die Leukozytenwerte bei Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* (MW $9,7 \times 10^9/l$; STD $3,5 \times 10^9/l$; $p = 0,01$), bei Nachweis von Enterokokken (MW $9,6 \times 10^9/l$; STD $3,1 \times 10^9/l$; $p = 0,04$) und die Leukozytenwerte von Patienten ohne Keimnachweis (MW $9,8 \times 10^9/l$; STD $3,8 \times 10^9/l$; $p = 0,02$).

Tabelle 3 CRP- und Leukozytenwerte in Abhängigkeit des verursachenden Erregers

Patientengruppe	Ø CRP-Wert in mg/dl (STD)	p - Wert	Ø Leukozytenwert $\times 10^9/l$ (STD)	p - Wert	Anzahl
Alle Patienten	11,6 (10,8)		11,2 (5,0)		239
<i>Staphylococcus aureus</i>	18,2 (11,8)	0,00235	13,7 (6,2)	0,0011	75
<i>E. coli</i>	15,2 (11,6)	0,33112	13,5 (5,7)	0,0886	14
<i>Staphylococcus epidermidis</i>	7,9 (7,5)	0,00006	9,7 (3,5)	0,0101	43
Enterokokken	9,8 (9,3)	0,07118	9,6 (3,1)	0,0406	16
Kein Keimnachweis	7,9 (8,7)	0,00004	9,8 (3,8)	0,0158	53

3.9 Keimnachweise

Der Keimnachweis im untersuchten Patientenkollektiv erfolgte entweder über intraoperativ entnommene Probenentnahmen, durch CT-gesteuerte Biopsien oder durch die Entnahme von Blutkulturen. Bei unterschiedlichen Ergebnissen der mikrobiellen Untersuchung wurde das Ergebnis aus intraoperativ entnommenen Proben als richtig betrachtet, da diese Untersuchungsmethode in der Literatur die höchste Erfolgsquote vorweist (Nolla *et al.*, 2002).

3.9.1 CT-gesteuerte perkutane Nadelbiopsie

Insgesamt wurden bei 239 Patienten 108 CT-gesteuerte Punktionen durchgeführt. In 57 Fällen (52,8 %) konnte ein Erreger aus der Biopsieprobe isoliert werden (Abbildung 16). In 65 (60,2 %) der 108 CT-gesteuerten Biopsien wurde ein Bandscheibenfach punktiert. In 5 (4,6 %) Fällen wurde die Probe direkt aus dem Wirbelkörper entnommen und in 33 (30,6 %) Fällen

erfolgte eine Abszesspunktion. Wurde die Probe aus einem Bandscheibenfach entnommen, konnte in 26 (40,0 %) der 65 Fälle ein Erreger kultiviert werden (Abbildung 14). 4 (80,0 %) der 5 Entnahmen direkt aus dem Wirbelkörper konnten einen Keimnachweis erbringen. In 23 (71,1 %) von 33 Abszesspunktionen gelang ein Keimnachweis. Abhängig von der Lokalisation der Probeentnahme gelang durch die CT-gesteuerten Biopsien also unterschiedlich oft ein Keimnachweis. Dieser Unterschied war signifikant ($p = 0,0044$).

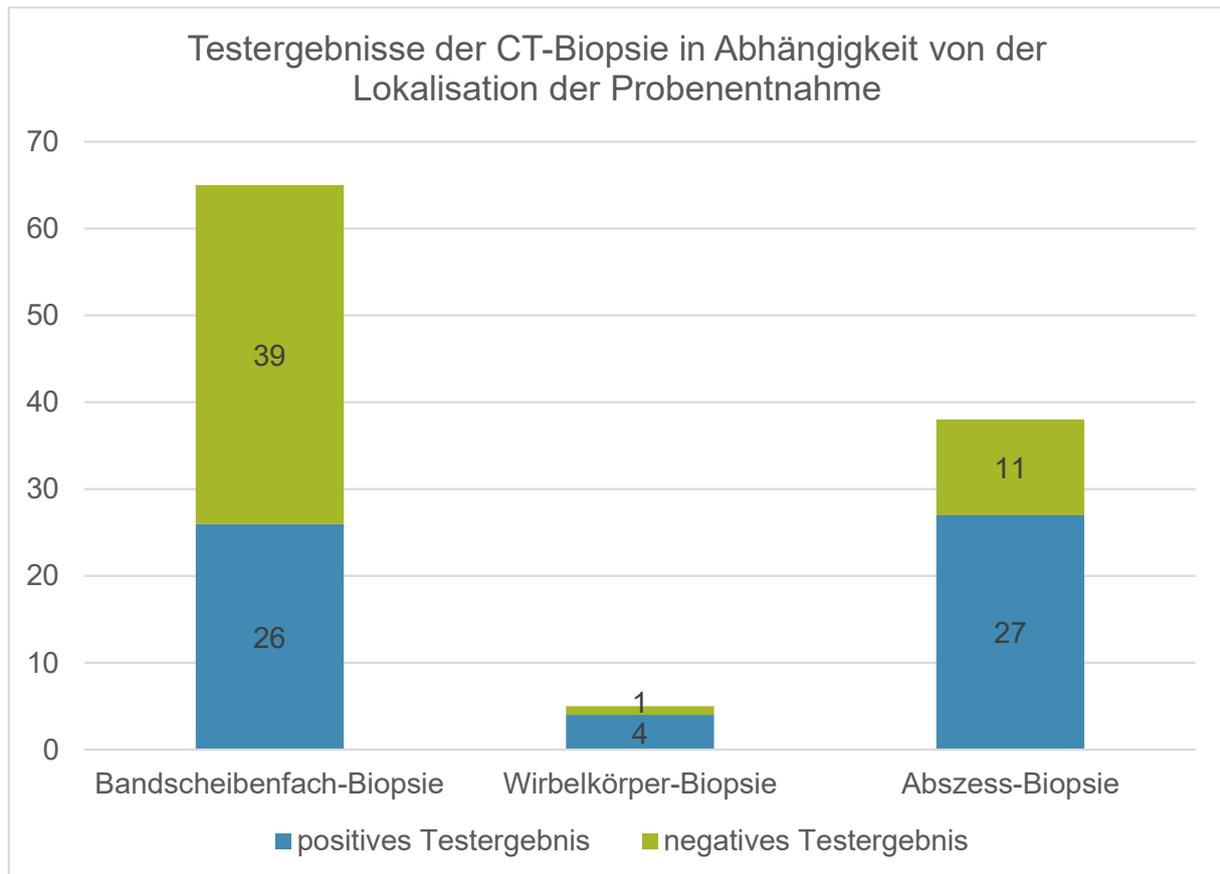


Abbildung 14 Testergebnisse der CT-gesteuerten Biopsien in Abhängigkeit von der Lokalisation der Probenentnahme

Eine CT-gesteuerte Biopsie führte in 57 Fällen (52,8 %) zu einem Keimnachweis (Abbildung 16). In 22 Fällen konnte *Staphylococcus aureus* kultiviert werden. Bei 13 Patienten (22,8 %) wurde *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen und in je 4 Fällen (7,0 %) *E. coli* und Propionibakterien. In den verbleibenden positiven Biopsiebefunden wurde kein Keim öfter als in 3 Fällen nachgewiesen. Darunter waren B-Streptokokken, *Staphylococcus hominis*, Viridans-Streptokokken, Enterokokken, Klebsiellen, Candidapilze, Koagulasenegative Staphylokokken, *Mycobacterium tuberculosis* und *Mycobacterium avium*.

Von 102 Patienten lagen CRP-Werte bei Durchführung der Biopsie vor. Im Durchschnitt lag der Wert bei 8,5 mg/dl (STD 7,6 mg/dl). Wenn ein Keim nachgewiesen werden konnte, lag der CRP-Wert durchschnittlich bei 10,9 mg/dl (STD 8,5 mg/dl) (Abbildung 15). Wenn kein Keim nachgewiesen werden konnte, war der CRP-Wert im Durchschnitt bei 6,1 mg/dl (STD 5,6

mg/dl). Wenn also ein Keim nachgewiesen werden konnte, war der CRP-Wert der Patienten um etwa 84 % höher als bei Patienten mit einem negativen Biopsieergebnis. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,0006$).

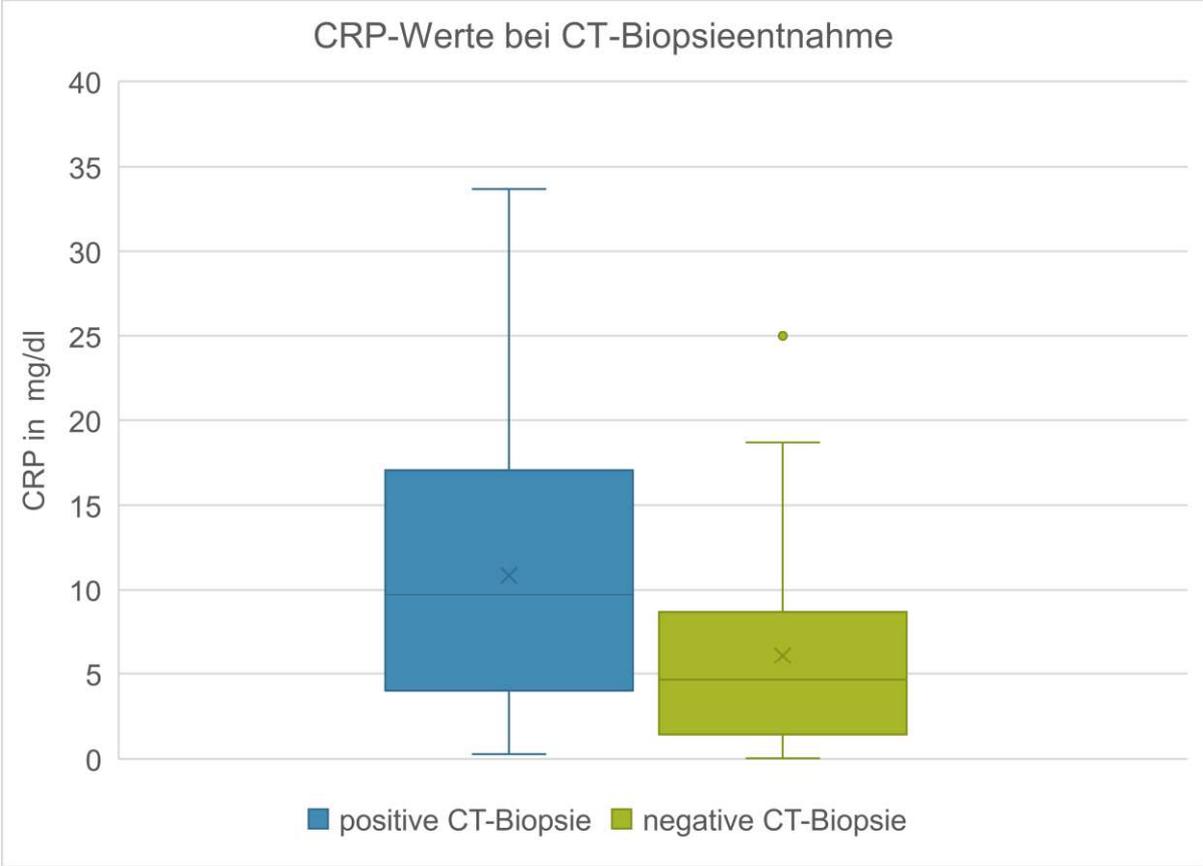


Abbildung 15 CRP-Werte bei CT-Biopsieentnahme

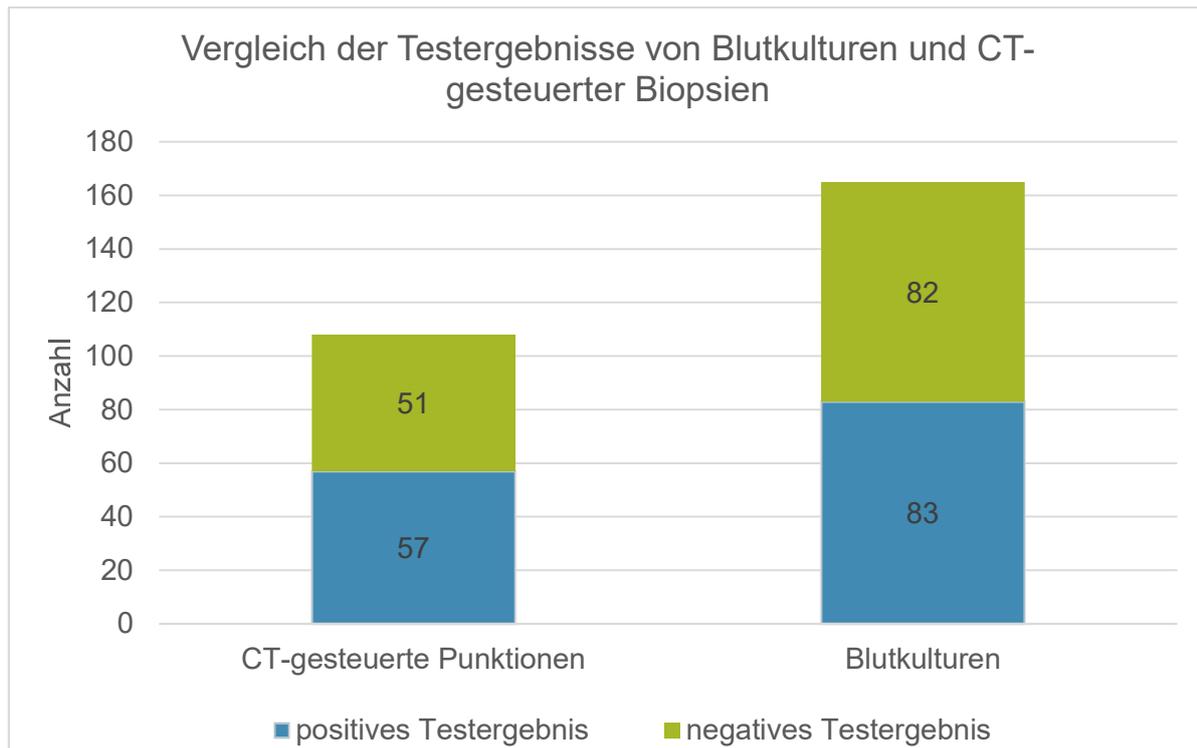


Abbildung 16 Vergleich der Testergebnisse von Blutkulturen und CT-gesteuerten Biopsien

3.9.2 Blutkultur

Bei 165 (69,0 %) der 239 Patienten wurden Blutkulturen abgenommen, um mikrobiologisch einen Erreger nachzuweisen. In 83 (50,3 %) Fällen gelang ein Keimnachweis (Abbildung 16). Insgesamt wurden 87 Erreger isoliert, in zwei Blutkulturen konnten zwei verschiedene Keime angezüchtet werden, in einem Fall drei.

Bei 39 (44,8 %) der 87 Keime handelte es sich um *Staphylococcus aureus*. In 19 (21,8 %) Fällen wurde *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen. In 7 (8,0 %) Blutkulturen konnten Enterokokken angezüchtet werden. Bei 5 (5,7 %) Patienten zeigten sich Koagulasenegative Staphylokokken (*Staphylococcus epidermidis* ausgenommen). *E. coli* konnte in 4 (4,6 %) Fällen nachgewiesen werden. In jeweils 3 (3,4 %) Fällen zeigten sich andere Enterobakterien und Klebsiellen. Die verbleibenden 7 positiven Blutkulturnachweise (8,0 %) setzten sich zusammen aus B-Streptokokken, *Staphylococcus hominis*, Viridans-Streptokokken, Candidapilzen, *Abiotrophia defectiva* und *Streptococcus pneumoniae*.

Von 115 (69,7 %) Patienten lagen CRP-Werte bei Blutkulturentnahme vor. Der CRP-Wert zum Zeitpunkt der Blutkulturentnahme lag durchschnittlich bei 14,3 mg/dl (STD 11,9 mg/dl) (Abbildung 17). Er war damit im Vergleich zum durchschnittlichen CRP-Wert aller Patienten bei Aufnahme (MW 11,6 mg/dl; STD 10,8 mg/dl) erhöht ($p = 0,02$). Signifikant erhöht, gegenüber dem durchschnittlichen CRP-Wert aller Patienten bei Aufnahme (MW 11,6 mg/dl; STD 10,8 mg/dl), auf im Mittel 18,6 mg/dl (STD 12,1 mg/dl) waren die CRP-Werte bei den Patienten, bei denen per Blutkultur ein Keim nachweisbar war ($p = 0,0001$). In den Fällen, in

denen kein Keim in den Blutkulturen nachgewiesen werden konnte, lag der CRP-Wert im Durchschnitt bei 10,7 mg/dl (STD 10,6 mg/dl) (Abbildung 17). Damit war der CRP-Wert bei negativem Ergebnis signifikant geringer als bei positivem Keimnachweis, mit $p = 0,0002$.

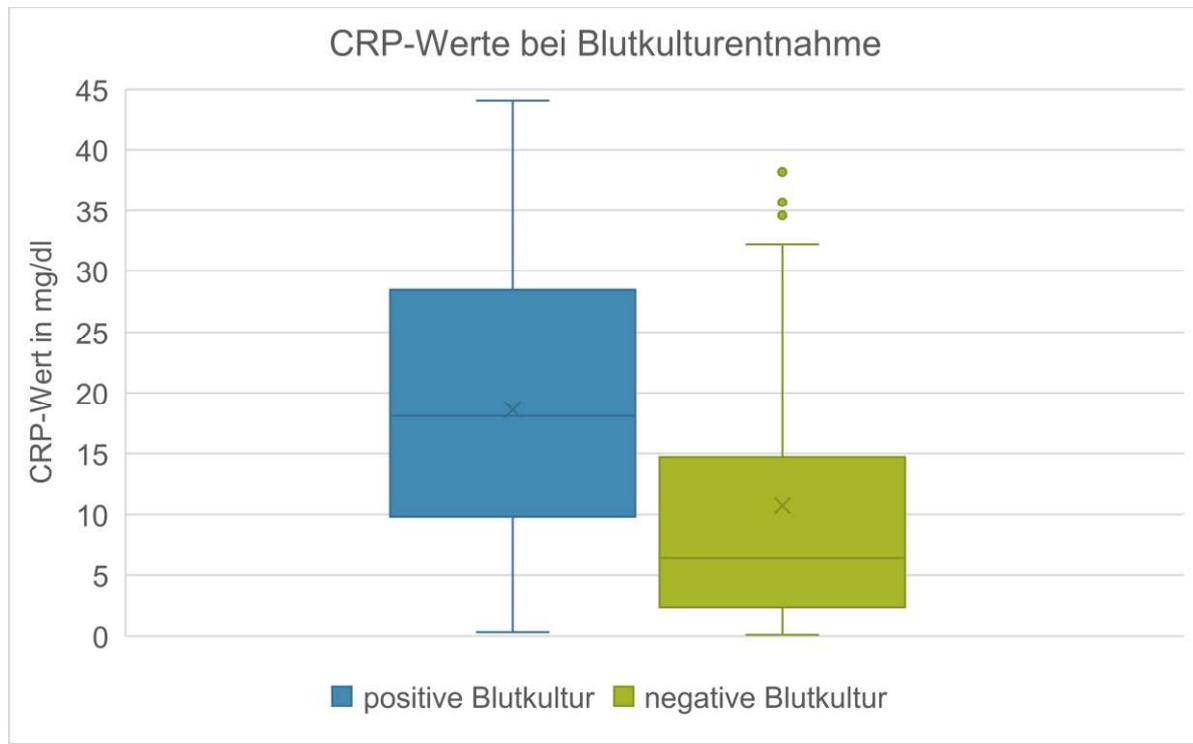


Abbildung 17 CRP-Werte bei Blutkulturentnahme

3.9.3 Einfluss einer antibiotischen Therapie auf den Keimnachweis

Im Folgenden soll die Auswirkung einer antibiotischen Therapie auf einen Keimnachweis in Blutkulturen bzw. durch CT-gesteuerte Biopsien dargelegt werden. Bei 147 (61,5 %) Patienten wurde die antibiotische Therapie erst nach Diagnosesicherung begonnen. In 9 Fällen (3,8 %) war der Beginn der antibiotischen Therapie nicht dokumentiert. Bei den restlichen 83 (34,7 %) Patienten wurde die Antibiose schon vor einer Blutkulturabnahme oder CT-gesteuerten Punktion initiiert.

Bei Patienten ohne antibiotische Vortherapie konnte in 44 (44,0 %) der 100 Blutkulturentnahmen ein Erreger nachgewiesen werden (Abbildung 18). Standen die Patienten schon bei Abnahme der Blutkultur unter antibiotischer Therapie (59 Patienten), konnte in 36 Fällen (61,0 %) ein Keim angezchtet werden. Dieser Unterschied war statistisch signifikant ($p = 0,04$).

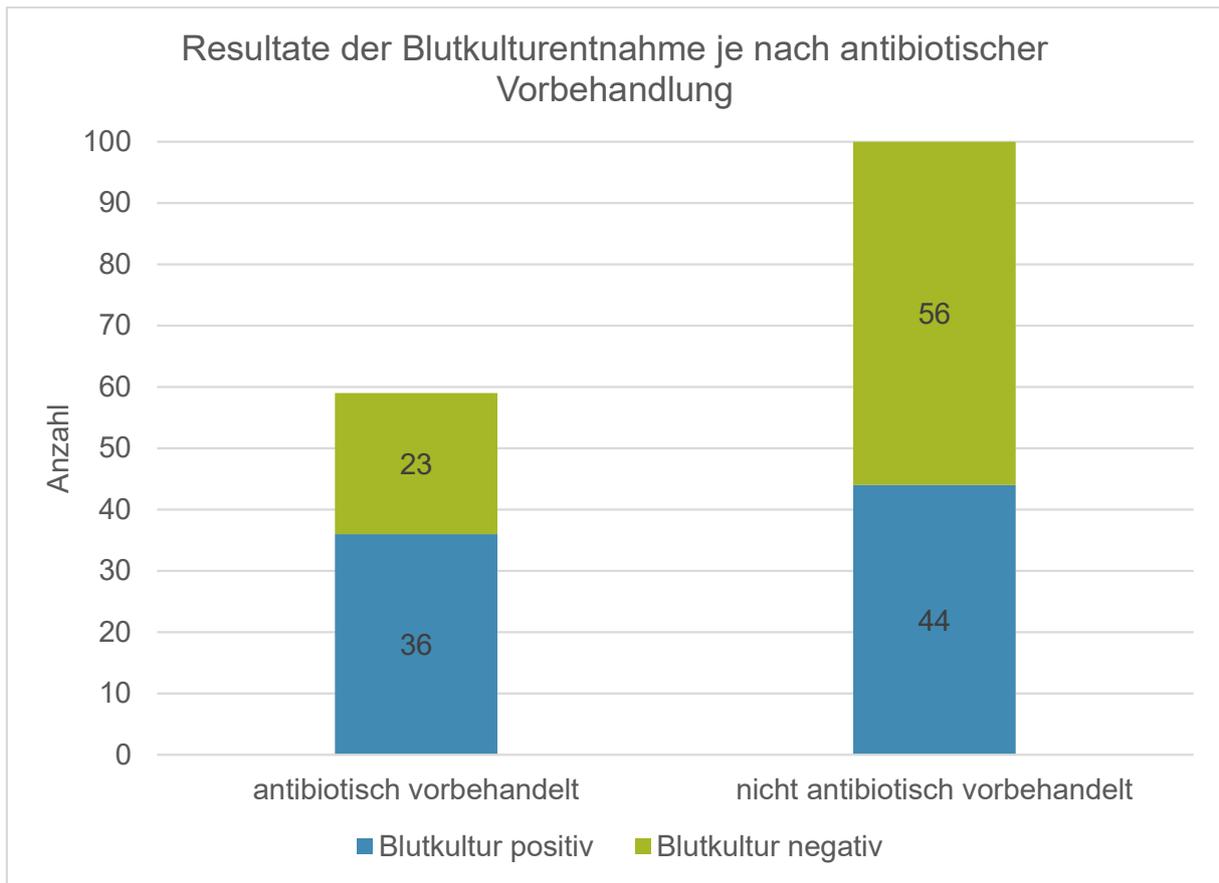


Abbildung 18 Vergleich der Resultate von Blutkulturentnahmen in Abhängigkeit einer antibiotischen Vortherapie

Bei 68 Patienten wurde ohne vorherige Antibiotika-Gabe eine CT-gesteuerte Biopsie durchgeführt. 39 dieser Biopsien (57,4 %) führten zu einem Erregernachweis (Abbildung 19). Wurden die Patienten dagegen schon vorher antibiotisch therapiert, so führten nur 14 von 32 Biopsien (43,8 %) zu einem Keimnachweis. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,20$).

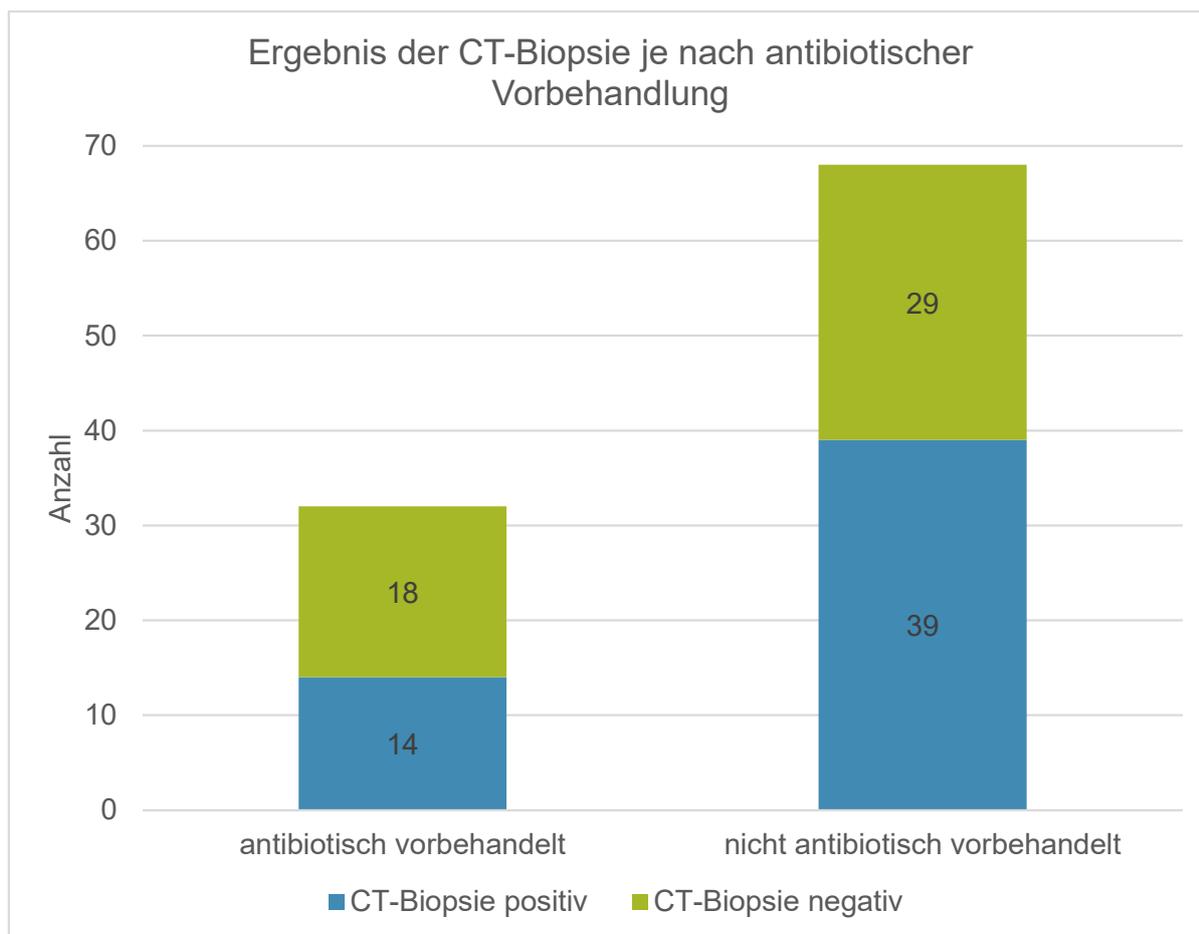


Abbildung 19 Vergleich der Testergebnisse von CT-Biopsien in Abhängigkeit einer antibiotischen Vortherapie

3.9.4 Patienten mit CT-gesteuerter Biopsie und Blutkultur

Bei 70 Patienten wurde sowohl eine Blutkultur entnommen als auch eine CT-gesteuerte Biopsie durchgeführt (Abbildung 20). Dabei konnten in 23 Fällen (32,9 %) beide Untersuchungsmethoden keinen Keimnachweis erbringen. Bei 24 Patienten (34,3 %) konnte mit beiden Methoden ein Erreger angezüchtet werden. In 18 dieser 24 Fälle konnte der gleiche Keim isoliert werden. Bei jeweils einem dieser 18 Fälle war in der Blutkultur bzw. der CT-gesteuerten Biopsie noch ein zweiter Keim zu finden.

Bei 8 Patienten (11,4 %) gelang ein Keimnachweis nur durch die Blutkulturentnahme. In 16 Fällen (21,4 %) nur durch die CT-Biopsie.

Insgesamt konnte bei 70 Patienten, bei denen sowohl Blutkulturen abgenommen wurden als auch eine CT-gesteuerte Biopsie durchgeführt wurde, in 39 (55,7 %) Fällen durch die CT-Biopsie ein Keim nachgewiesen werden. 70 Blutkulturabnahmen im gleichen Patientenkollektiv führten bei 32 (45,7 %) Patienten zu einem Keimnachweis. Wenn also beide Untersuchungsmethoden angewandt wurden, war die Nachweisrate durch die CT-gesteuerten Biopsien höher ($p = 0,24$).

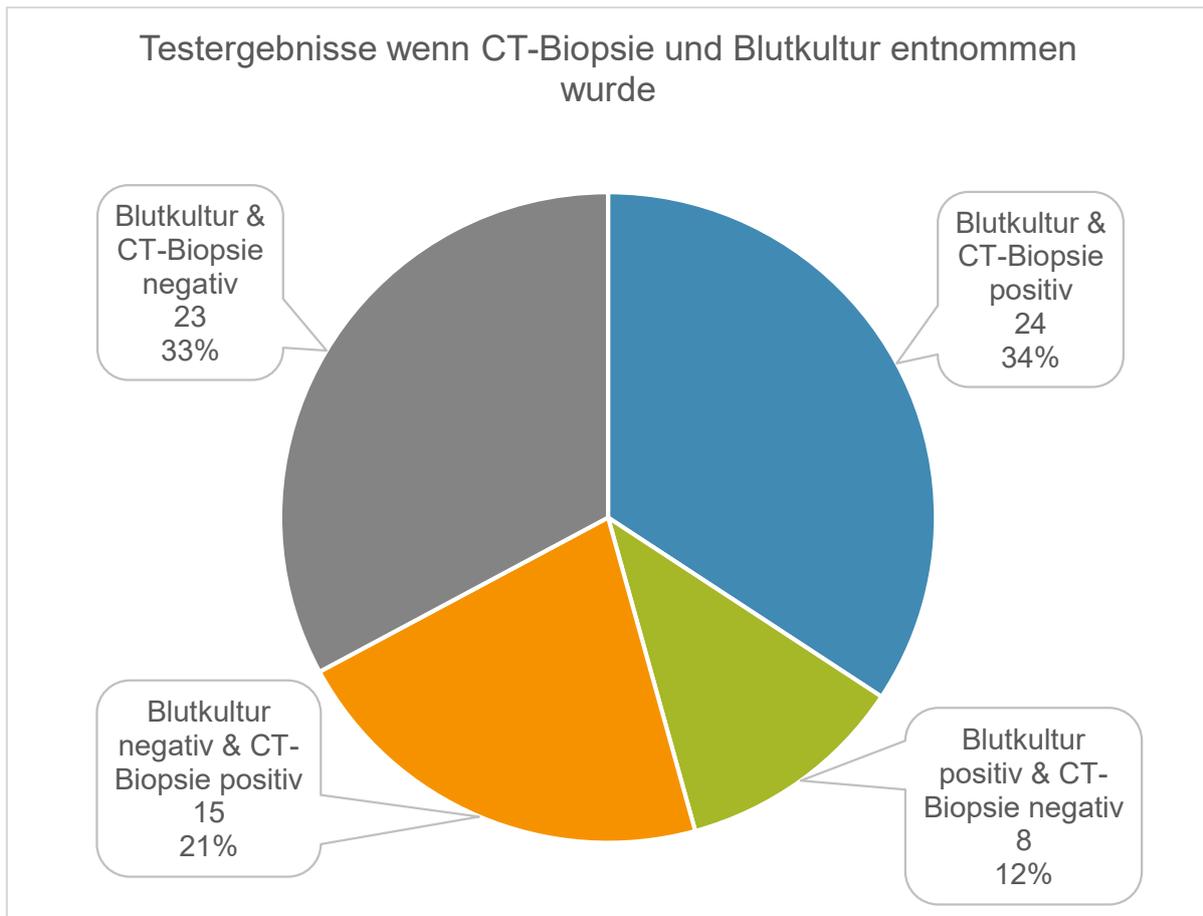


Abbildung 20 Testergebnisse bei Patienten, bei denen beide sowohl Blutkulturen entnommen wurden als auch eine CT-gesteuerte Biopsie durchgeführt wurde.

Bei 44 Patienten, die antibiotisch nicht vorthesapiert waren, wurde sowohl eine CT-gesteuerte Biopsie als auch eine Blutkulturentnahme durchgeführt (Abbildung 21). Dabei führten 27 CT-Biopsien (61,4 %) zu einem Keimnachweis, von den Blutkulturen nur 19 (43,2 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,088$).

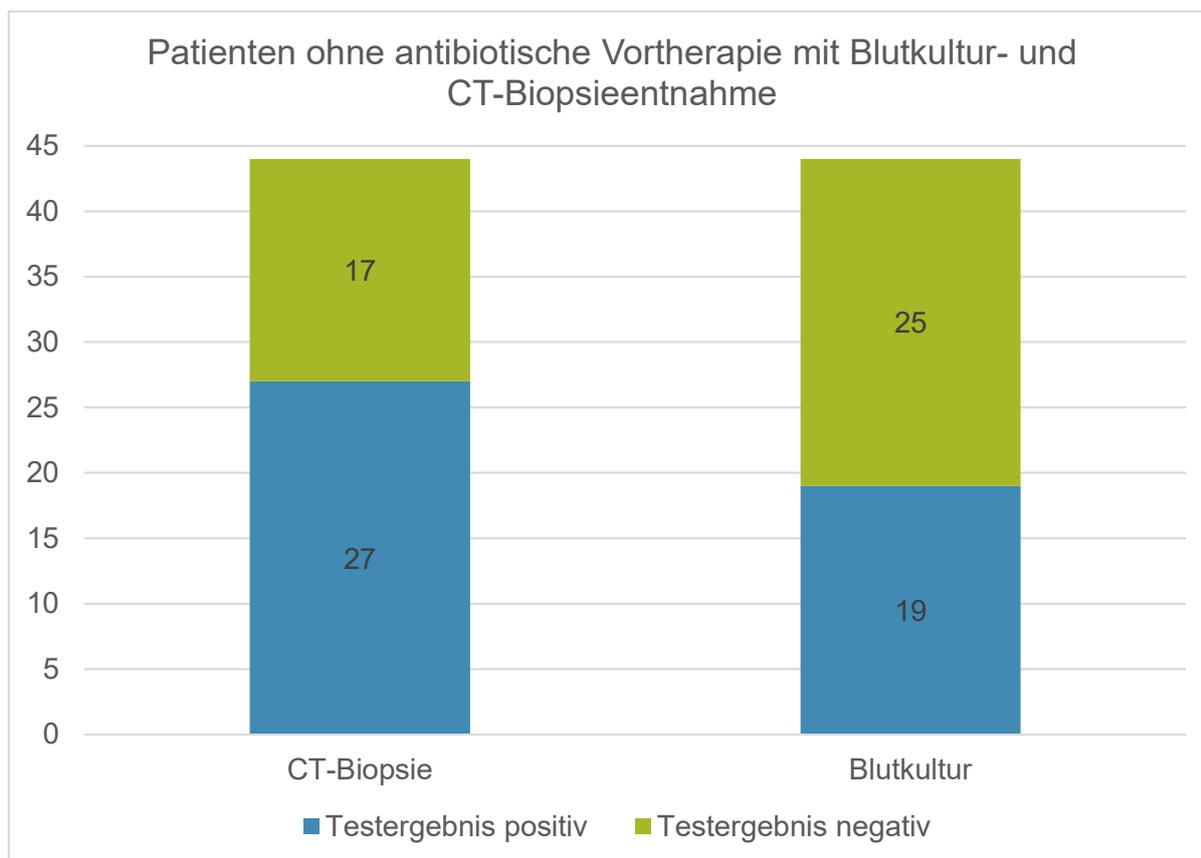


Abbildung 21 Testergebnisse von 44 Patienten, bei denen eine CT-gesteuerte Biopsie und eine Blutkultur entnommen wurde und keine antibiotische Vorbehandlung erfolgte.

22 Patienten mit Blutkulturabnahme und CT-gesteuerter Biopsie waren antibiotisch vortherapiert. Bei dieser Gruppe führten die CT-Biopsien in 10 (45,5 %) Fällen zu einem Keimnachweis und die Blutkulturen bei 11 Patienten (50,0 %). Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,76$)

3.9.5 Diagnostik von intraoperativ entnommenem Material

3.9.5.1 Mikrobiologische Untersuchung von intraoperativ entnommenem Material

Da in unserem Patientenkollektiv alle Patienten operiert wurden, gab es eine große Zahl an intraoperativ entnommenen Gewebeproben. Von 224 (93,7 %) Patienten waren Ergebnisse mikrobiologischer Untersuchungen von intraoperativ entnommenen Proben dokumentiert.

Bei 134 Patienten (59,8 %) wurden insgesamt 147 Keime nachgewiesen. In 126 Fällen wurde genau ein Keim gefunden. In Proben von 6 Patienten konnten 2 Erreger angezüchtet werden und bei je einer Person fanden sich 4 bzw. 5 verschiedene Keime.

3.9.5.2 Pathohistologische Untersuchung von intraoperativ entnommenem Material

Von 225 (94,1 %) der 239 Patienten lagen Ergebnisse pathohistologischer Untersuchungen von intraoperativ entnommenen Gewebeproben vor. Diese zeigten bei 176 Patienten (78,2 %)

entzündliche Veränderungen, die sich mit einer Spondylodiszitis vereinbaren ließen. Bei 49 Patienten (21,8 %) konnte in der pathohistologischen Untersuchung anhand des intraoperativ gewonnenen Materials keine Entzündung nachgewiesen werden.

Bei den 49 Patienten ohne histologischen Nachweis einer Entzündung konnte in 12 Fällen (22,4 %) in der mikrobiologischen Untersuchung von OP-Proben ein Erreger nachgewiesen werden.

Umgekehrt führte die pathohistologische Untersuchung bei 65 Patienten zum Nachweis einer Entzündung, während die mikrobiologische Untersuchung von OP-Proben im gleichen Patientenkollektiv keinen Keim nachweisen konnte.

3.9.6 Übereinstimmung der verschiedenen Untersuchungsmethoden

Wie schon in der Einleitung beschrieben, hatte die mikrobiologische Untersuchung von intraoperativ entnommenen Gewebeproben eine höhere Keimnachweisrate als die Entnahme von Blutkulturen oder CT-gesteuerte Biopsien. Daher soll im Folgenden verglichen werden, inwieweit die Keimnachweise aus Blutkulturentnahmen bzw. CT-gesteuerten Biopsien mit Keimnachweisen aus intraoperativ entnommenen Gewebeproben übereinstimmen.

Im Patientenkollektiv fanden sich 48 Patienten, bei denen sowohl Blutkulturentnahmen als auch OP-Proben zu einem Keimnachweis führten. In 42 Fällen (87,5 %) stimmten die gefundenen Keime überein.

Im Vergleich dazu gab es 38 Patienten mit Erregernachweisen in OP-Proben und CT-Biopsien. Dabei wurde bei 36 Patienten (94,7 %) der gleiche Erreger nachgewiesen. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ($p = 0,29$).

4 Diskussion

4.1 Methodik

Die vorgelegte Studie analysiert ein konsekutives Patientenkollektiv von 239 Patienten, die aufgrund einer Spondylodiszitis an einem Zentrum operiert wurden. Dies ist eine beträchtliche Zahl im Hinblick auf die eher geringe Inzidenz der Spondylodiszitis.

Eine Schwäche der Studie ist der retrospektive Charakter. Die Parameter wurden nicht primär für die Studie erhoben, sodass nicht immer alle Parameter erhoben werden konnten. Des Weiteren gab es keine Randomisierung.

Eine weitere Schwäche der Studie ist, dass ausschließlich operierte Patienten eingeschlossen wurden. Ein Vergleich zum Krankheitsverlauf von konservativ behandelten Patienten kann nicht hergestellt werden.

4.2 Patientenkollektiv

Das in der vorliegenden Studie betrachtete Patientenkollektiv umfasst alle zwischen Januar 2014 – Dezember 2017 in der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München wegen einer Spondylodiszitis und/oder eines epiduralen Empyems operierten Patienten. Unter den 239 Patienten fanden sich 154 Männer, und 85 Frauen. Es waren also fast zwei Drittel der Patienten männlich. In der Literatur zeigt sich die Geschlechtsverteilung variabel bei einem Verhältnis von Männern zu Frauen von 1,5 – 3 zu 1 (Aagaard *et al.*, 2016; Cottle & Riordan, 2008; Hadjipavlou *et al.*, 2000). Damit entsprach das Patientenkollektiv der vorgelegten Studie den Angaben der Literatur.

Das Durchschnittsalter der 239 Patienten der vorgelegten Studie betrug 67,0 Jahre (STD 13,2 Jahre), was den Angaben aus der Literatur mit einem Durchschnittsalter von 60 – 69 Jahren entspricht (Aagaard *et al.*, 2016; Fransen *et al.*, 2014; Giordan *et al.*, 2019; Kehrer *et al.*, 2014).

4.3 Hospitalisationsdauer

Die Krankenhausaufenthaltsdauer der Patienten lag im Durchschnitt bei 30,5 Tagen (STD 20,7 Tage). Die Hospitalisationsdauer lag damit im Vergleich zu anderen Studien (30 – 57 Tage) im unteren Bereich (Butler *et al.*, 2006; Frangen *et al.*, 2006; Nolla *et al.*, 2002; Schinkel *et al.*, 2003). Dies kann dadurch erklärt sein, dass in anderen Studien teilweise auch konservativ behandelte Patienten eingeschlossen wurden, die länger hospitalisiert waren.

Im Vergleich zu den über 50-Jährigen, waren Patienten, die jünger als 50 Jahre alt waren, signifikant kürzer hospitalisiert.

4.4 Prädisponierende Faktoren und Multimorbidität

Komorbiditäten und Risikofaktoren scheinen für die Entstehung einer Spondylodiszitis eine wichtige Rolle zu spielen. So hatten die Patienten anderer Studien in 45 – 91 % der Fälle mindestens einen Risikofaktor oder eine Begleiterkrankung bis hin zu durchschnittlich 4,8 Nebendiagnosen. Die häufigsten Nebenerkrankungen waren Diabetes mellitus in 15 – 35 %, Herz-Kreislauf-Erkrankungen in 27 – 62 % und Malignome in 8 – 12 % der Fälle. 11 – 21 % der Patienten hatten Gastrointestinale Erkrankungen und bis zu 28 % eine Niereninsuffizienz (Frangen *et al.*, 2006; Giordan *et al.*, 2019; Nolla *et al.*, 2002; Sur *et al.*, 2015).

In einer großen, dänischen, retrospektiven populationsbasierten Kohortenstudie zeigte sich, dass in der Gruppe der an Spondylodiszitis-Erkrankten, im Vergleich zur Kontrollgruppe, der Anteil an Personen mit Begleiterkrankungen um den Faktor 2,5 erhöht war (Aagaard *et al.*, 2016). Einschränkend, bezüglich der Vergleichbarkeit dieser Werte, muss jedoch gesagt sein, dass Begleiterkrankungen und Risikofaktoren je nach Studie in unterschiedlichem Rahmen aufgeführt wurden. Beispielsweise wurde teilweise Adipositas als Risikofaktor aufgeführt, in dieser Studie jedoch nicht.

In dem Patientenkollektiv der vorgelegten Studie zeigten etwa 78 % der Patienten mindestens eine Nebenerkrankung. Im Durchschnitt hatten die Patienten 1,5 Begleiterkrankungen oder Risikofaktoren. Die Anteile von Diabetes mellitus, kardiovaskulären Erkrankungen, Niereninsuffizienz und gastrointestinalen Erkrankungen lagen im gleichen Bereich der oben genannten Zahlen anderer Studien. Etwa 25 % der Patienten hatten eine maligne Tumorerkrankung, was ca. 2 – 3-Mal so häufig wie in anderen Studien war. Ein möglicher Grund dafür könnte sein, dass Tumorpatienten heutzutage länger überleben (Allemani *et al.*, 2018). Häufig sind sie aber immunsupprimiert und haben daher ein erhöhtes Risiko an einer Spondylodiszitis zu erkranken (Frangen *et al.*, 2006).

15 % der Patienten hatten eine Operation oder Infiltration an Wirbelsäule in der Vorgeschichte.

Es lässt sich sagen, dass sich im in dieser Studie untersuchten Patientenkollektiv bestätigt, dass Spondylodiszitis-Patienten häufig noch an weiteren, teilweise schweren chronischen Erkrankungen leiden und daher eine besondere Patientengruppe darstellen.

4.5 Infektionsfokus

Nur in knapp 41 % der Fälle konnte ein, für das Entstehen der Spondylodiszitis verantwortlicher, Infektionsfokus bestimmt werden. In anderen Studien lag diese Zahl (50 – 63 %) etwas höher (Colmenero *et al.*, 1997; Herren *et al.*, 2017; Sapico & Montgomerie, 1979).

Wie aus einem Review aus dem Jahre 2009 von Mylona *et al.* ersichtlich, wurde jedoch in vielen Studien der Infektionsfokus nicht angegeben und wenn, dann nur in 35 % der Fälle detailliert beschreiben. Wenn es detaillierte Beschreibungen gab, dann lagen der Spondylodiszitis häufig Harnwegsinfekte (1 – 34 %) zugrunde. Endokarditiden (1 – 28 %), Entzündungen der Haut (2 – 15 %), Meningitiden (1 – 8 %) und Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (0 – 6 %) waren weitere häufig aufgetretene Fokusse (Bateman *et al.*, 1995; Carragee, 1997; Colmenero *et al.*, 1997; Hadjipavlou *et al.*, 2000; Ledermann *et al.*, 2003; McHenry *et al.*, 2002; Mylona *et al.*, 2009; Nather *et al.*, 2005; Nolla *et al.*, 2002; Osenbach *et al.*, 1990; Patzakis *et al.*, 1991; Pigrau *et al.*, 2005; Torda *et al.*, 1995).

Verglichen mit den oben beschriebenen Primärinfektionen in der Literatur sind die in der vorliegenden Arbeit gefundenen Fokusse vergleichbar. Eine Ausnahme war eine Meningitis als Ursache der Spondylodiszitis. Wie auch in anderen Studien beschrieben, ist eine Meningitis eher eine Folge als eine Ursache einer Spondylodiszitis. Daher wurde in der vorgelegten Studie eine Meningitis nicht als möglicher Infektionsfokus einbezogen (Berbari *et al.*, 2015; Frangen *et al.*, 2006; Gouliouris *et al.*, 2010).

In der vorgelegten Arbeit waren etwa 28 % der Fälle auf eine Operation oder Infiltration an der Wirbelsäule zurückzuführen. In dem oben beschriebenen Review wurde diese Möglichkeit der Primärinfektion nicht erfasst.

In einer Innsbrucker Studie wurde der Krankheitsverlauf von Patienten mit spontaner Spondylodiszitis mit dem von Patienten mit postoperativ aufgetretener Spondylodiszitis verglichen. 55 von 159 (34,6 %) an Spondylodiszitis-Erkrankten hatten zuvor einen invasiven Eingriff an der Wirbelsäule (Tschugg *et al.*, 2018). Eine spanische Studie errechnete einen Anteil von postoperativen Spondylodiszitiden an allen infektiösen Spondylodiszitiden von 30 % (Jimenez-Mejias *et al.*, 1999). Diese Zahlen entsprechen mit etwa 30 % postoperativ aufgetretener Fälle den Ergebnissen dieser Arbeit.

4.6 Lokalisation und Keimspektrum

Die Verteilung der Spondylodiszitis auf die verschiedenen Wirbelsäulenabschnitte zeigte sich wie folgt. Über 60 % der Fälle betrafen die LWS, 20 % die BWS und 18 % die HWS. Die restlichen Fälle verteilten sich auf die Übergänge BWS/LWS (7 %) und HWS/BWS (3 %). Diese Zahlen entsprechen der in der Literatur beschriebenen Läsionsverteilung (Butler *et al.*, 2006; Frangen *et al.*, 2006; Hadjipavlou *et al.*, 2000; Lener *et al.*, 2018; Sur *et al.*, 2015).

Bei 20 Patienten (8,3 %) zeigte sich ein multifokaler Befall. Auffälligkeiten bezüglich des Keimspektrums konnten bei diesen Patienten nicht festgestellt werden. In anderen Studien

wurde eine Häufung von multifokalem Befall bei spezifischen Spondylodiszitiden beschrieben (Colmenero *et al.*, 1997; Sharif, 1992).

Die Angaben bezüglich der häufigsten Auslöser der unspezifischen Spondylodiszitis in der Literatur sind relativ ausgewogen. Führend ist *Staphylococcus aureus* mit 36 – 59 % (Carragee, 1997; Frangen *et al.*, 2006; Kehrer *et al.*, 2014; McHenry *et al.*, 2002). Auch in der vorgelegten Studie ist *Staphylococcus aureus* (40,3 %) der häufigste nachgewiesene Erreger.

Bei der Analyse eines Zusammenhanges des verursachenden Erregers und der Entzündungsparameter fiel auf, dass die Patienten, die eine durch *Staphylococcus aureus* ausgelöste Spondylodiszitis hatten, bei Aufnahme signifikant höhere CRP- und Leukozytenwerte aufwiesen als die Gesamtzahl aller Patienten. Demgegenüber waren die Werte signifikant geringer, wenn *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen werden konnte.

Kim *et al.* (2010) zeigten, dass CRP-Werte und Krankheitsaktivität korrelieren. Daraus könnte man folgern, dass Spondylodiszitiden die durch *Staphylococcus aureus* ausgelöst werden, tendenziell schwerwiegender verlaufen als Spondylodiszitiden durch eine Infektion mit *Staphylococcus epidermidis*.

4.7 Keimnachweis

Blutkulturen (49,7 %) und CT-gesteuerte Biopsien (52,8 %) hatten insgesamt ähnlich hohe Nachweisquoten. Diese Werte waren im Vergleich zu den Ergebnissen anderer Autoren eher im unteren Bereich. So zeigt der Literaturvergleich Erfolgsraten bei Blutkulturentnahmen von 42 – 72 %. Für CT-gesteuerte Biopsien 31 – 91 % (Bateman & Pevzner, 1995; Carragee, 1997; Chew & Kline, 2001; Colmenero *et al.*, 1997; Kasalak *et al.*, 2018; McHenry *et al.*, 2002; Nolla *et al.*, 2002). Allerdings hatten die Studien mit den höchsten Nachweisquoten sowohl für CT-gesteuerte Biopsien als auch für Blutkulturentnahmen deutlich geringere Fallzahlen als die vorgelegte Studie. Einen Einfluss auf die Nachweisquoten könnte auch der Beginn der antibiotischen Therapie haben. Dazu fanden sich in den verglichenen Studien keine Angaben.

Je nach Lokalisation der Biopsieentnahme konnten unterschiedlich hohe Nachweisraten festgestellt werden. So führten Biopsien eines Bandscheibenfaches (40,0 %) seltener zu einem Keimnachweis als Probeentnahmen direkt aus dem Wirbelkörper (80,0 %) oder aus einem Abszess (71,1 %). Aufgrund der geringen Anzahl an Biopsien direkt aus einem Wirbelkörper (5) ist dieser Wert möglicherweise nicht aussagekräftig. Biopsien eines Abszesses (38) oder eines Bandscheibenfaches (65) wiesen dagegen höhere Fallzahlen auf. Beim Literaturvergleich fanden sich kaum Studien bezüglich der Keimnachweisrate in Abhängigkeit der Entnahmestelle der CT-gesteuerten Punktion. Eine Heidelberger Studie

weist auf eine höhere Keimnachweisrate von CT-gesteuerten Biopsien bei Bestehen eines Abszesses hin (Spira *et al.*, 2016). In der vorliegenden Arbeit zeigte sich, dass Patienten mit intraspinalem Abszess bei Aufnahme signifikant höhere CRP-Werte hatten als Patienten ohne. Außerdem gelang bei dieser Patientengruppe signifikant häufiger ein Keimnachweis. Möglicherweise ist die Keimlast bei Bestehen eines Abszesses höher, wodurch die Wahrscheinlichkeit einen Erreger nachweisen zu können höher sein könnte.

Vergleicht man die Erfolgsquoten von CT-gesteuerten Biopsien und Blutkulturen bei Patienten, die nicht antibiotisch vorbehandelt waren und bei denen beide Untersuchungen durchgeführt wurden, so war die Erfolgsquote der CT-Biopsien bei 61,4 % und bei Blutkulturen bei 43,2 %.

Bei Betrachtung des Einflusses einer antibiotischen Vorbehandlung auf die Nachweisraten von Blutkulturen und CT-Biopsien zeigte sich erstaunlicherweise, dass Blutkulturen ohne vorherige antibiotische Therapie zu 44,0 % einen Keimnachweis erbrachten und mit antibiotischer Vortherapie zu 61,0 %. Das entspricht nicht der erwarteten Reduktion der Nachweisrate unter antibiotischer Therapie. Möglicherweise sind die Ergebnisse durch eine schon auswärtig begonnene antibiotische Therapie verfälscht, die nicht dokumentiert wurde. Auch die geringere Fallzahl von Blutkulturabnahmen bei antibiotisch vorbehandelten Patienten könnte ein Grund für dieses Ergebnis sein.

Bei den CT-gesteuerten Biopsien zeigte sich unter antibiotischer Vorbehandlung eine geringere Keimnachweisrate von 40,6 % im Gegensatz zu 57,8 % ohne antibiotische Vorbehandlung. Diese Reduktion entspricht den Angaben in der Literatur (de Lucas *et al.*, 2009; Grados *et al.*, 2007).

Anhand der Keimnachweisraten unter antibiotischer Vorbehandlung könnte man den Schluss ziehen, Blutkulturen seien CT-gesteuerten Biopsien bei antibiotisch vorbehandelten Patienten überlegen. Betrachtet man allerdings nur die 22 Fälle, in denen eine antibiotische Therapie vor Aufnahme bestand und beide Untersuchungsmethoden angewendet wurden, so führten Blutkulturen (11) und CT-Biopsien (10) etwa gleich häufig zu einem Keimnachweis.

In den 70 Fällen, in denen beide Untersuchungsmethoden zum Einsatz kamen, zeigte sich, dass CT-Biopsien bei 39 Patienten (55,7 %) und Blutkulturen bei 32 Patienten (45,7 %) zu einem Keimnachweis führten. Diese Nachweisraten entsprechen auch den Angaben in der Literatur. Biopsien waren Blutkulturen also überlegen, wenn beide Verfahren angewendet wurden. Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant.

4.7.1 Postoperative Spondylodiszitiden zeigen öfter *Staphylococcus epidermidis*

Ging der Spondylodiszitis eine Operation an der Wirbelsäule voraus, zeigte sich bei diesen Patienten ein verändertes Keimspektrum. In 37,5 % der Fälle wurde *Staphylococcus*

epidermidis nachgewiesen. Der ansonsten häufigste gefundene Erreger *Staphylococcus aureus* stellte nur 12,5 % der nachgewiesenen Keime dar. Diese Verschiebung des Keimspektrums zeigte sich auch bei anderen Studien in denen postoperative Fälle betrachtet wurden, allerdings nicht in diesem Ausmaß. In diesen Studien zeigte sich *Staphylococcus epidermidis* bei 23 – 35 % der postoperativen Fälle mit Keimnachweis (Jimenez-Mejias *et al.*, 1999; Tschugg *et al.*, 2018).

4.8 Laborwerte korrelieren mit Keimnachweis

In der vorgelegten Studie wurden die CRP- und Leukozytenwerte bei Aufnahme, 3 – 4 Tage postoperativ sowie bei Entlassung erfasst. Zusätzlich wurden die CRP-Werte am Tag von Blutkulturentnahmen oder CT-Biopsien betrachtet. Die jeweiligen Werte entsprechen den erwarteten erhöhten Werten gemäß anderen Studien. Insbesondere das CRP war sowohl in dieser Arbeit also auch beim Literaturvergleich bei über 90 % der Spondylodiszitis-Patienten erhöht und es wird die Verwendung als Screening- oder Verlaufsparemeter hervorgehoben (Cheung & Luk, 2012; Cramer *et al.*, 2003). So zeigte sich auch bei unseren Patienten, bei Vergleich der Mittelwerte bei Aufnahme und Entlassung, eine CRP-Reduktion um 56,5 %. Der Leukozytenwert zeigte sich dagegen als weniger verlässlicher Parameter. Es bestand nur bei 50 % der Patienten bei Aufnahme eine Leukozytose.

Auffällig war, dass sowohl die Blutkulturentnahmen als auch die CT-gesteuerten Biopsien bei erhöhten CRP-Werten häufiger einen Keimnachweis erzielten.

Die CRP-Werte von Patienten mit positiver Blutkultur (18,6 mg/dl) waren im Durchschnitt 73,8 % höher als der durchschnittliche CRP-Wert bei Patienten mit negativer Blutkultur (10,7 mg/dl).

Bei den CT-gesteuerten Biopsien zeigt sich ein ähnliches Bild. Auch hier war der Durchschnitt der CRP-Werte bei Patienten mit positivem Keimnachweis (10,9 mg/dl) um 78,7 % erhöht gegenüber Patienten bei denen kein Keim (6,1 mg/dl) nachgewiesen werden konnte. Allerdings unterschied sich das Patientenkollektiv insofern, dass die durchschnittlichen CRP-Werte bei Blutkulturentnahme mit 14,3 mg/dl deutlich über dem Mittelwert von 8,5 mg/dl bei CT-Biopsie-Entnahme lagen.

Die beschriebene Korrelation von erhöhten CRP-Werten und positivem Keimnachweis in CT-Biopsien wird auch in anderen Studien beschrieben (Ahuja *et al.*, 2017; Ang *et al.*, 2019). Es könnte daher sinnvoll sein, den CRP-Wert in Erwägungen, ob eine CT-gesteuerte Biopsie durchgeführt werden sollte, mit einzubeziehen. Da der CRP-Wert mit der Krankheitsaktivität korreliert, könnte es sein, dass höhere CRP-Werte auch mit einer größeren Entzündungsaktivität und höheren Keimzahlen einhergehen (Kim *et al.*, 2010). Dadurch

könnte die Wahrscheinlichkeit, einen positiven Keimnachweis in der CT-Biopsie zu erzielen, steigen.

5 Zusammenfassung

Die vorliegende Arbeit sollte die beiden diagnostischen Verfahren Blutkulturentnahme und CT-gesteuerte Biopsie vergleichen, Risikofaktoren erfassen und Auffälligkeiten des Erregerspektrums, sowie Zusammenhänge zwischen Laborwerten und dem Erfolg der genannten diagnostischen Verfahren analysieren.

Dafür wurden Daten von 239 Patienten, die zwischen Januar 2014 bis Dezember 2017 in der Neurochirurgischen Klinik des Klinikums rechts der Isar in München operiert wurden, retrospektiv untersucht. Dies geschah anhand klinischer, mikrobiologischer, pathohistologischer und laborchemischer Befunde.

Von 239 Patienten waren 154 Patienten männlich und 85 weiblich. Das Patientenkollektiv zeigte einen Altersdurchschnitt von 67,0 Jahren. Ein gesicherter Fokus als Ursache der Spondylodiszitis konnte bei 98 Patienten ausgemacht werden. Wirbelsäulennahe Operationen und Infiltrationen waren zusammen für über 35% dieser Patienten verantwortlich. Bei 186 Patienten konnte ein Erreger festgestellt werden. Bei etwa 40 % dieser Patienten konnte *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden. Patienten, die postoperativ an einer Spondylodiszitis erkrankten, wiesen ein abweichendes Keimspektrum vor. Bei ihnen wurde in fast 40 % der Fälle, in der ein Keimnachweis vorlag, *Staphylococcus epidermidis* nachgewiesen. Der ansonsten häufigste Erreger *Staphylococcus aureus* war nur bei knapp 13 % der Erkrankten dieses Patientenkollektivs zu finden.

Auffällig war, dass die durchschnittlichen CRP- und Leukozytenwerte bei Aufnahme signifikante Unterschiede aufwiesen, je nachdem welcher Erreger die Spondylodiszitis auslöste. So war der CRP-Wert im Gesamtdurchschnitt aller Patienten bei Aufnahme 11,6 mg/dl. Wenn *Staphylococcus aureus* nachgewiesen werden konnte war der CRP-Mittelwert bei Aufnahme 18,2 mg/dl. Bei Nachweis von *Staphylococcus epidermidis* 7,9 mg/dl.

Bei 108 durchgeführten CT-gesteuerten Biopsien und 165 entnommenen Blutkulturen führten beide Verfahren in etwa 50 % zu einem Keimnachweis. CT-Biopsien führten abhängig von der Lokalisation der Probenentnahme unterschiedlich oft zu einem Keimnachweis. So waren über 70 % der Abszessbiopsien positiv, aber nur 40 % der Bandscheibenfach-Biopsien. Bei beiden Verfahren korrelierte die Nachweisrate signifikant mit der Höhe des CRP-Wertes.

Bei 70 Patienten wurden beide Verfahren eingesetzt. In dieser Kohorte führten CT-Biopsien (56 %) häufiger zu einem Keimnachweis als Blutkulturen (46 %). Betrachtet man nur die 44 Patienten, die antibiotisch nicht vorbehandelt waren und bei denen beide Verfahren durchgeführt wurden, so erreichten auch in diesem Patientenkollektiv CT-Biopsien (61 %) eine höhere Erfolgsquote als Blutkulturen (43 %).

Die vorliegende Arbeit konnte aufgrund der hohen Patientenzahl Hinweise liefern, wie die Diagnostik der Spondylodiszitis verbessert werden könnte. So könnte es von Bedeutung sein, die Höhe des CRP-Wertes, der Nachweis eines intraspinalen Abszesses und eine mögliche antibiotische Vorbehandlung bei der Wahl der diagnostischen Optionen mit einzubeziehen, um die vorhandenen Ressourcen möglichst effizient zu nutzen.

6 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Geschlechtsverteilung.....	16
Abbildung 2 Altersverteilung.....	17
Abbildung 3 Altersverteilung nach Geschlecht.....	18
Abbildung 4 Vergleich der stationären Aufenthaltsdauer in Abhängigkeit des Alters.....	19
Abbildung 5 Anzahl an Begleiterkrankungen	21
Abbildung 6 CRP-Werte während des stationären Verlaufs.....	23
Abbildung 7 Leukozytenwerte während des stationären Verlaufs	24
Abbildung 8 Korrelation der Leukozyten- und CRP-Werte bei Aufnahme	25
Abbildung 9 Betroffene Wirbelsäulenabschnitte.....	26
Abbildung 10 Vergleich der Häufigkeit von unifokaler und multifokaler Entzündung	27
Abbildung 11 Verteilung der Spondylodiszitis auf die einzelnen Wirbelsäulensegmente.....	28
Abbildung 12 CRP-Wert bei Aufnahme bei Patienten mit und ohne Abszessnachweis.....	29
Abbildung 13 Anzahl der Nachweise der verschiedenen Erreger	30
Abbildung 14 Testergebnisse der CT-gesteuerten Biopsien in Abhängigkeit der Lokalisation der Probeentnahme.....	33
Abbildung 15 CRP-Werte bei CT-Biopsieentnahme	34
Abbildung 16 Vergleich der Testergebnisse von Blutkulturen und CT-gesteuerten Biopsien	35
Abbildung 17 CRP-Werte bei Blutkulturentnahme	36
Abbildung 18 Vergleich der Testergebnisse von Blutkulturentnahmen in Abhängigkeit einer antibiotischen Vortherapie	37
Abbildung 19 Vergleich der Testergebnisse von CT-Biopsien in Abhängigkeit einer antibiotischen Vortherapie	38
Abbildung 20 Testergebnisse bei Patienten bei denen beide Untersuchungsmethoden durchgeführt wurden	39
Abbildung 21 Testergebnisse der 44 Patienten, bei denen eine CT-gesteuerte Biopsie und eine Blutkultur entnommen wurde und keine antibiotische Vorbehandlung erfolgte	40

7 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Komorbiditäten und Risikofaktoren	20
Tabelle 2 Infektionsfokus.....	22
Tabelle 3 CRP- und Leukozytenwerte in Abhängigkeit des verursachenden Erregers.....	32

8 Abkürzungsverzeichnis

BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
BWS	Brustwirbelsäule
Bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
<i>E. coli</i>	<i>Escherichia coli</i>
F-18-FDG-PET	Positronenemissionstomografie mit Fluor-18-Fluorodeoxyglucose
GIT	Gastrointestinaltrakt
HWS	Halswirbelsäule
LWS	Lendenwirbelsäule
MRSA	Methicillin-resistenter <i>Staphylococcus aureus</i>
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
STD	Standardabweichung

9 Literaturverzeichnis

- Aagaard, T., Roed, C., Dahl, B., & Obel, N. (2016). Long-term prognosis and causes of death after spondylodiscitis: A Danish nationwide cohort study. *Infect Dis (Lond)*, *48*(3), 201-208. doi:10.3109/23744235.2015.1103897
- Ahuja, N., & Sharma, H. (2017). The effectiveness of computed tomography-guided biopsy for the diagnosis of spondylodiscitis: an analysis of variables affecting the outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *21*(9), 2021-2026.
- Allemani, C., Matsuda, T., Di Carlo, V., Harewood, R., Matz, M., Nikšić, M., . . . Group, C. W. (2018). Global surveillance of trends in cancer survival 2000-14 (CONCORD-3): analysis of individual records for 37 513 025 patients diagnosed with one of 18 cancers from 322 population-based registries in 71 countries. *Lancet (London, England)*, *391*(10125), 1023-1075. doi:10.1016/S0140-6736(17)33326-3
- Ang, M. T., Wong, G. R., Wong, D. R., Clements, W., & Joseph, T. (2019). Diagnostic yield of computed tomography-guided biopsy and aspiration for vertebral osteomyelitis. *J Med Imaging Radiat Oncol*, *63*(5), 589-595. doi:10.1111/1754-9485.12923
- Ascione, T., Balato, G., Di Donato, S. L., Pagliano, P., Granata, F., Colella, G., & Ruosi, C. (2017). Clinical and microbiological outcomes in haematogenous spondylodiscitis treated conservatively. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, *26*(Suppl 4), 489-495. doi:10.1007/s00586-017-5036-4
- Babouee Flury, B., Elzi, L., Kolbe, M., Frei, R., Weisser, M., Scharen, S., . . . Battegay, M. (2014). Is switching to an oral antibiotic regimen safe after 2 weeks of intravenous treatment for primary bacterial vertebral osteomyelitis? *BMC Infect Dis*, *14*, 226. doi:10.1186/1471-2334-14-226
- Bateman, J. L., & Pevzner, M. M. (1995). Spinal osteomyelitis: a review of 10 years' experience. *Orthopedics*, *18*(6), 561-565.
- Berberi, E. F., Kanj, S. S., Kowalski, T. J., Darouiche, R. O., Widmer, A. F., Schmitt, S. K., . . . Infectious Diseases Society of, A. (2015). 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*, *61*(6), 26-46. doi:10.1093/cid/civ482
- Bernard, L., Dinh, A., Ghout, I., Simo, D., Zeller, V., Issartel, B., . . . Mulleman, D. (2015). Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *The Lancet*, *385*(9971), 875-882. doi:10.1016/S0140-6736(14)61233-2
- Bogdan, C. (2009). *Infektiöse Spondylodiszitis* (Thieme Ed. Vol. 5). Stuttgart, New York: Hufschmidt, Andreas, Lücking, Carl Hermann, Rauer, Sebastian.
- Bogert, J., Tateen, A., & Hempfing, A. (2017). Die konservative und operative Therapie der unspezifischen Spondylodiszitis. [Conservative and surgical therapy of bacterial spondylodiscitis]. *Die Wirbelsäule*, *01*(04), 273-283. doi:10.1055/s-0043-115566
- Bornemann, R., Müller-Broich, J. D., Deml, M., Sander, K., Wirtz, D. C., & Pflugmacher, R. (2015). Diagnose und Behandlung der Spondylitis/Spondylodiszitis in der Klinikroutine. [Diagnosis and

- Treatment of Spondylodiscitis/Spondylitis in Clinical Practice]. *Z Orthop Unfall*, 153(05), 540-545. doi:10.1055/s-0035-1546216
- Butler, J. S., Shelly, M. J., Timlin, M., Powderly, W. G., & O'Byrne, J. M. (2006). Nontuberculous Pyogenic Spinal Infection in Adults: A 12-Year Experience From a Tertiary Referral Center. *Spine*, 31(23), 2695-2700. doi:10.1097/01.brs.0000244662.78725.37
- Carragee, E. J. (1997). Pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am*, 79(6), 874-880. doi:10.2106/00004623-199706000-00011
- Chelli Bouaziz, M., Ladeb, M. F., Chakroun, M., & Chaabane, S. (2008). Spinal brucellosis: a review. *Skeletal Radiol*, 37(9), 785-790. doi:10.1007/s00256-007-0371-x
- Cheung, W. Y., & Luk, K. D. (2012). Pyogenic spondylitis. *Int Orthop*, 36(2), 397-404. doi:10.1007/s00264-011-1384-6
- Chew, F. S., & Kline, M. J. (2001). Diagnostic yield of CT-guided percutaneous aspiration procedures in suspected spontaneous infectious diskitis. *Radiology*, 218(1), 211-214. doi:10.1148/radiology.218.1.r01ja06211
- Colmenero, J. D., Jimenez-Mejias, M. E., Sanchez-Lora, F. J., Reguera, J. M., Palomino-Nicas, J., Martos, F., . . . Pachon, J. (1997). Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases. *Ann Rheum Dis*, 56(12), 709-715. doi:10.1136/ard.56.12.709
- Cooper, K., Glenn, C. A., Martin, M., Stoner, J., Li, J., & Puckett, T. (2016). Risk factors for surgical site infection after instrumented fixation in spine trauma. *J Clin Neurosci*, 23, 123-127. doi:10.1016/j.jocn.2015.08.023
- Cornett, C. A., Vincent, S. A., Crow, J., & Hewlett, A. (2016). Bacterial Spine Infections in Adults: Evaluation and Management. *J Am Acad Orthop Surg*, 24(1), 11-18. doi:10.5435/jaaos-d-13-00102
- Cottle, L., & Riordan, T. (2008). Infectious Spondylodiscitis. *The Journal of infection*, 56, 401-412. doi:10.1016/j.jinf.2008.02.005
- Cramer, J., Haase, N., Behre, I., & Ostermann, P. A. W. (2003). Spondylitis und Spondylodiszitis. *Trauma und Berufskrankheit*, 5(3), 336-341. doi:10.1007/s10039-003-0771-7
- D'Agostino, C., Scorzolini, L., Massetti, A. P., Carnevalini, M., d'Ettorre, G., Venditti, M., . . . Orsi, G. B. (2010). A seven-year prospective study on spondylodiscitis: epidemiological and microbiological features. *Infection*, 38(2), 102-107. doi:10.1007/s15010-009-9340-8
- de Lucas, E. M., Gonzalez Mandly, A., Gutierrez, A., Pellon, R., Martin-Cuesta, L., Izquierdo, J., . . . Quintana, F. (2009). CT-guided fine-needle aspiration in vertebral osteomyelitis: true usefulness of a common practice. *Clin Rheumatol*, 28(3), 315-320. doi:10.1007/s10067-008-1051-5
- Duarte, R. M., & Vaccaro, A. R. (2013). Spinal infection: state of the art and management algorithm. *European Spine Journal*, 22(12), 2787-2799.
- Dufek, P., Salis-Soglio, G. F. v., & Bozdech, Z. (1987). Die unspezifische bakterielle Spondylitis - eine Analyse von 32 Fällen. [Nonspecific Bacterial Spondylitis - An Analysis of 32 Cases]. *Z Orthop Unfall*, 125(03), 255-261. doi:10.1055/s-2008-1044724

- Eismont, F. J., Bohlman, H. H., Soni, P. L., Goldberg, V. M., & Freehafer, A. A. (1983). Pyogenic and fungal vertebral osteomyelitis with paralysis. *J Bone Joint Surg Am*, *65*(1), 19-29.
- Enoch, D. A., Cargill, J. S., Laing, R., Herbert, S., Corrah, T. W., & Brown, N. M. (2008). Value of CT-guided biopsy in the diagnosis of septic discitis. *Journal of Clinical Pathology*, *61*(6), 750. doi:10.1136/jcp.2007.054296
- Eren Gok, S., Kaptanoglu, E., Celikbas, A., Ergonul, O., Baykam, N., Eroglu, M., & Dokuzoguz, B. (2014). Vertebral osteomyelitis: clinical features and diagnosis. *Clin Microbiol Infect*, *20*(10), 1055-1060. doi:10.1111/1469-0691.12653
- Esendagli-Yilmaz, G., & Uluoglu, O. (2015). Pathologic basis of pyogenic, nonpyogenic, and other spondylitis and discitis. *Neuroimaging Clin N Am*, *25*(2), 159-161. doi:10.1016/j.nic.2015.01.011
- Fantoni, M., Trecarichi, E. M., Rossi, B., Mazzotta, V., Di Giacomo, G., Nasto, L. A., . . . Pola, E. (2012). Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *16 Suppl 2*, 2-7.
- Flückiger, M., Andreisek, G., & Hasse, B. (2014). Acute spondylodiscitis. *Praxis (Bern 1994)*, *103*(19), 1103-1013. doi:10.1024/1661-8157/a001767
- Frangen, T., Kälicke, T., Gottwald, M., Andereya, S., Andress, H. J., Russe, O., . . . Schinkel, C. (2006). Die operative Therapie der Spondylodiszitis: Eine Analyse von 78 Patienten. *Der Unfallchirurg*, *109*. doi:10.1007/s00113-006-1084-7
- Fransen, B. L., de Visser, E., Lenting, A., Rodenburg, G., van Zwet, A. A., & Gisolf, E. H. (2014). Recommendations for diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Neth J Med*, *72*(3), 135-138. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24846926>
- Fuentes Ferrer, M., Gutierrez Torres, L., Ayala Ramirez, O., Rumayor Zarzuelo, M., & del Prado Gonzalez, N. (2012). Tuberculosis of the spine. A systematic review of case series. *Int Orthop*, *36*(2), 221-231. doi:10.1007/s00264-011-1414-4
- Garg, R. K., & Somvanshi, D. S. (2011). Spinal tuberculosis: a review. *J Spinal Cord Med*, *34*(5), 440-454. doi:10.1179/2045772311y.0000000023
- Giordan, E., Marton, E., Scotton, G., & Canova, G. (2019). Outcomes and risk factors for spontaneous spondylodiscitis: Case series and meta-analysis of the literature. *J Clin Neurosci*, *68*, 179-187. doi:10.1016/j.jocn.2019.06.040
- Gouliouris, T., Aliyu, S. H., & Brown, N. M. (2010). Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother*, *65 Suppl 3*, iii11-24. doi:10.1093/jac/dkq303
- Grados, F., Lescure, F. X., Senneville, E., Flipo, R. M., Schmit, J. L., & Fardellone, P. (2007). Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine*, *74*(2), 133-139. doi:10.1016/j.jbspin.2006.11.002
- Hadjipavlou, A. G., Mader, J. T., Necessary, J. T., & Muffoletto, A. J. (2000). Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine (Phila Pa 1976)*, *25*(13), 1668-1679. doi:10.1097/00007632-200007010-00010

- Heller, M., Davis, K. H., Rauschmann, M., & Vogl, T. (2017). Radiologische Bildgebung der Spondylodiszitis. [Radiological imaging of spondylodiscitis]. *Die Wirbelsäule*, *01*(04), 245-254. doi:10.1055/s-0043-114031
- Herren, C., Jung, N., Pishnamaz, M., Breuninger, M., Siewe, J., & Sobottke, R. (2017). Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. *Dtsch Arztebl Int*, *114*(51-52), 875-882. doi:10.3238/arztebl.2017.0875
- Heyde, C.-E., Robinson, Y., & Jeszenszky, D. (2017). Ätiologie und Pathogenese der Spondylodiszitis. [Spondylodiscitis – Etiology and Pathogenesis]. *Die Wirbelsäule*, *01*(04), 237-244. doi:10.1055/s-0043-114013
- Heyer, C. M., Brus, L. J., Peters, S. A., & Lemburg, S. P. (2012). Efficacy of CT-guided biopsies of the spine in patients with spondylitis--an analysis of 164 procedures. *Eur J Radiol*, *81*(3), e244-249. doi:10.1016/j.ejrad.2011.02.007
- Hopkinson, N., Stevenson, J., & Benjamin, S. (2001). A case ascertainment study of septic discitis: clinical, microbiological and radiological features. *Qjm*, *94*(9), 465-470. doi:10.1093/qjmed/94.9.465
- Jimenez-Mejias, M. E., de Dios Colmenero, J., Sanchez-Lora, F. J., Palomino-Nicas, J., Reguera, J. M., Garcia de la Heras, J., . . . Pachon, J. (1999). Postoperative spondylodiskitis: etiology, clinical findings, prognosis, and comparison with nonoperative pyogenic spondylodiskitis. *Clin Infect Dis*, *29*(2), 339-345. doi:10.1086/520212
- Kapeller, P., Fazekas, F., Krametter, D., Koch, M., Roob, G., Schmidt, R., & Offenbacher, H. (1997). Pyogenic infectious spondylitis: clinical, laboratory and MRI features. *Eur Neurol*, *38*(2), 94-98. doi:10.1159/000113167
- Kasalak, O., Wouthuyzen-Bakker, M., Adams, H. J. A., Overbosch, J., Dierckx, R., Jutte, P. C., & Kwee, T. C. (2018). CT-guided biopsy in suspected spondylodiscitis: microbiological yield, impact on antimicrobial treatment, and relationship with outcome. *Skeletal Radiol*, *47*(10), 1383-1391. doi:10.1007/s00256-018-2944-2
- Kehrer, M., Pedersen, C., Jensen, T. G., & Lassen, A. T. (2014). Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: a 14-year population-based study. *J Infect*, *68*(4), 313-320. doi:10.1016/j.jinf.2013.11.011
- Kim, C. J., Song, K. H., Jeon, J. H., Park, W. B., Park, S. W., Kim, H. B., . . . Kim, N. J. (2010). A comparative study of pyogenic and tuberculous spondylodiscitis. *Spine (Phila Pa 1976)*, *35*(21), 1096-1100. doi:10.1097/BRS.0b013e3181e04dd3
- Kizilbash, Q. F., & Seaworth, B. J. (2016). Multi-drug resistant tuberculous spondylitis: A review of the literature. *Ann Thorac Med*, *11*(4), 233-236. doi:10.4103/1817-1737.191867
- Klößner, C., Valencia, R., & Weber, U. (2001). Die Einstellung des sagittalen Profils nach operativer Therapie der unspezifischen destruierenden Spondylodiszitis: ventrales oder ventrodorsales Vorgehen. *Der Orthopäde*, *30*(12), 965-976. doi:10.1007/s001320170010
- Krödel, A., & Stürz, H. (1989). Differenzierte operative und konservative Therapie der Spondylitis und Spondylodiscitis. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*, *127*, 587-596. doi:10.1055/s-2008-1040296

- Kumar, K. (2016). Spinal tuberculosis, natural history of disease, classifications and principles of management with historical perspective. *Eur J Orthop Surg Traumatol*, 26(6), 551-558. doi:10.1007/s00590-016-1811-x
- Lam, K. S., & Webb, J. K. (2004). Discitis. *Hospital medicine (London, England: 1998)*, 65, 280-286.
- Ledermann, H. P., Schweitzer, M. E., Morrison, W. B., & Carrino, J. A. (2003). MR imaging findings in spinal infections: rules or myths? *Radiology*, 228(2), 506-514. doi:10.1148/radiol.2282020752
- Lener, S., Hartmann, S., Barbagallo, G. M. V., Certo, F., Thome, C., & Tschugg, A. (2018). Management of spinal infection: a review of the literature. *Acta Neurochir (Wien)*, 160(3), 487-496. doi:10.1007/s00701-018-3467-2
- Lerner, T., Hackenberg, L., Rösler, S., Joosten, U., Halm, H., & Liljenqvist, U. (2005). Operative Therapie der unspezifischen und spezifischen Spondylodiszitis. [Surgical Treatment of Pyogenic and Tuberculous Vertebral Osteomyelitis]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 143(02), 204-212. doi:10.1055/s-2005-836455
- Linhardt, O., Götz, J., Renkawitz, T., Forster, T., Kröber, M., & Grifka, J. (2011). Erkrankungen und Verletzungen der Wirbelsäule. In J. Grifka & M. Kuster (Eds.), *Orthopädie und Unfallchirurgie: Für Praxis, Klinik und Facharztprüfung* (pp. 401-476). Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg.
- Maus, U., Andereya, S., Gravius, S., Ohnsorge, J. A., Miltner, O., & Niedhart, C. (2009). Procalcitonin (PCT) as diagnostic tool for the monitoring of spondylodiscitis. *Z Orthop Unfall*, 147(1), 59-64. doi:10.1055/s-2008-1038974
- McHenry, M. C., Easley, K. A., & Locker, G. A. (2002). Vertebral Osteomyelitis: Long-Term Outcome for 253 Patients from 7 Cleveland-Area Hospitals. *Clinical Infectious Diseases*, 34(10), 1342-1350. doi:10.1086/340102
- Meyer, B., Schaller, K., Rohde, V., & Hassler, W. (1995). The C-reactive protein for detection of early infections after lumbar microdiscectomy. *Acta Neurochir (Wien)*, 136(3-4), 145-150. doi:10.1007/bf01410617
- Michiels, I., & Jäger, M. (2017). Spondylodiszitis. *Der Orthopäde*, 46(9), 785-804. doi:10.1007/s00132-017-3436-0
- Modic, M. T., Feiglin, D. H., Piraino, D. W., Boumpfrey, F., Weinstein, M. A., Duchesneau, P. M., & Rehm, S. (1985). Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology*, 157(1), 157-166. doi:10.1148/radiology.157.1.3875878
- Müller, E. J., Russe, O. J., & Muhr, G. (2004). Osteomyelitis der Wirbelsäule. *Der Orthopäde*, 33(3), 305-315. doi:10.1007/s00132-003-0603-2
- Mylona, E., Samarkos, M., Kakalou, E., Fanourgiakis, P., & Skoutelis, A. (2009). Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum*, 39(1), 10-17. doi:10.1016/j.semarthrit.2008.03.002
- Nather, A., David, V., Hee, H. T., & Thambiah, J. (2005). Pyogenic vertebral osteomyelitis: a review of 14 cases. *J Orthop Surg (Hong Kong)*, 13(3), 240-244. doi:10.1177/230949900501300305

- Nolla, J. M., Ariza, J., Gomez-Vaquero, C., Fiter, J., Bermejo, J., Valverde, J., . . . Gudiol, F. (2002). Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. *Semin Arthritis Rheum*, 31(4), 271-278.
- Osenbach, R. K., Hitchon, P. W., & Menezes, A. H. (1990). Diagnosis and management of pyogenic vertebral osteomyelitis in adults. *Surg Neurol*, 33(4), 266-275. doi:10.1016/0090-3019(90)90047-s
- Patzakis, M. J., Rao, S., Wilkins, J., Moore, T. M., & Harvey, P. J. (1991). Analysis of 61 cases of vertebral osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res*(264), 178-183.
- Pigrau, C., Almirante, B., Flores, X., Falco, V., Rodriguez, D., Gasser, I., . . . Pahissa, A. (2005). Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med*, 118(11), 1287. doi:10.1016/j.amjmed.2005.02.027
- Pola, E., Autore, G., Formica, V. M., Pambianco, V., Colangelo, D., Cauda, R., & Fantoni, M. (2017). New classification for the treatment of pyogenic spondylodiscitis: validation study on a population of 250 patients with a follow-up of 2 years. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 26(Suppl 4), 479-488. doi:10.1007/s00586-017-5043-5
- Rausch, V. H., Bannas, P., Schoen, G., Froelich, A., Well, L., Regier, M., . . . Henes, F. O. (2017). Diagnostic Yield of Multidetector Computed Tomography in Patients with Acute Spondylodiscitis. *Rofo*, 189(4), 339-346. doi:10.1055/s-0043-101864
- Rayes, M., Colen, C. B., Bahgat, D. A., Higashida, T., Guthikonda, M., Rengachary, S., & Eltahawy, H. A. (2010). Safety of instrumentation in patients with spinal infection. *J Neurosurg Spine*, 12(6), 647-659. doi:10.3171/2009.12.Spine09428
- Robert-Koch-Institut. (2019, 11.09.2019). Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000. Retrieved from http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=136679&nummer=550&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=94068654
- Rutges, J. P., Kempen, D. H., van Dijk, M., & Oner, F. C. (2016). Outcome of conservative and surgical treatment of pyogenic spondylodiscitis: a systematic literature review. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 25(4), 983-999. doi:10.1007/s00586-015-4318-y
- Sapico, F. L., & Montgomerie, J. Z. (1979). Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: Report of Nine Cases and Review of the Literature. *Clinical Infectious Diseases*, 1(5), 754-776. doi:10.1093/clinids/1.5.754
- Schinkel, C., Gottwald, M., & Andress, H. J. (2003). Surgical treatment of spondylodiscitis. *Surg Infect (Larchmt)*, 4(4), 387-391. doi:10.1089/109629603322761445
- Schmitz, A., Risse, J. H., Grunwald, F., Gassel, F., Biersack, H. J., & Schmitt, O. (2001). Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings in spondylodiscitis: preliminary results. *European spine journal : official publication of the European Spine Society, the European Spinal Deformity Society, and the European Section of the Cervical Spine Research Society*, 10(6), 534-539. doi:10.1007/s005860100339

- Sehn, J. K., & Gilula, L. A. (2012). Percutaneous needle biopsy in diagnosis and identification of causative organisms in cases of suspected vertebral osteomyelitis. *Eur J Radiol*, *81*(5), 940-946. doi:10.1016/j.ejrad.2011.01.125
- Sharif, H. S. (1992). Role of MR imaging in the management of spinal infections. *AJR Am J Roentgenol*, *158*(6), 1333-1345. doi:10.2214/ajr.158.6.1590137
- Shiban, E., Janssen, I., Wostrack, M., Krieg, S. M., Ringel, F., Meyer, B., & Stoffel, M. (2014). A retrospective study of 113 consecutive cases of surgically treated spondylodiscitis patients. A single-center experience. *Acta Neurochirurgica*, *156*(6), 1189-1196. doi:10.1007/s00701-014-2058-0
- Skaf, G., Domloj, N. T., Fehlings, M., Bouclaous, C., Sabbagh, A. S., Kanafani, Z., & Kanj, S. (2010). Pyogenic spondylodiscitis: An overview. *Journal of infection and public health*, *3*, 5-16. doi:10.1016/j.jiph.2010.01.001
- Sobottke, R., Seifert, H., Fätkenheuer, G., Schmidt, M., Goßmann, A., & Eysel, P. (2008). Aktuelle Diagnostik und Therapie der Spondylodiszitis. *Dtsch Arztebl International*, *105*(10), 181-187. doi:10.3238/arztebl.2008.0181
- Spira, D., Germann, T., Lehner, B., Hemmer, S., Akbar, M., Jesser, J., . . . Rehnitz, C. (2016). CT-Guided Biopsy in Suspected Spondylodiscitis--The Association of Paravertebral Inflammation with Microbial Pathogen Detection. *PLoS ONE*, *11*(1), e0146399-e0146399. doi:10.1371/journal.pone.0146399
- Stumpe, K. D., Zanetti, M., Weishaupt, D., Hodler, J., Boos, N., & Von Schulthess, G. K. (2002). FDG positron emission tomography for differentiation of degenerative and infectious endplate abnormalities in the lumbar spine detected on MR imaging. *AJR Am J Roentgenol*, *179*(5), 1151-1157. doi:10.2214/ajr.179.5.1791151
- Sur, A., Tsang, K., Brown, M., & Tzerakis, N. (2015). Management of adult spontaneous spondylodiscitis and its rising incidence. *Annals of the Royal College of Surgeons of England*, *97*(6), 451-455. doi:10.1308/rcsann.2015.0009
- Tali, E. T., Koc, A. M., & Oner, A. Y. (2015). Spinal brucellosis. *Neuroimaging Clin N Am*, *25*(2), 233-245. doi:10.1016/j.nic.2015.01.004
- Thurnher, M. M., & Olatunji, R. B. (2016). Infections of the spine and spinal cord. *Handb Clin Neurol*, *136*, 717-731. doi:10.1016/b978-0-444-53486-6.00035-1
- Torda, A. J., Gottlieb, T., & Bradbury, R. (1995). Pyogenic vertebral osteomyelitis: analysis of 20 cases and review. *Clin Infect Dis*, *20*(2), 320-328. doi:10.1093/clinids/20.2.320
- Trecarichi, E. M., Di Meco, E., Mazzotta, V., & Fantoni, M. (2012). Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, *16 Suppl 2*, 58-72.
- Tsai, T. T., Yang, S. C., Niu, C. C., Lai, P. L., Lee, M. H., Chen, L. H., & Chen, W. J. (2017). Early surgery with antibiotics treatment had better clinical outcomes than antibiotics treatment alone in patients with pyogenic spondylodiscitis: a retrospective cohort study. *BMC Musculoskeletal Disord*, *18*(1), 175. doi:10.1186/s12891-017-1533-1
- Tschugg, A., Lener, S., Hartmann, S., Rietzler, A., Neururer, S., & Thome, C. (2018). Primary acquired spondylodiscitis shows a more severe course than spondylodiscitis following spine surgery: a

single-center retrospective study of 159 cases. *Neurosurg Rev*, 41(1), 141-147. doi:10.1007/s10143-017-0829-9

Wang, Y., Wang, Q., Zhu, R., Yang, C., Chen, Z., Bai, Y., . . . Zhai, X. (2016). Trends of spinal tuberculosis research (1994-2015): A bibliometric study. *Medicine (Baltimore)*, 95(38). doi:10.1097/md.0000000000004923

Wimmer, C., & Stöckl, B. (2004). *Septische Knochen-und Gelenkchirurgie*. Berlin, Heidelberg, New York: Hendrich, Christian, Frommelt, Lars, Eulert, Jochen.

Woertgen, C., Rothoerl, R. D., Englert, C., & Neumann, C. (2006). Pyogenic spinal infections and outcome according to the 36-item short form health survey. *J Neurosurg Spine*, 4(6), 441-446. doi:10.3171/spi.2006.4.6.441

Yilmaz, U. (2011). Spondylodiscitis. *Radiologe*, 51(9), 772-778. doi:10.1007/s00117-011-2145-7

Zarghooni, K., Röllinghoff, M., Sobottke, R., & Eysel, P. (2012). Treatment of spondylodiscitis. *International orthopaedics*, 36(2), 405-411. doi:10.1007/s00264-011-1425-1

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die mich bei der Anfertigung meiner Dissertation unterstützt haben.

Besonders danken möchte ich meinem Betreuer Prof. Dr. med. Ehab Shiban und meiner Mentorin Dr. med. Ann-Kathrin Jörger für die Themenstellung sowie für die hervorragende Betreuung während der Durchführung der Arbeit. Bei Rückfragen oder Problemen konnte ich jederzeit auf freundliche und konstruktive Unterstützung vertrauen und danke für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens.

Großer Dank gilt meiner Familie, die mich nicht nur bei dieser Dissertation unterstützt hat, sondern auch während all der Jahre des Studiums in München. Ich bewundere ihre nicht endende Begeisterung für die Medizin, die mich dazu ermutigt hat, diesen Weg zu gehen.

Danken möchte ich auch meinen Freunden, die mich durch Höhen und Tiefen begleitet haben, stets ein offenes Ohr hatten und gegebenenfalls für die nötige Ablenkung gesorgt haben.