



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Fakultät für Medizin
Neurochirurgische Klinik und Poliklinik

Niedrig virulente Infektionen in der Wirbelsäulen Chirurgie

Mohammed Khalil Mohammed Issa

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

Doktors der Medizin (Dr. med.)

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Bernhard Meyer
2. Priv.-Doz. Dr. Christoph Spinner

Die Dissertation wurde am 02.12.2019 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.05.2020 angenommen.

Danksagung

Ich danke Univ.-Prof. Dr. med. Bernhard Meyer für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung, diese Studie in der neurochirurgischen Klinik durchzuführen.

Sowie danke ich ganz herzlich Herren PD. Dr. med. Ehab Shiban für die ausgezeichnete Betreuung und Begleitung während meiner Arbeit.

Mein Dank gilt auch allen Mitarbeitern und Patienten der neurochirurgischen Klinik, ohne ihre Hilfsbereitschaft und Engagement würde die Studie nicht existieren.

Vom ganzen Herzen möchte ich meinen Eltern und Gasteltern für Ihre grenzenlose Unterstützung und meinen Freunden, dafür, dass sie immer an meiner Seite waren.

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis.....	7
II. Tabellenverzeichnis.....	8
III. Abkürzungsverzeichnis.....	9
1. Einleitung und Fragestellung.....	10
2. Theoretischer Hintergrund.....	12
2.1. Schraubenlockerung (SL).....	12
2.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren.....	12
2.1.2. Diagnostik.....	13
2.2. Anschlussdegeneration bzw. -instabilität (ASDi).....	16
2.3. Periprothetische Infektionen (PPI).....	19
2.3.1. Epidemiologie.....	19
2.3.2. Pathogenese und Klassifikation.....	19
2.3.3. Keime der periprothetischen Infektionen.....	22
2.3.4. Konzept des Biofilms.....	22
2.3.5. Therapie.....	23
2.4. Posteriore dynamische Stabilisierungssysteme (PDS).....	26
2.4.1. Cosmic®.....	28
2.4.2. Dynesys®.....	32
2.5. Polyetheretherketone (PEEK)	34
3. Methoden.....	36
3.1. Studiendesign.....	36
3.2. Ein- und Ausschlusskriterien und Patientengut.....	36
3.3. Outcome Parameter.....	37
3.4. Infektionsscreening bei Revisionsoperation.....	37
3.4.1. Histologische Analyse.....	38
3.4.2. Mikrobiologische Kulturen aus Abstrichen.....	38
3.4.3. Sonikation.....	38
3.5. Statistische Analyse.....	40

4.	Ergebnisse.....	41
	4.1. Klinische Ergebnisse.....	41
	4.1.1. Alter und Geschlecht.....	41
	4.1.2. Komorbiditäten.....	43
	4.1.2.1. kardiovaskuläre Erkrankungen.....	43
	4.1.2.2. Diabetes Mellitus.....	44
	4.1.2.3. Lungenerkrankungen.....	44
	4.1.2.4. Rheumatologische Erkrankungen.....	45
	4.1.2.5. Bodymass-Index.....	45
	4.1.2.6. Nikotinabusus.....	45
	4.1.2.7. Chronischer C2-Abusus.....	45
	4.1.2.8. Tumorerkrankungen.....	46
	4.1.2.9. Osteoporose.....	46
	4.1.2.10. Endokrinologische Erkrankungen.....	46
	4.1.2.11. Dauer zwischen erster und zweiter Operation...	46
	4.1.3. Laborchemische Untersuchungen	
	und stationäre Aufenthaltsdauer.....	47
	4.2. Mikrobiologische Ergebnisse.....	49
	4.3. Beurteilung der Mikrobiologie.....	51
	4.3. Histopathologische Ergebnisse.....	52
5.	Diskussion.....	53
	5.1. Niedrig-virulente Keime als Ursache für die Schraubenlockerung.....	53
	5.2. Keimspektrum und Pathophysiologie der Entstehung der niedrig-virulente	
	Infektionen	54
	5.3. Nachweismethoden niedrig-virulenter Keime.....	55
	5.4. Keimquellen.....	56

5.5. Laborchemische Parameter als Marker für die niedrig-virulente Infektion:.....	57
5.6. Interpretation der histopathologischen Ergebnisse.....	58
5.7. Mechanische und chemische Ursachen für die Schraubenlockerung im Vergleich zur Anschlussinstabilität.....	59
5.8. Therapiemöglichkeiten und Aussichten der niedrig-virulenten Infektionen im Zusammenhang mit der SL.....	60
5.9. Limitationen.....	62
6. Zusammenfassung.....	63
7. Summery.....	65
8. Literaturverzeichnis.....	67
9. Lebenslauf.....	84

I. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb.1. Halo-Zeichen im CT bei SL.....	13
Abb.2. Winkel zw. PS-Achse und kranialer Endplatte bei SL.....	14
Abb.3. ASDi nach dorsaler Spondylodese.....	18
Abb.4. Cosmic® als dynamisches semirigides Schraubensystem.....	28
Abb.5. Cosmic® bei SL in Röntgen- bzw. CT-Aufnahmen.....	30
Abb.6. Cosmic bei einer ASDi in der CT-Aufnahme vor der zweiten OP.....	31
Abb.7. Dyneses® vor und nach Feststellung einer SL.....	33
Abb.8. Laterale Röntgenaufnahme vor und nach PEEK-Rod-Stabilisierung.....	35
Abb.9. Sonikationsprinzip.....	39
Abb.10. Sonikation-Tube mit dem Implantat und das Sonikationsgerät.....	40
Abb.11. Patientenzahl in den Studiengruppen.....	41
Abb.12. Patientenalter in den Studiengruppen.....	41
Abb.13. Studiengruppe: Verteilung von Alter und Geschlecht.....	42
Abb.14. Kontrollgruppe: Verteilung von Alter und Geschlecht.....	42
Abb.15. Patientenanteil mit Diabetes mellitus Typ II.....	44
Abb.16. Pulmonale Erkrankungen.....	44
Abb.17. Malignität als Risikofaktor für die Schraubenlockerung.....	46
Abb.18. Laborchemische Untersuchungen und stationäre Aufenthaltsdauer; Klinische Verteilung.....	48
Abb. 19. Biopsie-Ergebnisse aus dem Schraubenkanal.....	52

II. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab.1. Hinweise für Implantantversagen oder Implantatlockerung.....	15
Tab.2. Weiner-Klassifikation.....	16
Tab. 3. Riskofaktoren für postoperative Infektion an der WS.....	20
Tab.4. Definition der Protheseninfektion.....	21
Tab.5. Keimspektrum für Früh- und Spätinfektion bei Spondylidese in der Wirbelsäulenchirurgie.....	24
Tab.6. Einteilung der Protheseninfektionen.....	25
Tab. 7. Verschiedene dynamische Systeme und ihre Wirkmechanismen.....	27
Tab.8. Kardiovaskuläres Erkrankungsspektrum in beiden Patientengruppen.....	43
Tab.9. BMI als Kofaktor für die niedrig-virulenten Infektionen.....	45
Tab. 10. Entzündungsparameter und stationäre Aufenthaltsdauer.....	47
Tab. 11. Ergebnisse der Keimkulturen	49
Tab. 12. Bakterienspektrum	50
Tab. 13. Zahl der nachgewiesenen Bakterien.....	51
Tab. 14. Beurteilung der mikrobiologischen Experten.....	51

III. Abkürzungsverzeichnis

Abb.	Abbildung
AP	anterior-posterior
ASA	American Society of Anesthesiology
ASD	adjacent segment degeneration: Anschlussdegeneration
ASDi	adjacent segment disease: Anschlussinstabilität
BWS	Brustwirbelsäule
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CSF	Cerebrospinal fluid
CT	Computertomographie
d.h.	das heißt
HWS	Halswirbelsäule
ICU	Intensive Care Unit
LWS	Lendenwirbelsäule
MRT	Magnetresonanztomographie
NDI	Neck Disability Index
ODI	Oswestry Disability Index (Oswestry Low Back Pain Index)
Op	Operation
PCU	Polycarbonateurethan
PDS	Posteriore dynamische Stabilisierungssysteme
PEEK	Polyetheretherketone
PET	Polyethylenterephthalat
PPI	Peri-prothetische Infektion
PS	Pedikelschrauben
SL	Schraubenlockerung
STIR	Short-Tau Inversion Recovery: Fett-Signal-Unterdrückung
Tab.	Tabelle
WK	Wirbelkörper

1. Einleitung

"Es gibt keine unheilbare Krankheit, [...] nur den Mangel an Wissen."

- Ibn Sina, 980 – 1037 n. C.

Für die Behandlung der vielfältigen Erkrankungen im Bereich der Wirbelsäule stehen sowohl konservative als auch invasive bzw. operative Möglichkeiten zur Verfügung. Der behandelnde Arzt trifft die Entscheidung für die angemessene Therapie anhand der Symptomatik des Patienten und der evidenzbasierten Medizin.

Eine der operativen Behandlungsmöglichkeiten für die degenerativen, entzündlichen und traumatologischen Erkrankungen der Wirbelsäule ist unter anderem die Spondylodese mit Pedikelschrauben und verbindenden Stäben. Der Zugang erfolgt dabei allein von dorsal oder in Kombination mit einem Zugang von lateral oder ventral. Die Spondylodese hat sich, mit ihren überschaubaren Risiken und Komplikationen als Therapiemethode in der gesamten Wirbelsäulenchirurgie etabliert (Weber et al. 2015).

Im Jahr 2014 wurden in der Bundesrepublik Deutschland circa 92.000 Patienten an der Wirbelsäule operiert. Zehn Jahre zuvor waren es nur circa 51.000 Patienten. Die operativen Eingriffe zur Stabilisierung oder Reposition der Wirbelsäule mit Instrumentierung sind von 2005 (circa 9.000 Eingriffe) bis 2014 (circa 12.300 Eingriffe) um mehr als 27% gestiegen. Außerdem nahm die Anzahl der Revisionsoperationen von 2005 bis 2014 fast um das Doppelte zu. Hierzu wurde auch die Materialentfernung gezählt (Petzold et al. 2018).

Diese Zunahme an Spondylodesen bringt auch gewisse Risiken und Komplikationen mit sich. Eine mögliche Komplikation ist das Implantatversagen im Sinne einer Schraubenlockerung. Sie tritt bei circa 5 % aller Schrauben und 20 % aller Patienten statistisch relativ häufig auf (Wu et al. 2011). Patienten im höheren Alter oder mit schlecht eingestellten Diabetes Mellitus haben ein signifikant erhöhtes Risiko der Schraubenlockerung (Wu et al. 2011).

In früheren Forschungsarbeiten vermutete man primär eine mechanische Ursache für das Problem. Die genaue Analyse anderer Ursachen für eine Schraubenlockerung wurde in der Fachliteratur bisher weitgehend vernachlässigt.

Niedrig virulente Infektionen als Ursache für die Prothesenlockerung sind in anderen Fachbereichen schon lange bekannt, zum Beispiel bei den Lockerungen von Hüftendoprothesen in der Orthopädie. Die Verursacher solcher Infektionen sind langsam wachsende Keime, wie *Propionibacterium acnes* oder *Staphylococcus epidermidis*. Diese bleiben aufgrund ihres Biofilms, der als Schutzbarriere dient, sehr lange unentdeckt. Auch die Entzündungsparameter sind selten erhöht (Renz et al. 2015, Vasso et al. 2015).

Ziel der vorliegenden Arbeit ist daher die Untersuchung niedrig virulenter Infektionen als weitere mögliche Ursache einer Schraubenlockerung in der Wirbelsäulenchirurgie, eine Wissenslücke, die diese Arbeit zu schließen versucht.

Als Studiengruppe dienten Patienten, bei denen aufgrund einer Schraubenlockerung eine erneute Operation mit Materialentfernung und Neuimplantation durchgeführt wurde. Als Vergleichsgruppe dienten Patienten, bei denen aufgrund einer Anschlussinstabilität eine erneute Operation mit Materialentfernung und Neuimplantation durchgeführt wurde. Dabei wurde das Keimwachstum an den entfernten Schrauben bei beiden Patientengruppen mittels verschiedener mikrobiologischer Screening-Tests untersucht. Der theoretische Teil dieser Dissertation beginnt mit drei häufigen Komplikationen der Instrumentierung in der Wirbelsäulenchirurgie und ihrer Entstehung (Schraubenlockerung, Anschlussinstabilität und Periprothetische Infektionen). Dann wird einen Überblick über die verschiedenen Pedikelschrauben-Stab-Systeme präsentiert. Dabei wird insbesondere auf die dynamischen Schraubensysteme und den Zusammenhang mit der Schraubenlockerung eingegangen.

2. Theoretischer Hintergrund

2.1. Schraubenlockerung (SL)

Eine Schraubenfehlage ist mit einem Risiko der Schädigung des Mylons bzw. der Nerven und der Abnahme der biomechanischen Stabilität verbunden. Die korrekte Position der Pedikelschrauben (PS) eines dynamischen Stabilisierungssystems als Langzeitimplantat scheint von großer Bedeutung zu sein. Eine hohe Inzidenz von Schraubenlockerungen könnte sowohl die Rate der Revisionsoperationen als auch die klinischen Ergebnisse beeinflussen (Kocak et al. 2010).

Bei osteoporotischem Knochen stellt die PS-Fixation jedoch eine große Herausforderung dar, da die Implantat-Knochen-Grenzfläche reduziert ist (Deckelmann et al. 2010). Dies bleibt ein signifikantes klinisches Problem mit einem gesamten Instrumentenversagen zwischen 0,6 und 11% (Weiser et al. 2017).

2.1.1. Epidemiologie und Risikofaktoren

Mit einer Inzidenz von 1 bis 15 % aller PS beim nicht-osteoporotischen Knochen, und bis zu 63% im osteoporotischen Knochen aller PS, (El Saman et al. 2013, Galbusera et al. 2015) ist die Schraubenlockerung eine ernstzunehmende Komplikation. Erhöhte Prävalenzen von PS-Lockerung wurden bei Patienten mit wiederkehrenden Schmerzen gefunden, trotz erfolgreicher Arthrodesen (Pearson et al. 2017, Kimura et al. 2017).

Verschiedene Faktoren dienen als Erklärung für diese Komplikation: Biomechanische Modelle wie stressbedingte Mikrofrakturen (Huiskes et al. 1992, Schatzker et al. 1975), lokale Belastungen auf die Schraube / Knochen-Grenzfläche (Villa et al. 2014) und auch das Vorhandensein von Abriebpartikeln des implantierten Materials wurden beschrieben (Hallab et al. 2003). Obwohl die Verlängerung der Fixation im Allgemeinen für eine Schraubenlockerung nicht relevant war, wurde darauf hingewiesen, dass der S1-Wirbel, der in einem festen Bereich eingeschlossen ist, ein zusätzlicher Risikofaktor für die Bildung von Schraubenlockerung ist. Die Verlängerung der Fixation auf das Niveau S1 muss eindeutig gerechtfertigt sein, da man herausfand, dass diese ein erheblicher Risikofaktor für die Lockerung der Pedikelschrauben ist (Bokov et al. 2017). Die Bestimmung der Knochendichte anhand

der präoperativen CT-Untersuchung kann das Risiko einer Schraubenlockerung vorhersagen und entscheidend für eine Zementaugmentierung zur Reduzierung der Schraubenlockerung sein (Bredow et al. 2016). Als eine weitere mögliche Erklärung für die Schraubenlockerung, wurde die späte postoperative Implantatinfektion beschrieben, was aber letztlich nicht von der niedrig-virulenten Infektion zu trennen ist (Galbusera et al. 2015).

2.1.2. Diagnostik

Hinsichtlich der Detektion wurden signifikante Unterschiede beobachtet, die entweder auf planarer Radiographie oder auf CT-Scans gefunden wurden. Das niedrigdosierte CT scheint die effektivste Methode für die Diagnosestellung zu sein (Galbusera et al. 2015). Als Zeichen für die Schraubenlockerung im Röntgen oder im CT-Bild gilt die radioluzente Zone „Halo“ (vgl. Abb. 1). Sie ist ein guter diagnostischer Indikator. Es konnte eine Korrelation zwischen den klinischen Beschwerden der Schraubenlockerung und der Weite der radioluzenten Zone im CT nachgewiesen werden. Die anterior-posterior Schrägansichten, die eine leicht schräge axiale Ansicht der Schrauben ermöglichen, scheinen für die Feststellung der Lockerung von Pedikelschrauben klinisch besonders geeignet zu sein (Sanden et al. 2004, Aghayev et al. 2014).

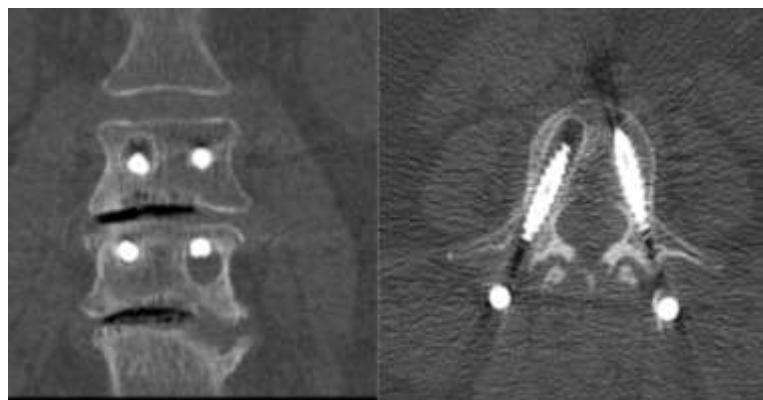


Abb. 1. Hypodenses Halo-Zeichen im CT der LWS bei Schraubenlockerung nach dorsaler Spondylodese: Prof. Zimmer, Klinikum rechts der Isar

Die Verwendung dieser Abbildung wurde von Prof. Zimmer genehmigt, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar München 2019.

Der Winkel zwischen der PS-Achse und der kranialen Endplatte stellt eine zusätzliche Möglichkeit dar die PS-Lockerung nachzuweisen. Eine Änderung dieses Winkels um mindestens 2 Grad (vgl. Abb. 2) hat eine relativ hohe Sensitivität und Spezifität zur Diagnose der Schraubenlockerung (Aghayev et al. 2014).

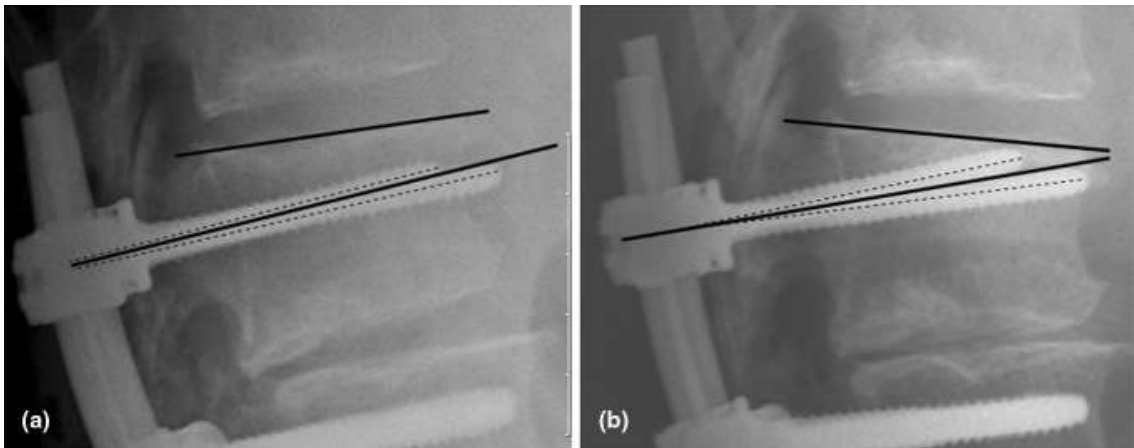


Abb. 2. Stehende laterale Röntgenaufnahmen von LW1 2 Tage (a) und 2 Monate (b) nach posteriorer Stabilisierung von L1-S1 und frühem Schraubenlockern in L1 (65-jährige Patientin). Zur quantitativen Bewertung wurde der Winkel (ϵ_2) zwischen der kranialen Endplatte (durchgezogene Linie) und der Winkelhalbierenden (durchgezogene Linie) der Schraubenachse (gestrichelte Linie) gemessen. Der Winkel erhöhte sich zwischen den beiden Nachuntersuchungen von $6,0^\circ$ auf $14,3^\circ$.

Reprinted by permission from Springer Nature: European Spine Journal (Development and validation of a quantitative method to assess pedicle screw loosening in posterior spine instrumentation on plain radiographs) (Mavrogeayev et al 2014).

Als Überblick über die unterschiedlichen Zeichen der Schraubenlockerung und der anderen Formen des Implantatversagens gegliedert anhand der jeweiligen diagnostischen Methode dient die Tabelle 1.

Tabelle 1. Hinweise für Implantatversagen oder Implantatlockerung (Rauschmann et al. 2017).

	Röntgen	CT	MRT
Schraubenlockerung	Halo-Saum	Hypodense Zone mit Umgebungssklerose	Enhancement in STIR und T2
Schraubenbruch/Stabbruch	Häufig nicht erkennbar, wenn kein Versatz	Nicht sicher erkennbar, wenn keine Dislokation vorliegt	Indirekte Zeichen Flüssigkeitsansammlung im Schraubenbereich
Cage-/WK-Ersatz-Lockerung	Vakuum-Zeichen Sinterung in Grund- und Deckplatte Veränderung des Grundplatten-Winkels	Idem zu Röntgen	Enhancement in STIR und T2

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags KG: Schattauer Verlag (Wirbelsäule interdisziplinär; operative und konservative Therapie) (Rauschmann et al. 2017).

2.2. Anschlussdegeneration bzw. -instabilität

Eine mögliche Komplikation bei der Fusion von Bewegungssegmenten an der Wirbelsäule und den daraus resultierenden erhöhten Belastungskräften im angrenzenden Segment ist die Anschlussdegeneration, i.e. die adjacent segment degeneration (ASD). Wird diese klinisch relevant, wird der Begriff adjacent segment disease (ASDi) angewandt. Zur Diagnostik der Degeneration werden mehrere Kriterien herangezogen. Die radiologische Diagnose einer Anschlussdegeneration wird in der Literatur unterschiedlich definiert. Die klinischen Studien von Siewe et al. (2011) und Siewe et al. (2014) haben universal anerkannte Kriterien für die radiologische Diagnostik ergeben. Anschlussdegeneration wird durch eine Spondylolisthese $> 4\text{mm}$, eine segmentale Kyphose > 10 Grad, eine rotatorische Hypermobilität > 15 Grad (Funktionsaufnahmen), eine laterale Translation $> 3\text{ mm}$ (a.p.-Aufnahme), ein Disc wedging > 5 (a.p.-Aufnahme), einen kompletten Kollaps des Bandscheibenfachs oder eine Verschlechterung um 2 oder mehr Grade basierend auf der Weiner Klassifikation diagnostiziert (Sehe Tabelle 2 und Abbildung 3) (Siewe et al. 2011, Siewe et al. 2014)

Tab. 2. Weiner-Klassifikation (Siewe J et al. 2014).

Grade	Klassifikation
0	Keine Veränderung, definiert als eine nicht verminderte Höhe des Bandscheibenfachs, keine Osteophyten, keine subchondrale Sklerosierung, kein Vakuumphänomen
1	Leichte Veränderungen, definiert als $< 25\%$ Verringerung der Höhe des Bandscheibenfachs, kleine Osteophyten, minimale subchondrale Sklerosierung, kein Vakuumphänomen
2	Mittlere Veränderungen, definiert als $25\text{--}75\%$ Verringerung der Höhe des Bandscheibenfachs, mittlere Osteophyten, mittlere subchondrale Sklerosierung, kein Vakuumphänomen
3	Fortgeschrittene Veränderungen, definiert als $> 75\%$ Verringerung der Höhe des Bandscheibenfachs, große Osteophyten, starke subchondrale Sklerosierung, Vakuumphänomen

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Deutschen Ärzteverlags aus Siewe J, Wenk B, Eysel P: Möglichkeiten mit Hybridinstrumentierungen an der lumbalen Wirbelsäule. OUP 2014; 2: 082–85.

Zur Diagnostik einer ASDi gehören folgende klinische Anhaltspunkte: symptomatische Spinalkanalstenose, mechanischer Rückenschmerz, sagittale oder koronare Instabilität. Das Auftreten einer Anschlussinstabilität wurde bereits nach sechs bis zwölf Monaten postoperativ berichtet (Siewe J et al. 2011, Cheh G et al. 2007). In einer retrospektiven Studie von Cheh et al. (2007) wurde in einem mittleren Follow-up Zeitraum von 7,8 Jahren eine radiologische ASD bei 42,6 % der Patienten gefunden. Patienten mit radiologischer ASD hatten höhere Oswestry-Scores¹ als die Patienten ohne ASD. 30,3 % der mit Pedikelschrauben stabilisierten Patienten entwickelten eine ASDi (Cheh et al. 2007). Andere Autoren berichten über Inzidenzen einer ASD von bis zu 24 % bei einem durchschnittlichen Follow-up Zeitraum von 39 Monaten. Hier entwickelte sich die Instabilität vor allem kranial der Fusion (Aota et al. 1995). Yang et al. konnten eine signifikante Korrelation zwischen dem klinischen Resultat und ASD zeigen, besonders bei Patienten mit ASD nach einer multisegmentalen Fusion. Hier beinhalteten die klinischen Ergebnisse das Ausmaß an Schmerzen, die Summe der benötigten Schmerzmedikation und die Arbeitsfähigkeit nach der Stabilisierung. (Yang et al. 2008). In einem Follow-up Zeitraum von 30 Jahren fanden Kumar et al. (2001) eine doppelt so hohe Inzidenz radiologischer Veränderungen im angrenzenden Segment bei Patienten nach spinaler Fusion verglichen mit Patienten ohne Fusion (Kumar et al. 2001). Im Gegensatz dazu fanden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den zwei Gruppen in den Outcome-Parametern. Die Ergebnisse wurden durch validierte klinische Scores erhoben (z.B. SF 36)². Die Autoren folgerten, dass die radiologischen Veränderungen nicht zwingend zu einer funktionellen Einschränkung führen müssen (Kumar et al. 2001). Andere Befunde der Literatur weisen darauf hin, dass es keine Korrelation zwischen der radiologisch gestellten Diagnose der Anschlussdegeneration und dem klinischen Ergebnis gibt (Okuda et al. 2004).

¹ **Oswestry-Score** misst die quantitative Behinderungsgrade bei lumbalen Rückenschmerzen (Mannion et al. 2006).

² **Der Short Form (36) Gesundheitsfragebogen** ist ein krankheitsunspezifisches Messinstrument zur Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (Bellach et al. 2000).

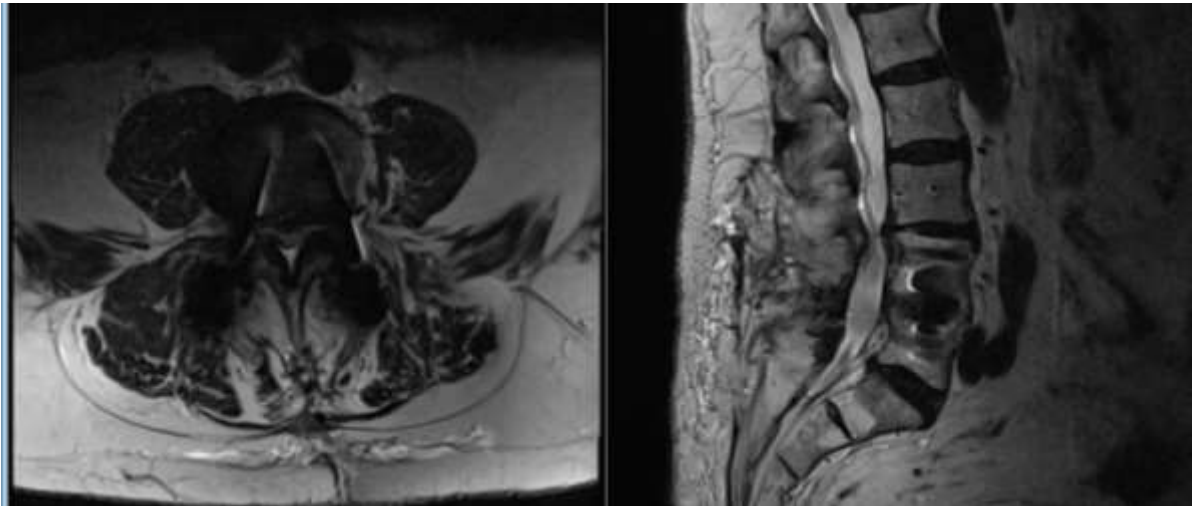


Abb. 3. Anschlussinstabilität nach dorsaler Spondylectomie: Prof. Zimmer, Klinikum rechts der Isar

Die Verwendung dieser Abbildung wurde von Prof. Zimmer genehmigt, Abteilung für Diagnostische und Interventionelle Neuroradiologie, Klinikum rechts der Isar München 2019.

2.3. Periprothetische Infektionen (PPI)

2.3.1. Epidemiologie

Die Infektionsraten nach Wirbelsäulenoperationen variieren je nach Art und Ausmaß des operativen Eingriffs, Verwendung der Instrumente und der Risikofaktoren der Patienten. Die Infektionsrate liegt nach einer Instrumentation an der Wirbelsäule zwischen 2 und 20 % (Kasliwal MK al. 2013). Mehrere Studien beschreiben eine höhere Infektionsrate bei der posterioren Instrumentation als bei der anterioren Instrumentation (Olsen et al. 2003, Ahmed et al. 2012). Die meisten Studien untersuchen die Evidenz und Epidemiologie der periprothetischen Infektionen im Bereich der Hüft- und Knieendprothesen. Insgesamt gibt es wenige Studien über periprothetische Infektionen der Wirbelsäulenchirurgie. Die PPI verursachen enorme Kosten, die bei der Revision bzw. Therapie entstehen. (Banke, et al. 2015, Winkler et al. 2014)

2.3.2. Pathogenese und Klassifikation

Die Pathogenese von Protheseninfektionen ist für die Klassifikation und die korrekte Wahl der antibiotischen und chirurgischen Behandlung essenziell (Trampuz et al. 2008). Eine Prothese kann sowohl endogen im Rahmen einer Bakteriämie bei Infekten der Luftwege, der Haut, des Urogenitaltraktes oder im Rahmen einer Zahnbehandlung, als auch exogen während der Operation infiziert werden. Letzteres kann durch eine Punktion sowie per continuitatem durch bakterielle Besiedlung der umliegenden Strukturen (Knochen, Haut, Weichteile) geschehen (Maderazo et al. 1988).

Im Gegensatz zu postoperativen Infektionen nach Wirbelsäuleneingriffen, sind die Kriterien für Frühinfektionen (≤ 3 Monate), verzögerte Infektionen (> 3 –24 Monate) und Spätinfektionen (> 24 Monate) bei einliegenden Prothesen großer Gelenke bereits etabliert. Für die zeitliche Einteilung einer postoperativen Infektion nach Wirbelsäulenoperationen gibt es aktuell keine einheitlich anerkannte Klassifikation (Dapunt et al. 2017). In dieser Arbeit werden die Infektionen im Wirbelsäulenbereich, ähnlich wie bei Protheseninfektionen, zwischen früh/spät, sowie zwischen oberflächlich und tief unterschieden (VGL. Rickert et al. 2017). In Tabelle 4 werden die Kriterien für eine PPI dargestellt. Beim Erfüllen eines Kriteriums wird die Diagnose

einer PPI gestellt. Die Risikofaktoren für die Entwicklung einer Infektion nach Wirbelsäulenstabilisierung werden in der Tabelle 3 zusammengefasst. Hier werden Typen von Risikofaktoren unterschieden und in Patientenspezifische und Operationsspezifische Risikofaktoren aufgeteilt.

Tab. 3. Risikofaktoren für postoperative Infektion an der WS. (Kasliwal et al. 2013).

Risikofaktoren Typen	Patientenspezifische Risikofaktoren	Operationspezifische Risikofaktoren
Präoperativ	Alter Männlich Steroid-Therapie Diabetes mellitus Nikotin und Alkoholabusus Höhe ASA Score Fettleibigkeit Malnutrition Immunsuppression	Präoperative Krankenhausaufenthalt Operative Vorgeschichte Trauma Tumor
Intraoperativ		Op-Dauer >5 Stunden Posteriore Instrumentation Anzahl der instrumentierten Ebenen/Segmente Implantmaterial (d.h. Titanium vs stainless steel) Verwendung von Allograft Bluttransfusion Verwendung von Zellsparern Verwendung von Mikroskopen/O-arm/C-arm offener Technik im Gegensatz zu MIS Staged surgery
Postoperativ	Blasentleerungs-/Mastdarminkontinenz Schlechte Wundhygiene Postoperative ICU Aufenthalt	CSF-Leck

Kasliwal MK, Tan LA, Traynelis VC. Infection with spinal instrumentation: Review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. Surg Neurol Int 29-Oct-2013;4

Copyright: © 2013 Kasliwal MK. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Tab. 4. Definition der Protheseninfektion: Vorliegen einer periprothetischen Infektion bei ≥ 1 erfüllten Kriterium (Renz et al. 2015)

	Kriterium	Sensitivität	Spezifität
Klinik	Fistel, eitrige periprothetische Wundsekretion, intraartikulärer Pus	20-30 %	100%
Histologie	akute Entzündung ¹ im periprothetischen Gewebe	95%-98%	98%-99%
Zellzahl im Punktat²	> 2.000/ μ l Leukozyten oder > 70 % Granulozyten	93–96 %	97–98 %
Mikrobiologie	Erregernachweis in		
	≥ 2 Biopsien (bei hochvirulenten Erregern ≥ 1 positive)	70–85 %	92 %
	Synovialflüssigkeit	60–80 %	97 %
	Sonikation ≥ 50 Kolonien/ml	85–95 %	95 %

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature: Orthopadie & Rheuma (Periprothetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie, Nora Renz, A. Trampuz 2015)

2.3.3. Keime der periprothetischen Infektion:

Die häufigsten Erreger sind Staphylokokken, die mehr als 50 % der Protheseninfektionen verursachen. Während *Staphylococcus aureus* als hochvirulenter Keim vorwiegend hämatogen die Prothese infiziert und ein akutes Krankheitsbild hervorruft (Dapunt et al. 2017, Dworsky et al. 2017), sind die koagulasenegative Staphylokokken (*Staphylococcus epidermidis* als häufigster Vertreter) niedrigvirulente Organismen, die oft perioperativ die Prothesenoberfläche besiedeln und eine subtile, wenig eindrückliche Klinik hervorrufen (Olsen et al. 2003, Nandyala 2013). Auch andere grampositive Erreger (Streptokokken, Enterokokken) sowie gramnegative Bakterien (vor allem nach Vakuumversiegelung) und Anaerobier (*Propionibacterium acnes*) werden bei Protheseninfekten nachgewiesen (Portillo et al. 2013, Collins et al. 2008). Eine therapeutische Herausforderung stellen die sogenannten Problemerreger („difficult to treat“) dar, gegen die kein Biofilm-aktives Antibiotikum verfügbar ist. Dazu gehören Rifampicin-resistente Staphylokokken, Ciprofloxacin-resistente gramnegative Bakterien sowie Pilze. In circa 10 % der Fälle handelt es sich um eine Mischinfektion mit Nachweis von mehr als einem Erreger und zu 10–30% kann kein Erreger gefunden werden (Renz und Trampuz 2015, Sampedro et al. 2010). In Tabelle 5 wird das Spektrum der Keime für Früh- und Spätinfektionen nach Spondylodese in der Literatur präsentiert.

2.3.4. Konzept des Biofilms

Biofilme sind ein strukturell komplexes dynamisches System, das die Bakterien vor Wirtsabwehrmechanismen und vor antibakteriellen Wirkstoffen schützen kann (Jacqueline et al. 2014). Sie bestehen aus einer amorphen Matrix polymerisierter Polysaccharide, in welcher die Mikroorganismen eingebettet sind und adhärent an der Implantatoberfläche sind. Diese Bakterien befinden sich in einem stark verminderten metabolischen Stadium und teilen sich langsam. Aus diesem Grund liefern konventionelle Kulturen oder periprothetische Gewebsbiopsien oft falsch negative Befunde. Biofilme entwickeln sich über Wochen bis Jahre zu komplexen mehrschichtigen Gebilden, die über rudimentäre Strukturen zur Ernährung des Biofilms (Wasserkanäle) und über extrazelluläre Botenstoffe für die Kommunikation zwischen den Bakterien verfügen. Nicht-adhärente Bakterien werden von Antibiotika,

Antikörpern und Phagozyten eliminiert, während adhärenente Bakterien in Biofilm auf der Oberfläche überleben. (Renz et al. 2015, Manish et al. 2013)

Die häufig postoperativ auftretenden Koagulase-negativen Bakterien, *Staphylococcus epidermidis* und *Propionibacterium acnes*, haben eine besondere Vorliebe für die Bildung von Biofilmen auf der Oberfläche des Implantats. Wichtige Voraussetzungen für die Bildung von Biofilmen sind die inhärenten Eigenschaften des Substrats, zum Beispiel die Rauheit der Oberfläche, die Tiefe der Windungen und die hydrophobe Tendenz des Materials. Diese Eigenschaften haben einen signifikanten Effekt auf die Geschwindigkeit und das Ausmaß der Bildung von Biofilmen durch Mikroorganismen. (Manish et al. 2013, Chang et al. 2006, Stoodley et al. 2005, Donlan et al. 2001 und 2002, Barth et al. 1989)

2.3.5. Therapie

Die Bildauswertung ist entscheidend für eine frühzeitige Diagnose und sollte klinische Befunde, Laboruntersuchungen und Behandlungszeiten ergänzen. Die Magnetresonanztomographie erkennt eine frühzeitige entzündliche Infiltration in Wirbelkörper und Weichteilen, einschließlich hyperämischer Veränderungen des ödematösen Knochenmarks, der Wirbelkörperendplatte und der Abszess- oder Phlegmonakkumulation um die Bandscheiben-, Epidural- und Paravertebralräume herum. (Pawar et al. 2016) Die fortgeschrittenen Magnetresonanztomographie-Geräte können eine abnormale Flüssigkeitsansammlung bewerten und eine heterogene Kontrastverstärkung der Endplattenarrosion aufgrund einer „Cage-„oder Schraubeninfektion kategorisieren. Die Abwehrreaktion der Patienten, der Schweregrad der Infektion, die Bakteriologie, der rechtzeitige Zeitpunkt der Behandlung, die Stabilität der Wirbelsäule und die verfügbaren medizinischen und chirurgischen Optionen müssen jedoch in vollem Umfang berücksichtigt werden. Eine aggressive chirurgische Behandlung kann Infektionsquellen beseitigen, einen stabilen Wundverschluss erzielen, die Morbidität verringern und die Integrität der Wirbelsäule wiederherstellen. Revisionsoperationen sind bei Pseudarthrosen, Implantatlockerung mit Korrekturverlust, rezidivierender Spondylodiszitis und Anschlusssegmentbefall zur Infektionskontrolle sinnvoll. (Chen et al. 2018). Die Entfernung von Implantaten, die ein positives Screening zeigen, bewirkt eine signifikante Schmerzlinderung. (Leitner et al. 2018). Ob die Anwendung vom Vancomycin-Pulver intraoperativ bei

der initialen spinalen Fusion die Entstehung von den verspäteten chronischen Infektionen und anschließender SL verhindern kann, sollte empirisch untersucht werden (Kang et al. 2015).

Tabelle 5. Keimspektrum für Früh- und Spätinfektion bei Spondylodese in der Wirbelsäulenchirurgie (Kasliwal et al. 2013)

Quelle	Keim (%)	Frühinfektion (<90 Tage) vs. Spätinfektion (>90 Tage) (%)	Monomikrobiell vs. Polymikrobiell (%)
Weinstein et al. 2000	<i>Staphylococcus aureus</i> 73.9 <i>Staphylococcus epi</i> 10.9 <i>Enterococcus faecalis</i> 6.5 <i>Pseudomonas species</i> 4.3 <i>Proteus mirabilis</i> 2.2	Früh 93.5 Spät 6.5	Monomikrobiell 76.1 Polymikrobiell 23.9
Cahill et al. 2010	<i>S. aureus</i> 47.5 MSSA 24.6 MRSA 16.4 Sensitivität unverfügbar 6.6 <i>S. epidermidis</i> 19.7 <i>Pseudomonas aeruginosa</i> 16.4 <i>Escherichia coli</i> 14.8	Früh 52.5 Spät 47.5	Monomikrobiell 65.6 Polymikrobiell 34.4
Fang et al. 2005	<i>S. aureus</i> 56.3 <i>S. epidermidis</i> 37.5 <i>Enterococcus</i> 22.9 <i>E. coli</i> 8.3 <i>P. aeruginosa</i> 8.3 <i>Enterobacter</i> 6.3 <i>Streptococcus</i> 4.2 <i>Candida</i> 2.1	Früh 83.3 Spät 16.7	Monomikrobiell 52.1 Polymikrobiell 47.9
Kim et al. 2010	MRSA 35 MSSA 30 Kein Wachstum 20	Früh 70 Spät 30	Monomikrobiell 100 Polymikrobiell 0
Levi et al. 2010	<i>S. aureus</i> 52.9 <i>Streptococcus sp.</i> 5.9 <i>Proteus mirabilis</i> 5.9 Gemischte Keime 29.4 Kein Wachstum 5.9	Früh 94.1 Spät 5.9	Monomikrobiell 70.6 Polymikrobiell 29.4
Clark et al. 1999	Kulturen x 3 Tage-Kein Wachstum 90 Culture x 7 days- <i>S. epidermidis</i> 50 <i>Propionibacterium acnes</i> 25 <i>Enterococcus</i> 16.7	Früh 0 Spät 100	Monomikrobiell 100 Polymikrobiell 0
Muschik et al. 2004	<i>S. aureus</i> 13.3 <i>S. epidermidis</i> 4.4 Kein Wachstum 82.2	Früh 0 Spät 100	Monomikrobiell 100 Polymikrobiell 0
Richards et al. 2001	<i>Propionibacterium acnes</i> 52.2	Früh 0	Monomikrobiell 100

	<i>S. epidermidis</i> 17.4 <i>Micrococcus varians</i> 4.3 <i>S. aureus</i> 4.3 Kein Wachstum 21.7	Spät 100	Polymikrobiell 0
--	--	----------	------------------

Kasliwal MK, Tan LA, Traynelis VC. Infection with spinal instrumentation: Review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Surg Neurol Int* 29-Oct-2013;4

Copyright: © 2013 Kasliwal MK. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Tabelle 6 stellt eine Zusammenfassung über die Unterschiede der Früh- und Spät-PPI. Hier ähnelt die chirurgische Behandlung der PPI in der Wirbelsäulenchirurgie, derjenigen der orthopädisch-chirurgischen Therapie der PPI von Gelenkendoprothesen.

Tabelle 6. Einteilung der Implantatinfektionen (Renz et al. 2015)

	Akut/Früh	Chronisch/Spät
Pathogenese	früh postoperativ < 4 Wochen nach Op.	verzögert (low-grade)
postoperativ		≥ 4 Wochen nach Op.
hämatogen	< 3 Wochen Symptombdauer	≥ 3 Wochen Symptombdauer
per continuitatem		
Biofilm (Reife)	unreif	reif
Klinik	akute Schmerzen, Fieber, Rötung und Schwellung	chronische Schmerzen, Lockerung des Implantats, Fistel
Erreger	hochvirulent: Staphylococcus aureus, Enterokokken, Bakterien	niedrigvirulent: Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes, gramnegative
Chirurgische Behandlung	Débridement und Erhalt des Implantats, Wechsel der mobilen Teile	Implantatwechsel, Suppressionstherapie

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Springer Nature: *Orthopädie & Rheuma (Periprothetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie, Nora Renz, A. Trampuz 2015)*

2.4 Posteriore dynamische Stabilisierungssysteme (PDS)

In den letzten 30 Jahren hat sich die dynamische Stabilisierung der Wirbelsäule als gute Alternative für die starre Fusion bei chronischen Rückenschmerzen aufgrund lumbaler degenerativer Wirbelsäulenerkrankungen oder segmentaler Hypermotilität etabliert. Die wichtigsten PDS sind Cosmic® und Dynesys® (Benezech et al. 2007, Mullholland et al. 2002, Mullholland et al. 2008, Reyes-Sanchez et al. 2010, Schwarzenbach et al. 2005). Die Tabelle 7 zeigt die verschiedenen verfügbaren dynamische Systeme und ihre Wirkmechanismen (Meyer et al. 2017).

Posteriore dynamische Stabilisierungssysteme unterteilt man in interspinöse Spacer, Pedikelschrauben-Stabsysteme und totale Facettengelenkersatz-Systeme (Khoueir et al. 2007). Relevant für die Schraubenlockerung und Anschlussinstabilität sind die Pedikelschrauben-Stab-Systeme.

Die Indikationen für die Verwendung von PS umfassen die Instabilität der vorderen Säule und die Korrektur der Rotationsdeformität, zum Beispiel bei lumbaler Wirbelsäuleninstabilität bei Frakturen, Spondylolisthesis, Tumoren, Osteomyelitis vertebralis oder postoperativen Ursachen (Dickman et al. 1992, Hartl et al. 2004, Meyer et al. 2017).

Die Pedikelschrauben-Stab-Fixierung bietet biomechanische Vorteile gegenüber anderen Formen der Osteosynthese, besonders für die Lendenwirbelsäule. Sie ermöglicht eine Fixierung weniger Segmente mit Erhalt der Lendenlordose und der Beweglichkeit der angrenzenden Segmente (Dickman et al. 1992, Kothe et al. 2004).

Biomechanisch bestimmt der äußere Durchmesser der Schraube die Ausreißfestigkeit. Der innere Durchmesser bestimmt die Ermüdungsfestigkeit im Knochen. Wenn eine PS in den Wirbelkörper eingeführt wird, sollte die dorsale Kortikalis nicht verletzt werden und die Schrauben sollten auf jeder Seite konvergieren und von guter Länge sein (Cho et al. 2010). Das Einführdrehmoment und die Ausreißfestigkeit sind signifikant besser, wenn das Einstichloch im Knochen kleiner als der innere Durchmesser der Pedikelschraube ist (Silva et al. 2013). Eine Trajektorie parallel oder kaudal zur oberen Endplatte kann den Bruch der Schraube bei wiederholter axialer Belastung minimieren. Das Einsetzen der Pedikelschraube in der

mittleren Sagittalebene bietet die beste Stabilität. Die Rotationsstabilität kann durch Hinzufügen von Querverbindern verbessert werden (Cho et al. 2010). Die konventionelle offene Technik bei der PS-Platzierung ist eine solide Methode mit niedrigen und akzeptablen Komplikationsraten (Borcek et al. 2014).

Tab. 7. Verschiedene dynamische Systeme und ihre Wirkmechanismen. (Meyer et al. 2017)

System	Hersteller	Wirkmechanismus
Cosmic®	Ulrich	Monoaxiales Schrauben-Scharniergelenk
Dynesys®	Zimmer	Bandsystem aus Polyethylenterephalat (PET) mit zylindrischen Platzhaltern aus Polycarbonateurethan (PCU)
TTL-Isobar®	Scient'X	Mono-/Polyaxiale Schrauben-Dämpfelemente integriert im Stab
DSS®	Paradigm Spine	Dynamisches Verbindungsstück mit Dämpfelement und Polyaxialer Schraubenanbindung
TOPS®	Premia Spine	Polyaxiale Schrauben mit Querelement und integriertem Dämpfungssystem

Abdruck mit freundlicher Genehmigung des Georg Thieme Verlags KG: Schattauer Verlag (Wirbelsäule interdisziplinär; operative und konservative Therapie) (Meyer et al. 2017)

2.4.1. Cosmic®

Cosmic® ist ein dynamisches Pedikelschrauben-Stab-System, das bei degenerativen Indikationen zum Einsatz kommt (Von Stempel et al. 2011). Die gelenkige Pedikelschraube (vgl. Abb. 4) bewirkt, dass die Belastung zwischen dem Implantat und der Wirbelsäule aufgeteilt wird und sie ermöglicht eine hohe Stabilität in Bezug auf die Rotationskraft (Goel et al. 2001).

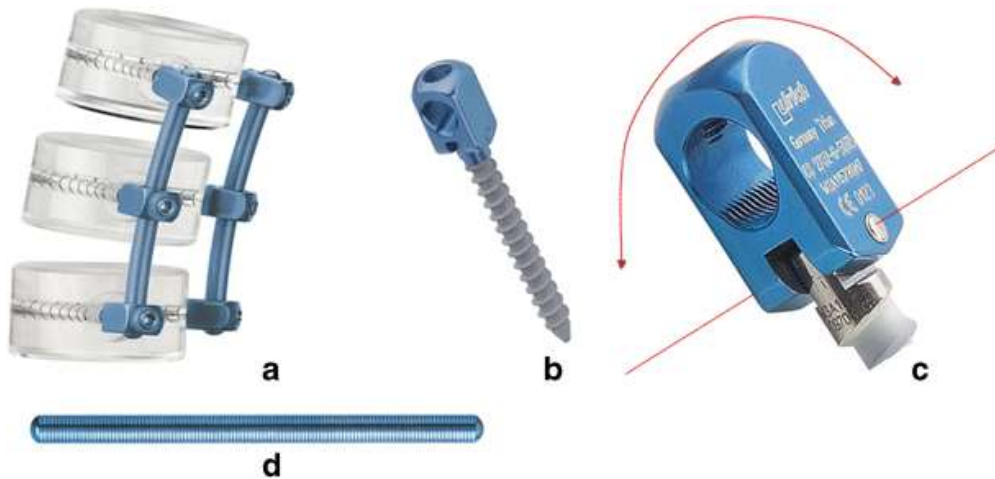


Abb.4. Cosmic dynamisches semirigides Schraubensystem (Neon; Ulrich GmbH, Ulm, Germany) mit Bionet-Beschichtung. (Stoffel et al. 2010, cosmicMIA™ Ulrich GmbH).

Reprinted by permission from Springer Nature: Acta Neurochirurgica (Pedicle screw-based dynamic stabilization of the thoracolumbar spine with the Cosmic®-system: a prospective observation, Michael Stoffel, Michael Behr, Andreas Reinke et al. 2010)

Die Belastungsverteilung und die axiale Verlagerung bewahren die stoßdämpfende Funktion der Bandscheibe und schützen die Implantate vor Bruch oder Lockerung. Das Einwachsen des Knochens in die Schraube wird durch eine Bonit-Beschichtung, eine Kalziumphosphatbeschichtung, gefördert (Sanden et al. 2002). Zu den Indikationen für die Verwendung der dynamischen Stabilisierung mittels Cosmic® zählen z.B. eine symptomatische Lumbalstenose (Claudicatio spinales), chronisch rezidivierende Lumbago bei diskogenem Schmerz und Facettensyndrom und ein rekurrenter Bandscheibenvorfall. Übergewicht und schwere Osteopenie erhöhen das Risiko für Komplikationen. Bei Übergewicht in Kombination mit der Korrektur einer

Spondylolisthesis bzw. einer Stabilisierung über mehr als drei Segmente ist das Cosmic-System® kontraindiziert (Von Strempel et al. 2011). Cosmic® zeigt in mehreren experimentellen und klinischen Studien dieselbe Rotationsstabilität wie ein gesundes Bewegungssegment. (Scifert et al. 1999). Postoperativ wird der Patient bei einer reinen Stabilisierung bereits am ersten postoperativen Tag mobilisiert und nach erfolgreichem Treppensteigen z.B. vom dritten bis fünften postoperativen Tag entlassen. Um ein vorzeitiges Lockern der Schrauben zu vermeiden, dürfen an die Schrauben nach der Fixation im Wirbelkörper keine Lagekorrekturen vorgenommen werden. Außerdem kann eine posterolaterale Fusion ein Lockern der Schrauben verhindern. Der Zugang zum Pedikel sollte lateral zum Facettengelenk nahe der Grundlinie des Processus transversus erfolgen, um den Schraubenkopf möglichst anterior zu positionieren. (Von Strempel et al. 2011).

In einer prospektiven Studie der neurochirurgischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar wurden über 100 Patienten eingeschlossen, die mit Cosmic® bei schmerzhafter degenerativer segmentaler Instabilität im Bereich der thorakolumbalen Wirbelsäule behandelt wurden. Die Patienten mit oder ohne Spinalkanalstenose wurden zwischen 2006 und 2007 stabilisiert und zeigten gute Ergebnisse in Bezug auf postoperative Schmerzreduktion und Mobilität. 91 % der Patienten waren zufrieden mit den Ergebnissen der dynamischen Stabilisierung mittels Cosmic®. Allerdings traten mehrere Komplikationen, unter anderem eine Schraubenlockerung (n = 10) auf. Bei 10 % der Patienten musste eine Re-Operation durchgeführt werden. (Stoffel et al 2010). Die prospektive Studie von Kaner und Kollegen (2010) replizierten die Ergebnisse der vorherigen Studie. Die Rate der Anschlussinstabilität bei Cosmic® war signifikant niedriger als bei der rigiden Fusion (Meyer et al. 2017). Die Abbildung 5 zeigt das bildmorphologische Phänome der SL bei COSMIC® im Röntgen bzw. CT.

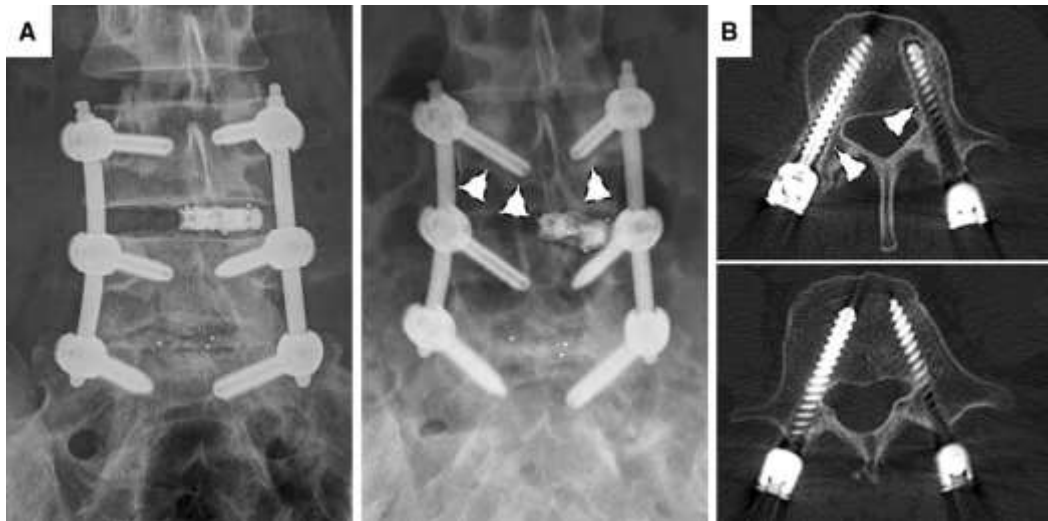


Abb. 5. COSMIC® bei SL in Röntgen- bzw. CT-Aufnahmen (Leitner et al 2018)

Reprinted by permission from Springer Nature: European Spine Journal (Pedicle screw loosening is correlated to chronic subclinical deep implant infection: a retrospective database analysis, Lukas Leitner, Isabella Malaj, Patrick Sadoghi et al 2018).

Die neueste Beobachtungsstudie von Rienmüller et al. (2018) zeigt, dass die Rate erneuter Operationen mit Cosmic® für ASD und SL nach einem Jahr bei 7,4 %, nach 2 Jahren bei 15 % und nach einem mittleren Follow-up Zeitraum von 51,4 Monaten ($SD = 15$ Monaten) bei 22,6 % lag. Gründe für die Revision waren SL in 19 Fällen (6,6 %), ASD in 39 Fällen (13,7%) und SL und ASD in sechs Fällen (2,1%), Hämatom in zwei Fällen (0,7%), Liquorfisteln in drei Fällen (1,1%), Infektionen in sechs Fällen (2,1%) und Implantatversagen in einem Fall (0,4%). Das Alter der Patienten, die Anzahl der stabilisierten Segmente sowie die Anzahl der vorangegangenen Operationen und die weniger erhaltene postoperative Lendenlordose (LL) hatten einen signifikanten Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer erneuten Operation (Rienmüller et al. 2018).

In der Abbildung 6 kann das bildmorphologische Phänomen der ASD bei COSMIC® im Röntgen und CT beobachtet werden.

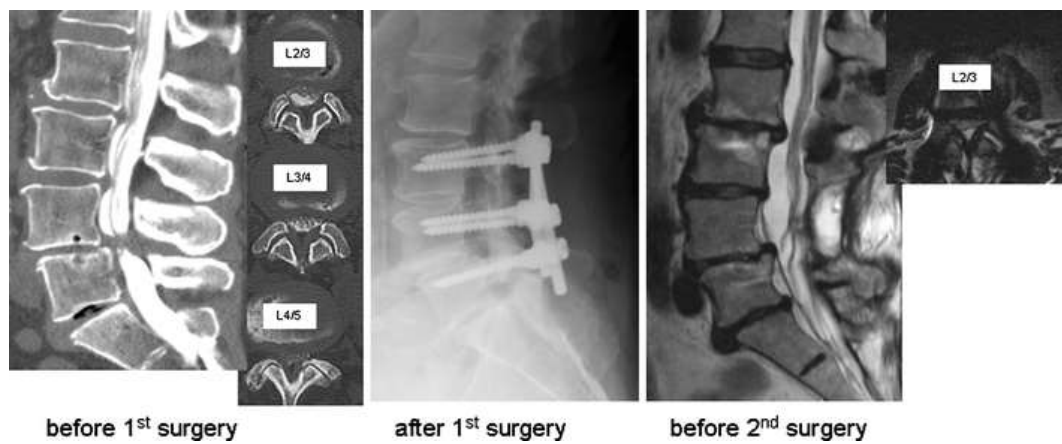


Abb. 6. COSMIC® bei einer ASDi in der CT-Aufnahme vor der zweiten Op (Stoffel et al. 2010)

Reprinted by permission from Springer Nature: Acta Neurochirurgica (Pedicle screw-based dynamic stabilization of the thoracolumbar spine with the Cosmic®-system: a prospective observation, Michael Stoffel, Michael Behr, Andreas Reinke et al. 2010)

2.4.2. Dynesys®

Das dynamische Stabilisierungssystem (Dynesys von Zimmer CH) wurde 1994 als Alternative zur starren Fusion entwickelt. Dynesys® sollte eine degenerative Fusion mehrerer Etagen verhindern. Vermutlich aufgrund der Hypermotilität des benachbarten Segments, geringeren Schmerzen der stabilisierten Wirbelsäule und reduzierten Komplikationen der Fusionschirurgie ist Dynesys® eines der beliebtesten verfügbaren Systeme (Beastall et al. 2007, Lee ChS et al. 2009, St Schaeren et al. 2008). Viele kurz- und mittelfristige Follow-up-Studien haben gezeigt, dass Dynesys® für die Stabilisierung im Bereich der LWS geeignet ist (Schwarzenbach et al. 2010, Cakir et al. 2003, Stoll et al. 2002). Einige Autoren berichteten jedoch von hohen Revisionsoperationsraten bis zu 30 % (Bothmann et al. 2008, Davis et al. 2009, Grob et al. 2005, Würigler-Hauri et al. 2009). Eine Wiederherstellung der physiologischen Gewichtsbalance oder eine schützende Wirkung auf die Degeneration benachbarter Segmente konnte in allen Studien zu diesem System nicht bewiesen werden. (Putzier et al. 2010, St Schaeren et al. 2008, Stoll et al. 2002, Strube et al. 2010). In der klinischen Studie von Ko et al. (2010) konnten radiologische Hinweise auf eine Schraubenlockerung bei 19,7 % der Patienten und 4,6 % der Schrauben bei der dynamischen Stabilisierung mit Dynesys nachgewiesen werden. Dennoch hatte die Schraubenlockerung keine negativen Auswirkungen auf die klinische Verbesserung. (Ko et al. 2010). In der Abbildung 7 kann das typische Halo-Zeichen einer SL bei einer Wirbelsäule beobachtet werden, die mittels Dynesys® stabilisiert wurde.

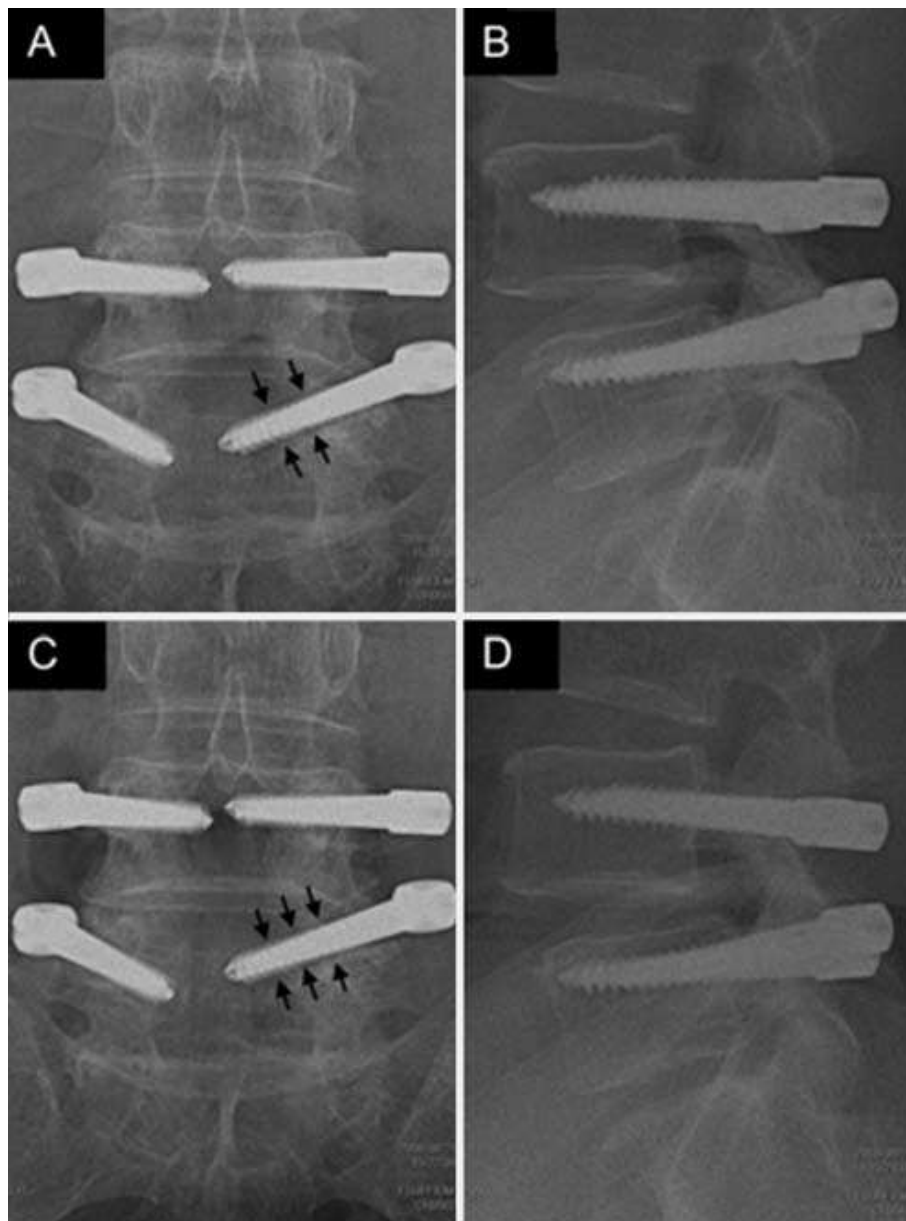


Abb. 7 Anteroposteriore Aufnahme (A und C) und laterale (B und D) postoperative Röntgenaufnahmen bei einem 64-jährigen Mann, der in Ebene L4-5 eine Laminektomie zur Dekompression bekam und mittels Dynesys stabilisiert wurde. Bild A und B: 6 Monate nach der Operation sah man ein Halo-Zone-Zeichen (Pfeile), was die Lockerung der linken Pedikelschraube in L-5 hindeutet. Bild C und D: Nach 12 Monaten postoperativ bestätigte ein doppeltes Halo-Zeichen (Pfeile) die Lockerung (Ko et al. 2010).

Reprinted by permission from Journal of Neurosurgery: Journal of Neurosurgery, 2010, 28, 6, Screw loosening in the Dynesys stabilization system: radiographic evidence an effect on outcomes (Ko et al. 2010).

2.5. Polyetheretherketone (PEEK)

Als Hoffnungsträger gilt das PEEK-Stab-System. Das unterscheidet sich von den Titan- und Edelstahl-Schrauben, die trotz der hohen Fusionsrate zur Degeneration benachbarter Segmente beitragen können, oder von den dynamischen Systemen (Dynesys® und Cosmic®), die mehrerer Komplikationen wie Schraubenlockerung, Infektionen und Rücken- und Beinschmerzen aufweisen. Die semirigide Instrumentierung mit den Stäben aus synthetischen Polymeren wie PEEK ist eine gute Option bei der Wirbelsäulenstabilisierung. PEEK weist weniger Toxizität aufgrund der vollen Biokompatibilität der halbkristallisierten thermoplastischen Polymeren nach. Es besitzt ein signifikant niedrigeres Elastizitätsmodul zwischen kortikalem und spongiossem Knochen als Titan (Mavrogenis et al. 2014, Ponnappan et al. 2009).

Zu den möglichen Vorteilen von PEEK-Stäben gehören auch eine bessere Lastverteilung an der Wirbelsäule, eine geringere Belastung an der Schnittstelle zwischen Knochen und Schraube sowie eine geringere Streuung und Artefaktbildung in der Computertomographie und Magnetresonanztomographie (Lindtner et al. 2018, Ponnappan et al. 2009, Herren et al. 2017). Damit sind die PEEK-Schrauben eine wertvolle und praktikable Option für spinale Instrumentierungen allgemein bei Patienten mit Rückenmarkstumoren, bei denen die postoperative Bildgebung und Strahlentherapieplanung notwendig und für das Langzeitergebnis und das Gesamtüberleben entscheidend sind (Ringel et al. 2017).

Abbildung 8 zeigt eine stabilisierte Lendenwirbelsäule in drei Segmenten aufgrund eines degenerativen Bandscheibenvorfalles. In der lateralen Röntgenaufnahme werden weniger Artefakte beobachtet.

Benezech und Kollegen (2016) berichten in ihrer prospektiven klinischen Studie mit 21 Patienten, die mittels eines PEEKs-Stab-Systems stabilisiert wurden, dass in einem Follow-up Zeitraum von 2,5 Jahren nur bei einem Patienten aufgrund von einer Irritation des Spinalnervs Revisionsoperationsbedarf bestand. Nur vier Patienten litten an leichten Rückenschmerzen. Die Lebensqualität der meisten Patienten wurde durch die Stabilisation verbessert (Benezech et al. 2016).

Mehrere aktuelle experimentelle Studien haben die Schraubenlockerung bei der Stabilisierung mit den PEEK-Schrauben untersucht. Diese Komplikation kam beim nicht metallischen PEEK-System genauso häufig vor, wie bei den Standard-Titan-Pedikelschrauben. (Lindtner et al. 2018)



Abb. 8. A: Laterale Röntgenaufnahme und B: T1-Sequenz-MRT von der LWS bei einem degenerativen Bandscheibenvorfall bei einer 67-Jährigen Patientin. C: Laterale Röntgenaufnahme für das PEEK-Rod-Stabilisierungssystem L2-L5 (Mavrogenis et al. 2014)

Reprinted by permission from Springer Nature: European Journal of Orthopaedic Surgery & Traumatology (PEEK rod systems for the spine, Mavrogenis et al. 2014)

3. Methoden

3.1. Studiendesign

In einer *prospektiven, monozentrischen, komparativen Beobachtungsstudie* erfolgte an der neurochirurgischen Poliklinik des Universitätsklinikums rechts der Isar in München die Datensammlung und Auswertung von allen Patienten mit symptomatischer Schraubenlockerung oder Anschlussinstabilität, die im Zeitraum von September 2015 bis Februar 2018 erneut operiert werden mussten, um Implantate auszutauschen oder zu explantieren.

Die Studie wurde bei der Ethikkommission der technischen Universität München geprüft und genehmigt. Alle klinischen, laborchemischen, mikrobiologischen und histologischen Untersuchungen sind Routineuntersuchungen und entsprechen den Leitlinien. Sie besitzen keine zusätzlichen Risiken oder Komplikationen für die Patienten. Das Ethikvotum hat die Nummer „246/15s“.

Zum Gewinnen der Ergebnisse wurden mikrobiologische Kulturen aus Abstrichen und aus Kürettageproben der Schraubenkanäle angelegt. Zusätzlich wurden die explantierten Schrauben durch eine spezielle Ultraschall-Methode (Sonikation) behandelt, um potenzielle Keime aus einem Biofilm zu lösen und daraus eine mikrobiologische Kultur anzulegen (Sampedro et al. 2010). Im Falle des Nachweises von Bakterien, wurden die Patienten gemäß der hausinternen Standard Operation Procedure (SOP) behandelt, im Sinne einer ca. drei monatigen Antibiotikagerechten oralen Antibiose nach initialer intravenöser Antibiose über den gesamten stationären Aufenthalt. Es erfolgten drei, sechs und zwölf Monate postoperativ Routine-Nachuntersuchungen. Hier werden die klinischen Restbeschwerden und die bildmorphologischen Zeichen im Zusammenhang betrachtet.

3.2. Ein- und Ausschlusskriterien und Patientengut

Haupteinschlusskriterium war die Notwendigkeit für die Entfernung oder Auswechslung spinaler Implantate aufgrund von Schraubenlockerung oder Anschlussinstabilität nach einer instrumentierten Spondylodese. Alle Patienten mussten älter als 18 Jahre sein. Alle Patienten, die aufgrund einer aktiven Spondylodiszitis oder einer akuten Infektion revidiert werden mussten, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Ca. 50 Patienten pro Jahr erfüllten die Einschlusskriterien. Bei einer erwarteten Dropout- Rate von 10% konnten ca. 45 Patienten pro Jahr eingeschlossen und beobachtet werden. Insgesamt konnten bei einer Rekrutierungsdauer von 2,5 Jahren 101 Patienten eingeschlossen werden. Acht Patienten, jeweils vier pro Studiengruppe, mussten ausgeschlossen werden, weil sie keine Sonikationsuntersuchung erhielten. Somit wurden 59 Patienten wegen einer radiologisch gesicherten Schraubenlockerung von einer oder mehreren Schrauben erneut operiert. 34 Patienten wurden wegen ebenfalls radiologisch gesicherter Anschlussinstabilität erneut operiert.

3.3. Outcome Parameter

Im primären Outcome wurde die Prävalenz von niedrig virulenten Infektionen (positive mikrobiologische Kulturen) in diesem Patientenkollektiv anhand von 3 unterschiedlichen Biopsie-Methoden (Abstrich, Kürettage und Sonikation) untersucht.

Im sekundären Outcome wurden alle möglichen Risikofaktoren; Alter, Geschlecht, OP Art, OP Dauer, Nebenerkrankungen berücksichtigt.

3.4. Infektionsscreening bei Revisionsoperationen

Ab September 2015 wurde bei allen Patienten mit Revisionsoperationen nach dorsaler Stabilisierung regelmäßig ein Infektionsscreening des explantierten Materials durchgeführt, um eine niedrig virulente Infektion und / oder Biofilmbildung in Fällen auszuschließen, die prinzipiell als nicht septisch angesehen wurden. Um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden, wurde die intraoperative Antibiotikaprophylaxe erst nach Durchführung des Screenings begonnen. Der Nachweis eines Keims in mindestens einem Screening-Verfahren wurde als positives Infektions-Screening angesehen. Die Messung der Entzündungsparameter (Leukozytenzahl und C-reaktives Protein (CRP)) aus dem Blut des Patienten wurde routinemäßig einen Tag vor der Operation und am Tag der Entlassung durchgeführt.

3.4.1. Histologische Analyse

Von der Stelle des Wirbelkörpers, an dem deutliche klinische Zeichen einer Infektion bestanden, wurden Biopsate entnommen. Diese wurden am Institut für Neuropathologie der technischen Universität München untersucht. Bei radiologisch gesicherten Schraubenlockerungszeichen wurden die Proben direkt aus den Schraubenkanälen entnommen. Die Proben wurden histologisch nach den Kriterien von Morawietz et al. bearbeitet und klassifiziert. Eine septische Prothesenlockerung wurde histologisch diagnostiziert, wenn gleich oder mehr als 23 neutrophile Granulozyten in zehn Feldern unter dem Mikroskop (Gesichtsfelddurchmesser 0,625 mm) gezählt wurden (Morawietz et al. 2009).

3.4.2. Mikrobiologische Kulturen aus Abstrichen

Mittels intraoperativer Abstriche aus den Schraubenkanälen wurden mikrobiologische Kulturen angelegt. Nach jeweils 2 und 14 Tagen Inkubationszeit wurden die Kulturen auf ein mögliches Keimwachstum untersucht.

3.4.3. Sonikation

Die Sonikation erlaubt ein schonendes Ablösen der Biofilme von der Oberfläche der Implantate (Calligaris-Maibach et al. 2010). Dazu wurden die explantierten Schrauben in sterilen Polycarbonat- oder Polypropylen Boxen (Lock&Lock) in 500 ml Ringerlösung innerhalb von 4 Stunden in unsere mikrobiologische Abteilung transportiert (Monsen et al. 2009). Die Ultraschallbehandlung wurde mit niedriger Frequenz bei geringer Intensität durchgeführt (Trampuz et al. 2007). Somit wurde der Biofilm durch Mikroströmungen, Scherkräfte und oszillierende Kavitationsblasen vom Implantat gelöst, ohne dass die Zellstrukturen zerstört werden (Calligaris-Maibach et al. 2010). Eine Beschallung wurde für 7 min bei 22 ° C mit dem maximalen Effekt erzielt, was das Überleben gramnegativer Bakterien ermöglicht. Grampositive Bakterien schienen resistent gegen die Wirkung des Ultraschalls zu sein (Monsen et al. 2009). Aufeinanderfolgend wurden aerobe und anaerobe Kulturen aus der Ultraschallflüssigkeit entnommen (Renz et al. 2015). Für ein besseres Verständnis für das Sonikationsprinzip dient die Abbildung neun von einer Hüftprothese mit dem Verdacht auf niedrig virulente Infektion.

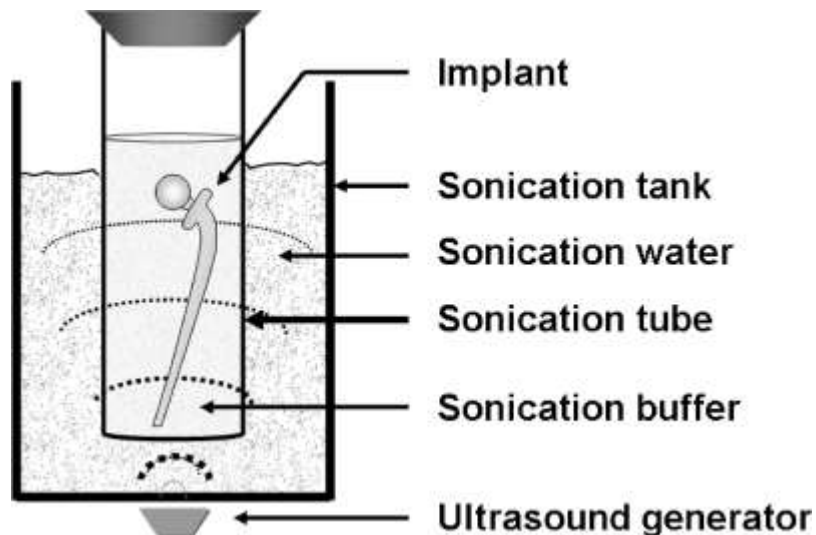


Abb. 9. Sonikationsprinzip (Monsen et al. 2009)

Kriterien der Keimnachweis in den Kulturen der Sonikation

Die Kulturen wurden 10-14 Tage bebrütet. Die koloniebildenden Einheiten pro Milliliter Sonikationsflüssigkeit wurden gezählt und semiquantitativ ausgewertet:

- Gleich oder mehr als 50 KBE/ml stellt ein signifikanter Nachweis für eine Infektion dar.
- 10-40 KBE/ml können in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik für eine Infektion sprechen.
- Bei einem Wachstum nur nach Anreicherung sind die Resultate in der Regel nicht relevant (Ausnahme: Anaerobier, Antibiotikatherapie) (Calligaris-Maibach et al. 2010)

In Abbildung zehn wird das Protokoll zur Beschallung von Prothesen bzw. Implantate verdeutlicht.

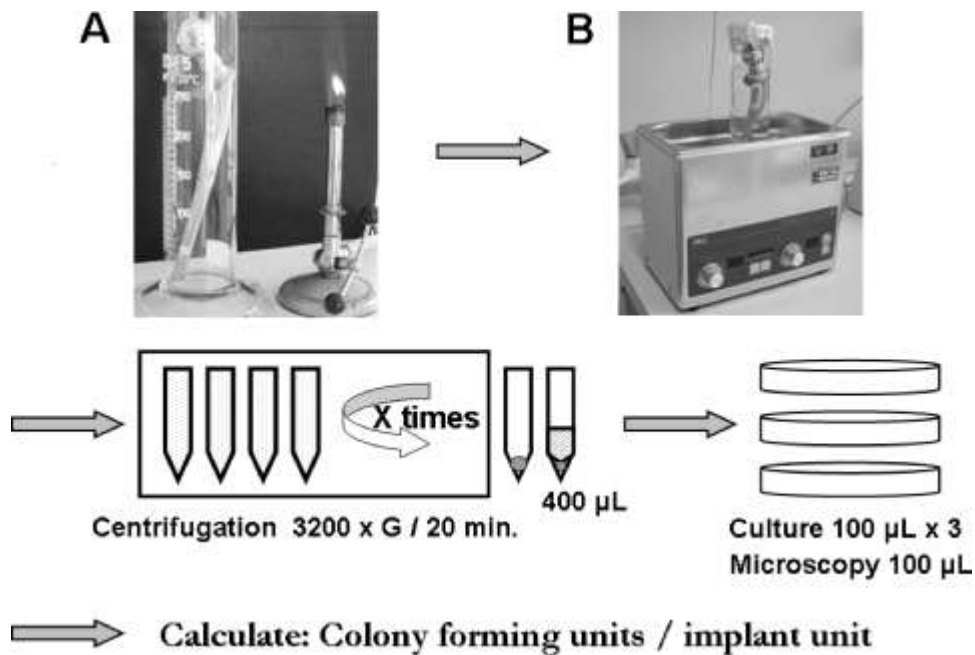


Abb. 10. Protokoll zur Beschallung von Protheseneinheiten. (A) Sonikation-Tube (Glaszylinder) mit dem Implantat. (B) Sonikationsgerät mit dem Ultraschallschlauch und dem Implantat innerhalb des Gefäßes (Monsen et al. 2009).

3.5. Statistische Analyse

Es wurde untersucht, ob die niedrig virulente Infektion eine Rolle bei der Schraubenlockerung spielt. Ferner wurden potentielle Risikofaktoren zur Entwicklung einer postoperativen sekundären Infektion auf deren Signifikanz geprüft. Dazu wurden sämtliche Informationen über die eingeschlossenen Patienten ausgewertet (Alter, Geschlecht, Dauer zwischen der ersten Operation und Rezidiv-Operation, Nebenerkrankungen und Antibiotische Behandlung).

Das Daten-Management und die statistische Analyse erfolgten mit Microsoft Office Excel (Microsoft Excel 2015) und SPSS (Version 25.0 für Windows).

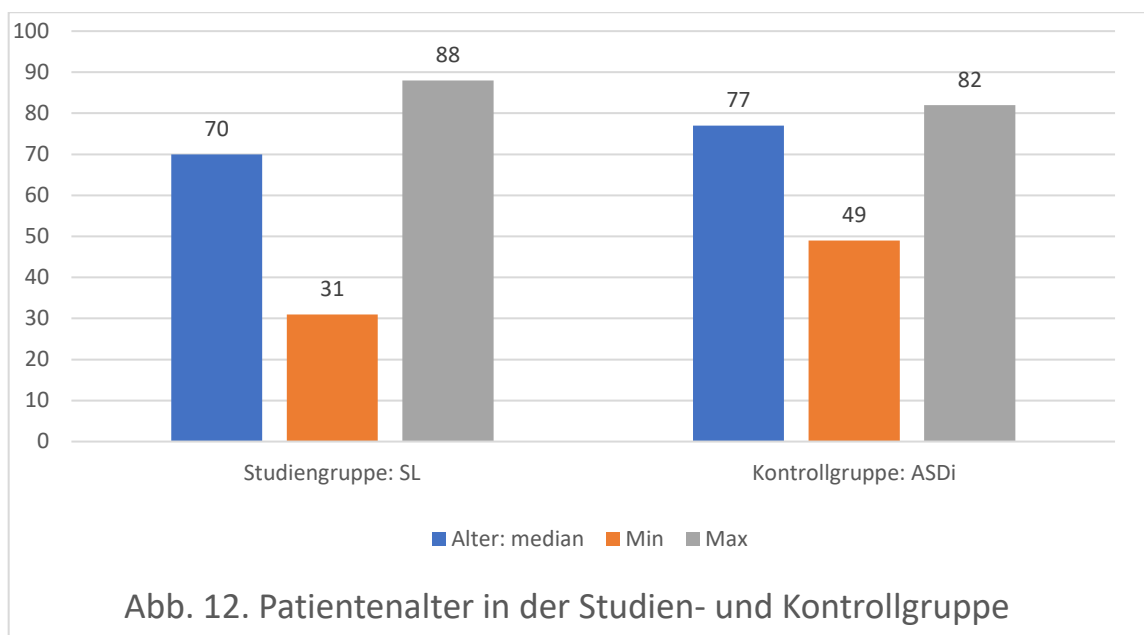
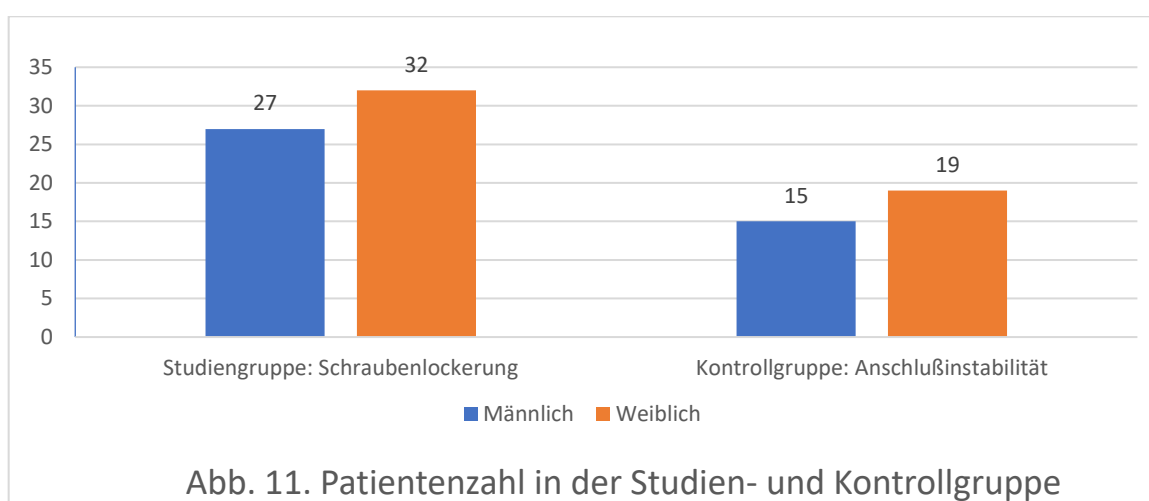
Die meistverwendeten Tests für die statistische Analyse waren T-Test für unabhängige Stichproben, Mann-Whitney-U-Test, Binomialtest und Signifikanzniveau.

4. Ergebnisse

4.1. Klinische Ergebnisse

4.1.1. Alter und Geschlecht

Die Studiengruppe (SG) bestand aus 59 (63,4%) Patienten (27 (45,8%) männlich und 32 (54,2%) weiblich; m= 70; min 31/max 88 Jahre alt), die sich aufgrund einer Schraubenlockerung einem Stabilisierungssystemwechsel unterziehen mussten. In der Kontrollgruppe (KG) waren es 34 (36,6%) Patienten (15 (44,1%) männlich und 19 (55,9%) weiblich; m= 77; min 49/max 82 Jahre alt). Bei diesen Patienten erfolgte ein Systemwechsel aufgrund einer Anschlussinstabilität (Shiban et al. 2020).



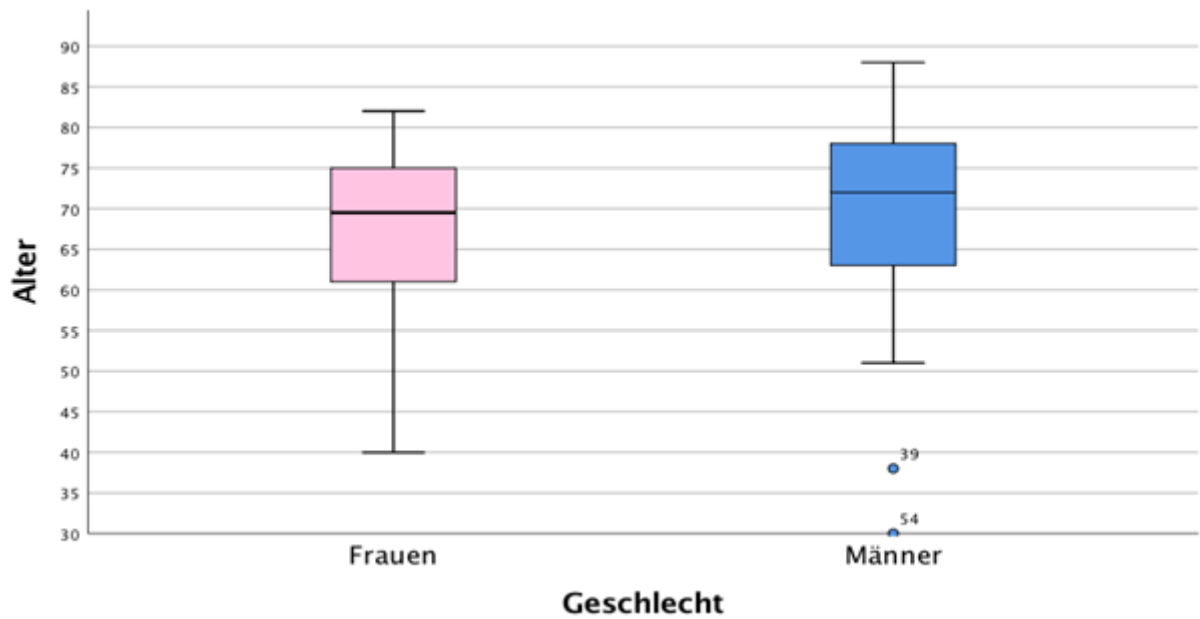


Abb. 13. Verteilung von Geschlecht und Alter in der Studiengruppe

In der Studiengruppe waren die Frauen durchschnittlich jünger, die ersten 25 % der Frauen hatten eine größere Streubreite, bei den Männern war es relativ gleichmäßig verteilt und es gab zwei Ausreißer (Siehe Abb. 13).

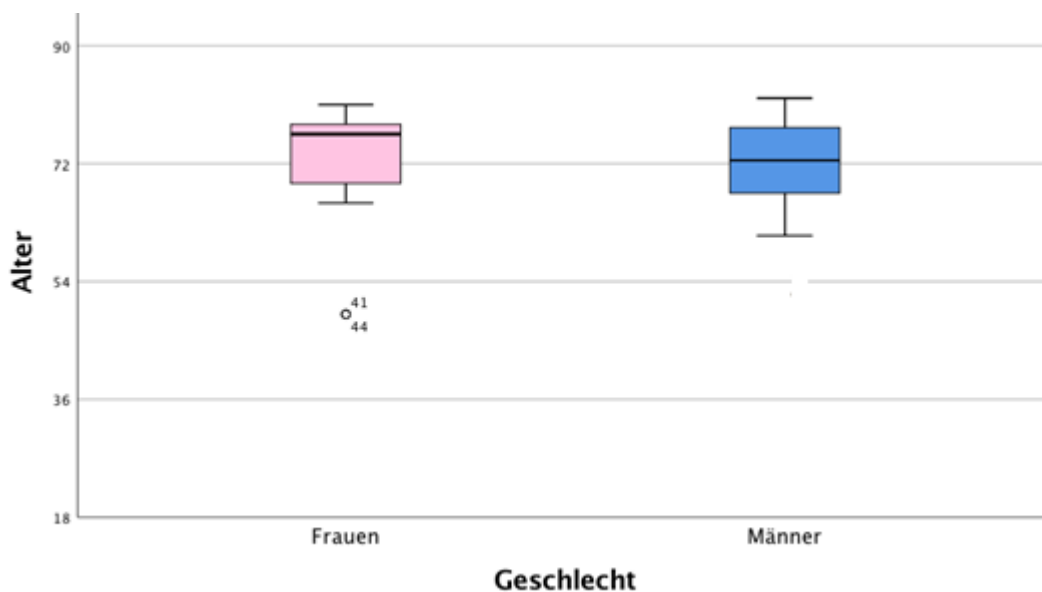


Abb. 14. Verteilung von Geschlecht und Alter in der Kontrollgruppe

In der Kontrollgruppe war die Altersspanne weitaus geringer als in der Studiengruppe. Die Frauen waren im Median älter als die Männer. Die Gesamtverteilung der beiden Gruppen war nicht identisch, jedoch lag der Median überall ähnlich (Siehe Abb. 14).

4.1.2. Komorbidityen

4.1.2.1. Kardiovaskuläre Nebenerkrankungen:

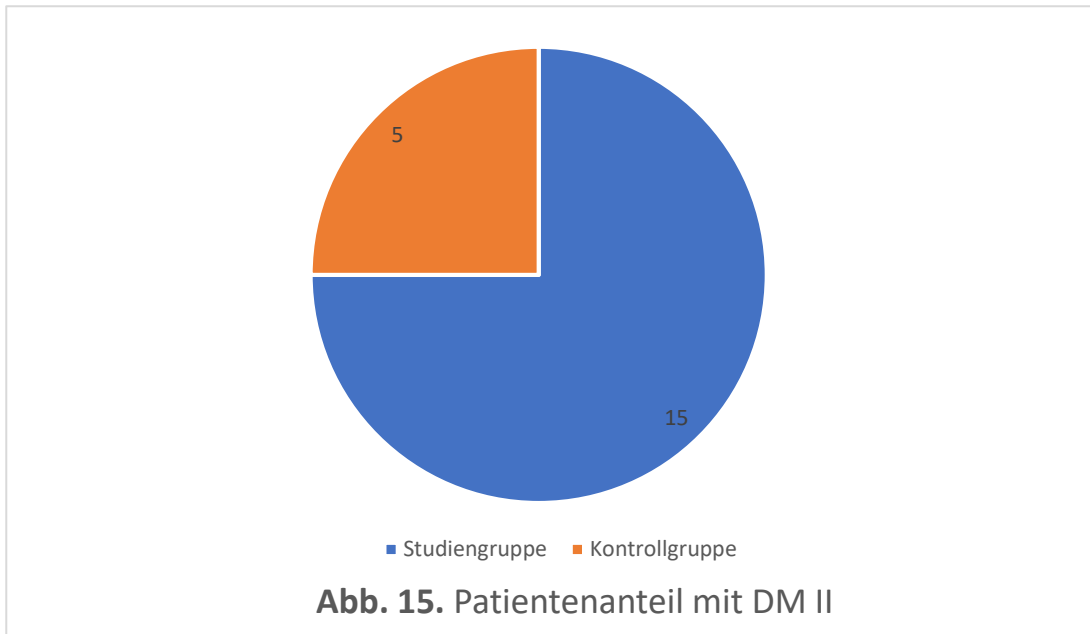
50,9% der Patienten in der Studiengruppe hatten mindestens eine kardiovaskuläre Nebenerkrankung (art. Hypertonie, Vorhofflimmern, KHK, etc.). In der Kontrollgruppe waren es nur 55,9% der Patienten. (30/59 Studiengruppe vs. 19/34 Kontrollgruppe, $p=0,062$) (Shiban et al. 2020). Tabelle 8 stellt einen Vergleich bezüglich der kardiovaskulären Komorbidityen-Spektrum beider Studiengruppen dar.

Tab. 8. Kardiovaskulärer Erkrankungsspektrum in beiden Patientengruppen

Kardiovaskuläre Erkrankung	Anzahl in Der SG (n)	Anzahl in Der KG (n)
Art. Hypertonie	24	12
KHK	7	6
Vorhofflimmern	7	1
Schlaganfall	5	0
Hypercholesterinämie	4	4
Aortenklappen Erkrankung	3	1
pAVK	2	0
TVT	2	0
Aortenaneurysma	1	0
Karotis-Stenose	1	1
Perikarditis	1	0

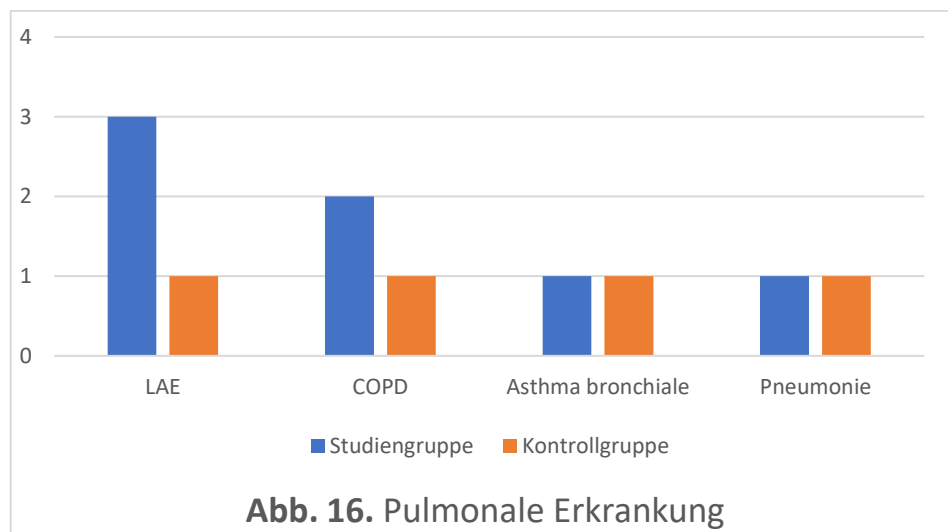
4.1.2.2. Diabetes Mellitus

15 Patienten (25,4%) der Studiengruppe waren an Diabetes Mellitus Typ II erkrankt. Im Vergleich dazu waren 5 Patienten (14,7%) der Kontrollgruppe an DM Typ II erkrankt, beide Gruppen haben sich nicht signifikant unterschieden, $p=0,172$ (Shiban et al. 2020).



4.1.2.3. Lungenerkrankungen

In Bezug auf pulmonologische Erkrankungen (Sehe Abb.16) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen mit $p=0,741$. Obwohl die Patienten der SG hatten mehr Lungenarterienembolien als postoperative Komplikation und COPD (Shiban et al. 2020).



4.1.2.4. Rheumatologische Erkrankungen

Es bestand kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Anzahl an Patienten mit rheumatologischen Erkrankungen, $p= 0,466$. Es waren lediglich 2 Patienten der SG und 2 Patienten der KG von solchen Nebenerkrankungen betroffen. Rheumatoide Arthritis dominierte das rheumatische Erkrankungsspektrum (Shiban et al. 2020).

4.1.2.5. Bodymass-Index

88,1% der Patienten in der SG waren normal- oder übergewichtig. 11,9% waren als adipös -in der Adipositasgraduierung I bis III- einzustufen. Nur 5,9% der Patienten mit Anschlussinstabilität (KG) waren als adipös einzustufen ($p= 0,290$) (Shiban et al. 2020).

Tab. 9. BMI als Risikofaktor

BMI-Wert	BMI-Auswertung	SG (%)	KG (%)	P-Wert
18,5 - 24,9	Normalgewicht	N= 52 (88,1%)	N= 32 (94,1%)	
25,0 - 29,9	Übergewicht			
30,0 - 34,9	Adipositas Grad I	N= 7 (11,9%)	N= 2 (5,9%)	P= 0,290
35,0 - 39,9	Adipositas Grad II			
40,0 - > kg/m ²	Adipositas Grad III			

4.1.2.6. Nikotinabusus

In der SG zeigten die Patienten eine Nikotinabusus-Rate von 6,3%. Diese war in der KG nur bei 2,9% ($p=0,394$) (Shiban et al. 2020).

4.1.2.7. Chronischer C2-Abusus

Zwei Patienten in der SG zeigten einen chronischen C2-Abusus. In der KG zeigte kein Patient einen chronischen C2-Abusus, $p=0,400$ (Shiban et al. 2020).

4.1.2.8. Tumorerkrankungen

Von Tumorerkrankungen waren 15 Patienten in der Studiengruppe betroffen. Im Vergleich dazu waren nur zwei Patienten der Kontrollgruppe betroffen. Mehrere Patienten waren an mehr als einem Tumor erkrankt. In Abbildung 17 werden das Spektrum der verschiedenen Tumoren und ihre Häufigkeit in der SG und KG verdeutlicht, $P= 0,015$ (Shiban et al. 2020).

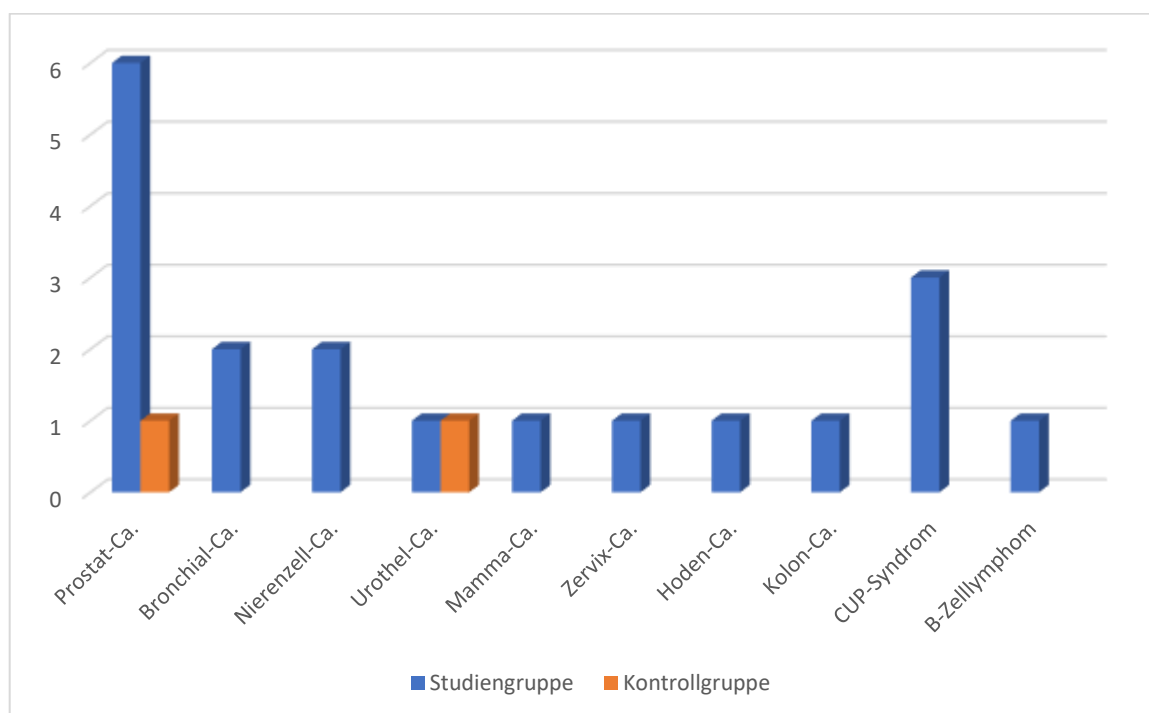


Abb. 17. Malignität als Kofaktor für die Schraubenlockerung

4.1.2.9. Osteoporose

Vier Patienten von der SG (6,3%) waren an Osteoporose erkrankt, in der KG waren es drei Patienten (8,8%), $P= 0,506$ (Shiban et al. 2020).

4.1.2.10. Endokrinologische Erkrankungen

13 Patienten in SG (22%) waren an endokrinologischen Erkrankungen erkrankt, in der KG waren es fünf Patienten (14,7%), $P= 0,282$ (Shiban et al. 2020).

4.1.2.11. Dauer zwischen der ersten und zweiten Operation

Die Durchschnittsdauer zwischen der ersten Operation und Revisionsoperation betrug in der Studiengruppe 10 Monate (Min: 0,5/ Max 108) und in der Kontrollgruppe 47,5 Monate (Min: 2/ Max: 204). $P = 0,000$ (Shiban et al. 2020).

4.1.3. Laborchemische Untersuchungen und stationäre Aufenthaltsdauer:

Die durchschnittliche stationäre Aufenthaltsdauer betrug in beiden Gruppen der Studie 18,7 bzw. 17 Tage (Standardabweichung (SD)= 14 d).

Die prä- und postoperativen CRP-Werte waren bei den Patienten mit einer SL doppelt so hoch als bei den Patienten mit einer Anschlussinstabilität (KG).

Die Leukozytenzahl unterschied sich zwischen beiden Studiengruppen nicht signifikant (Siehe Abb. 18) (Shiban et al. 2020).

Tab. 10. Entzündungsparameter und stationäre Aufenthaltsdauer

Gruppenzugehörigkeit		Stationäre Aufenthaltsdauer (/d)	Präop. CRP-Wert(mg/L)	Postop. CRP-Wert (mg/L)	Präop. Leukozytenzahl	Postop. Leukozytenzahl
KG	Mittelwert	18,71	0,73	3,10	7,62	7,69
	N	34	34	34	34	34
	SD	14,11	0,89	2,97	2,03	2,03
	Minimum	3,00	0,10	0,10	4,67	4,11
	Maximum	67,00	3,40	11,30	13,12	11,57
	Median	15,00	0,30	1,95	7,48	7,65
SG	Mittelwert	16,97	1,85	4,59	7,40	7,46
	N	59	59	59	59	59
	SD	14,05	3,74	3,27	1,96	2,25
	Min	2,00	0,10	0,10	3,80	3,22
	Max	69,00	21,20	15,40	13,33	13,85
	Median	12,00	0,60	4,05	7,31	7,20
Insgesamt	Mittelwert	17,61	1,45	4,05	7,48	7,54
	N	93	93	93	93	93
	SD	14,02	3,08	3,23	1,98	2,17
	Min	2,00	0,10	0,10	3,80	3,22
	Max	69,00	21,20	15,40	13,33	13,85
	Median	14,00	0,55	3,35	7,38	7,32

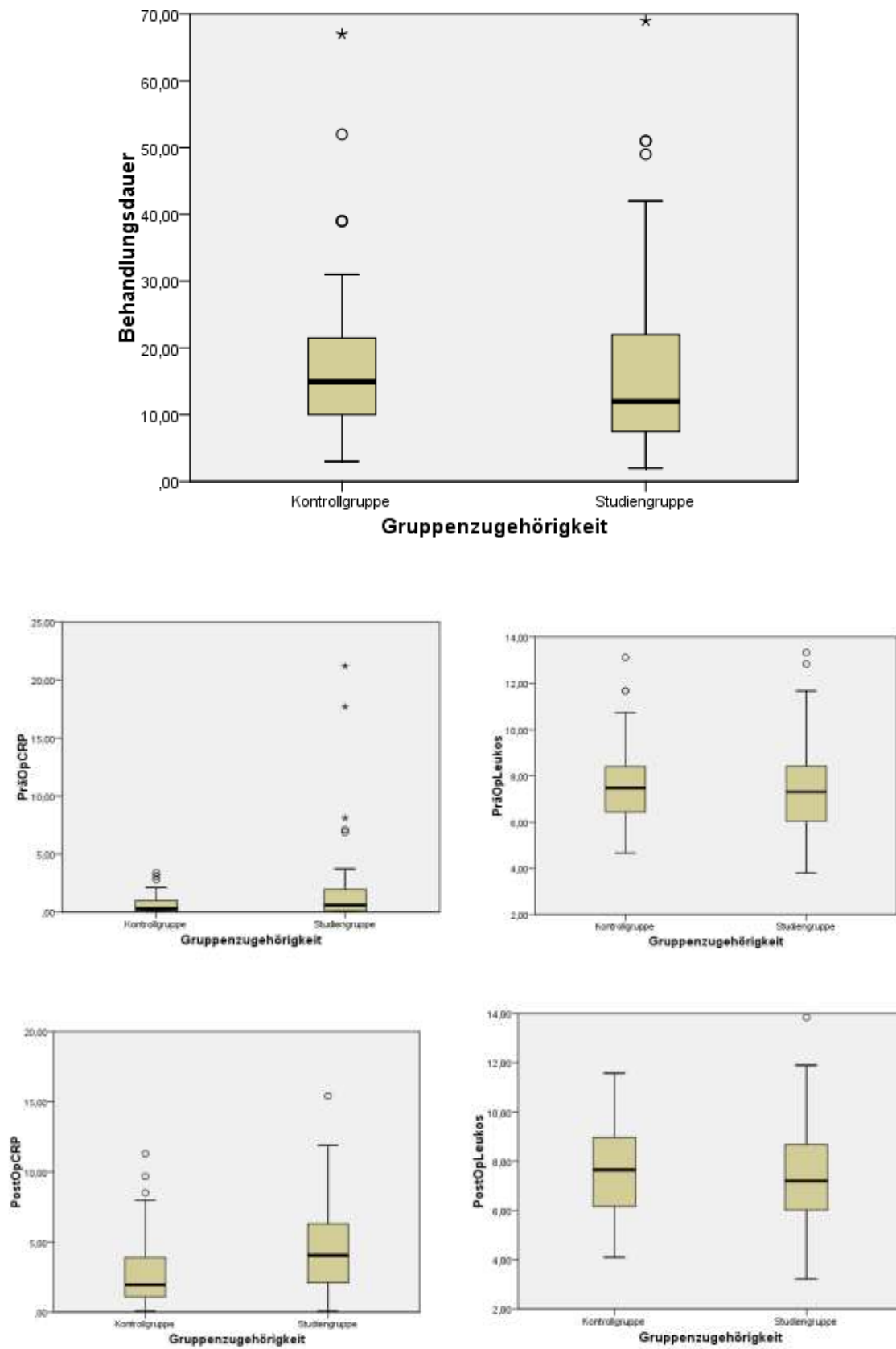


Abb. 18. Laborchemische Untersuchungen und stationäre Aufenthaltsdauer;
Klinische Verteilung

4.2. Mikrobiologische Ergebnisse

Bei 42,4% der Patienten in der SG (Studiengruppe) wurden Keime sowohl mit der Sonikationsmethode, als auch in den Abstrichen nachgewiesen. In der KG (Kontrollgruppe) wurden bei nur 17,6% der Patienten Keime nachgewiesen (Siehe Tabelle elf) (Shiban et al. 2020).

Tab. 11. Ergebnisse der Keimkulturen

	SG (%)	KG (%)	p-Wert
Gewönne Abstriche (% von allen Patienten der Gruppe)	43 (72,9%)	17 (50%)	P = 0,016
positives Keimscreening (% von allen Patienten der Gruppe)	25 (42,4%)	6 (17,6%)	P = 0,001
Positive Keimkulturen in der Sonikation (% von allen Patienten der Gruppe)	21 (84,05)	5 (83,3%)	P = 0,031
Positive Keimkulturen (% von allen Patienten der Gruppe)	17 (68,0%)	4 (66,7%)	P = 0,048
Positive Keimkulturen nur in der Sonikation(% von allen Patienten der Gruppe)	7 (28,0%)	2 (33,3%)	P = 0,290
Positive Keimkulturen nur in den Abstrichen (% von allen Patienten der Gruppe)	2 (12,0%)	1 (16,7%)	P = 0,534
Unterschiedliche Keime in der Sonikation und den Abstrichen (% von allen Patienten der Gruppe)	1 (4,0%)	0	P = 0,634

Von den 25 Bakterienarten, die in der SG nachgewiesen wurden, wurden 21 (84%) mittels der Sonikationsmethode und 17 (68,0%) mittels der Abstriche detektiert. Sieben Keime (28,0%) waren nur in den Kulturen der Sonikationen, drei Keime nur in den Kulturen der Abstriche nachweisbar. Bei einem Patienten zeigten die Abstriche und die Sonikation retrospektiv zwei verschiedene Keime (Siehe Tabelle 11).

Von den sechs nachgewiesenen Bakterienstämmen in der KG wurden fünf (83,3%) mittels der Sonikationsmethode und vier (66,7%) mittels der Abstriche nachgewiesen. Zwei (33,3%) waren nur in den Kulturen der Sonikation und einer (16,7%) nur in den Kulturen der Abstriche gewachsen (Siehe Tabelle 11).

In beiden Gruppen war die Sonikationsmethode signifikant effektiver beim Keimnachweis als die von den Schraubenkanälen entnommenen Abstriche ($p = 0,002$) (Siehe Tabelle 11) (Shiban et al. 2020).

Tab. 12. Bakteriellles Spektrum

Keim	SG	KG	P-Wert
Propionibacterium acnes	9	4	P = 0,446
Staphylococcus Epidermidis	7	0	P = 0,032
Staph. Aureus	3	1	P = 0,534
Staph. Capitis	2	0	P = 0,400
Staph. Saccharolyticus	0	1	P = 0,366
Staph. Lugdunensis	1	0	P = 0,634
E. coli	2	0	P = 0,400
MRSA	1	0	P = 0,634
Corynebact confusum	1	0	P = 0,634
E. faecalis	1	0	P = 0,634
Finegoldia magna	1	0	P = 0,634
Pseudomonas chlororaphis	1	0	P = 0,634
Achromobacter spp	1	0	P = 0,634

Propionibacterium acnes war in beiden Gruppen am häufigsten vertreten. Dieses Bakterium wurde bei neun Patienten in der SG und bei vier Patienten in der KG nachgewiesen. Staphylococcus epidermidis wurde bei sieben Patienten der SG nachgewiesen, Staphylococcus aureus bei drei und Staphylococcus capitis bei zwei Patienten. In der KG waren Staphylococcus aureus und sacharolyticus jeweils bei einem Patienten nachweisbar (Siehe Tabelle 12) (Shiban et al. 2020).

Tab. 13. Anzahl der nachgewiesenen Bakterien

	SG	KG	P-Wert
Ein Bakterium	18	6	P = 0,172
Zwei Bakterien	7	0	P = 0,032

Bei den meisten Patienten der SG und bei allen Patienten der KG zeigte sich nur ein Bakterienstamm als Keim. In sieben Kulturen der SG waren zwei verschiedene Bakterien gewachsen. (Siehe Tabelle 13) (Shiban et al. 2020).

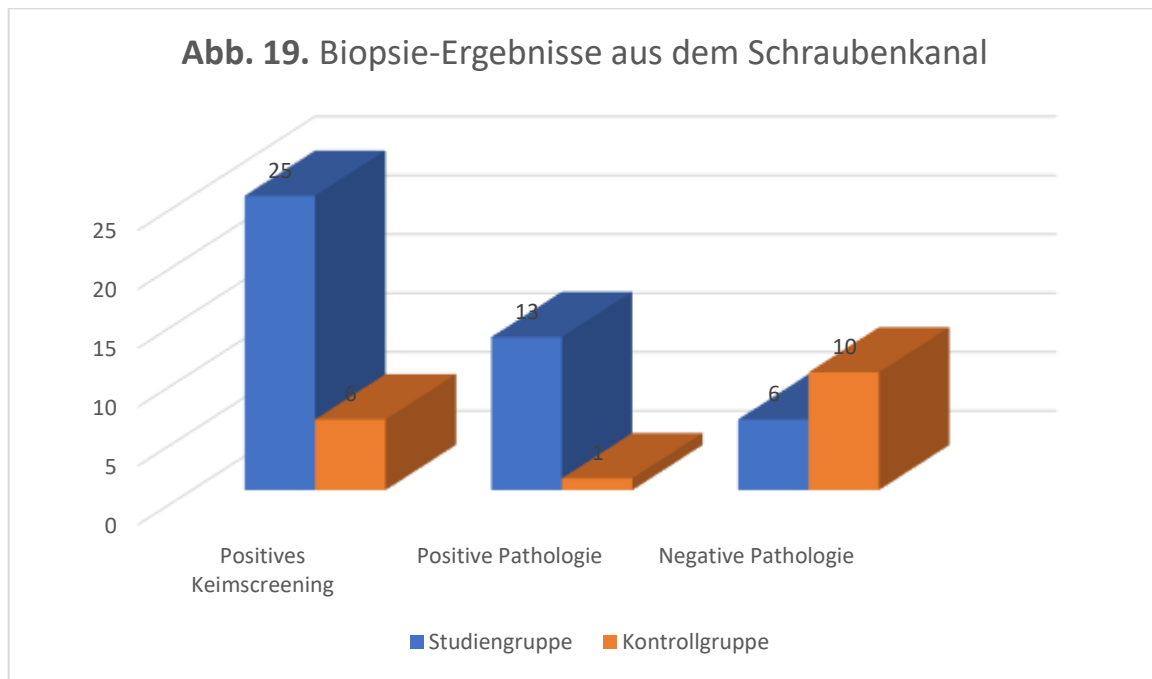
5.2.2. Beurteilung der Mikrobiologen:

Aus Sicht der Mikrobiologen wurden 24 Patienten in der SG und 6 in der KG als keimpositiv und die das Infektionsscreening als Kontaminationsfrei bewertet (Siehe Tabelle 14).

Tab. 14. Beurteilung der mikrobiologischen Experten

	SG	KG	p-Wert
Positiver Keimnachweis	24	6	p = 0,000
Durch Abstrich und Sonikation	16	3	p = 0,000
Nur durch Sonikation	5	2	p = 0,002
Nur durch Abstrich	1	1	Kein Unterschied

4.3. Histopathologische Ergebnisse:



Bei 13 Patienten (22%) in der Studiengruppe wurde eine chronische Infektion im Knochenbiopsat des Schraubenkanals detektiert. Nur bei einem Patienten (2,9%) in der Kontrollgruppe wurden Zeichen für eine chronische Entzündung beobachtet (Siehe Abbildung 19).

5. Diskussion:

5.1. Niedrig-virulente Keime als Ursache für die Schraubenlockerung

Aktuelle Studien beobachten zunehmend, dass langsam wachsende Bakterien wie *Staphylococcus epidermis* oder *Propionibacterium acnes* häufig an der Oberfläche von Schrauben anhaften und die SL begünstigen (Leitner et al. 2018, Shiban et al. 2020).

In dieser Studie konnte eine signifikante Korrelation zwischen der PS-Lockerung und dem Keimnachweis an der Oberfläche der explantierten Implantate bei den Revisionsoperationen nach einer erstmaligen spinalen Fusion festgestellt werden. Ein positiver Keimnachweis gelang bei 42,4% der Patienten mit einer radiologisch diagnostizierten SL; in 25 Kulturen konnte mindestens ein Bakterium nachgewiesen werden. Im Vergleich dazu wurden nur bei 17,6% der Patienten, die wegen einer ASD erneut operiert wurden, Keime nachgewiesen (Shiban et al. 2020). Bei vielen der positiven Keimkulturen bei Patienten mit ASD wurde eine Kontamination bei der Schraubenexplantation oder -transport vermutet, was die Hypothese dieser Studie bekräftigt, dass die niedrig-virulenten Infektionen hauptsächlich nur bei der Entstehung der Schraubenlockerung eine Rolle spielen. Diese Vermutung ist auf die Keimkonstulation und ihrer Nachweismethode zu schulden. Hingegen war die vermutete Kontaminationsrate bei den Patienten mit einer SL niedriger.

Die aktuelle Studienlage liefert vergleichbare Ergebnisse. Hier wurden beispielsweise niedrig-virulenten Keime bei Patienten mit SL zwischen 40,2% (Steinhaus et al. 2019), 46,9% (Leitner et al. 2018) und 56,6% (Shifflett et al. 2016) nachgewiesen.

Die Interpretation der Daten zeigt, dass ein Zusammenhang zwischen der SL und dem Keimnachweis von den explantierten Schrauben besteht und die Keimbildung damit eine ernsthafte Komplikation bei Patienten mit SL darstellt.

5.2. Keimspektrum und die Pathophysiologie der Entstehung:

Niedrig-virulente Infektionen und die verantwortlichen Keime wurden im Zusammenhang mit der Implantat-Lockerung bei Hüft- und Knie-TEP ausführlich untersucht (Vasso et al. 2015). Hier war hauptsächlich *Propionibacterium acnes* für die niedrig-virulente Infektion bzw. der Implantat-Lockerung verantwortlich (Rienmüller et al. 2016).

Propionibakterien sind gram-positive stäbchenförmige Bakterien, die zur natürlichen Hautflora gehören, vor allem in Gebieten mit hoher Talgdrüsendichte vorkommen, vor allem in Gesicht und Rücken (Grice et al. 2011). Ihre spezifischen Lipasen können durch den Umbau von den umliegenden Fettsäuren eine Schutzschicht, den sogenannten Biofilm an der Oberfläche aller eingebauten Fremdkörper im menschlichen Körper aufbauen (Brüggemann et al. 2004, Holmberg et al. 2009). Der niedrig-virulente Keim *Propionibacterium acnes* kann nicht nur Hauterkrankungen wie die Akne verursachen, sondern auch Erkrankungen der tiefgelegenen Organe wie die Endokarditis und den Hirnabszess (Grice et al. 2011, Sohail et al. 2009 & Kranick et al. 2009).

In unserer Studie war das *Propionibacterium acnes* der meistkultivierte Keim in beiden Gruppen; in der Studiengruppe wurde es bei 36% der positiven Kulturen nachgewiesen. Der zweithäufigste Keim war *Staphylococcus epidermidis* (in der SG bei 28%), gefolgt von *Staphylococcus* spp. (Shiban et al. 2020).

Diese Keime wurden auch in diversen aktuellen Studien zu niedrig-virulenten Infektionen bei Schraubenlockerung nachgewiesen. Z. B. in der prospektiven Studie von Sampedro et al. 2010 war der Keim *Propionibacterium acnes* mit 56% bei den niedrig virulenten Infektionen in der Wirbelsäulenchirurgie am meisten vertreten, gefolgt von *Staph. epidermidis* mit 40%. (Sampedro et al. 2010). Andere ähnliche Studien zeigten das *Propionibacterium acnes* bei 40,6% (Leitner et al. 2018), 48,8% (Steinhaus et al. 2019) 48,9% (Shifflett et al. 2016), 63,9% (Lutz et al. 2012) und 85,7 % (Hahn et al. 2005) der Fälle von Revisionsoperationen aufgrund einer SL.

5.3. Nachweismethoden der niedrig-virulenten Keime

Die Unterscheidung zwischen Biofilm-induzierter PS-Lockerung und aseptischer Lockerung durch Keimisolierung ist eine Herausforderung, da die Glykokalyx-Formation die Keime vor dem Ablösen von der Implantatoberfläche durch routinemäßige Kulturtechniken schützt (Jacqueline et al. 2014, Renz et al. 2015, Manish et al. 2013, Gristina et al. 1985). Die Sonikation ist besonders hilfreich bei der Diagnostik von chronischen Low-grade-Infektionen, bei welchen eine geringe Anzahl an Bakterien vorhanden ist und der Biofilm stärker an der Prothesenoberfläche haftet. (Renz et al. 2015). Die von Ultraschallwellen unterstützte Kratzmethode der Sonikation kann genug Material der Biofilme bereitstellen und so gelingt der Keimnachweis (Calligaris-Maibach et al. 2010). Die Entfernung des Biofilms mit Hilfe einer Ultraschallbehandlung des Implantats mit einem Sonikationsgerät, gefolgt von der Kultur-Anlegung ist sensitiver als die periimplantäre Gewebekultur für die mikrobiologische Diagnose einer Wirbelsäulenimplantatinfektion. (Sampedro et al. 2010, Trampuz et al. 2007, Portillo et al. 2012). Die Sonikation als Nachweismethode besitzt eine hohe Sensitivität (78.5%) und Spezifität (98.8%) (Trampuz et al. 2007).

In unserer Studie gelang der Keimnachweis durch Sonikationen von den explantierten Schrauben bei den meisten Fällen der SL mit einem niedrig-virulenten Keim. Die gewonnenen Kulturen durch direkte Abstriche vom Schraubenkanal oder von den Schrauben selbst lieferten in signifikant weniger Fällen einen Keimnachweis (Shiban et al. 2020). Unsere Ergebnisse bezüglich der Nachweismethode entsprachen den Ergebnissen der meisten Studien, die sich mit dem Nachweis der niedrig-virulenten Infektionen bei der Schrauben- bzw. Implantatlockerung beschäftigen (Leitner et al. 2018, Shifflett et al. 2016 & Renz et al. 2015).

Dieses Ergebnis lässt sich in vielerlei Hinsicht begründen. Erstens werden die direkten Abstriche von einem begrenzten Bereich des Implantats bzw. der Implantatstelle entnommen, während die Sonikationsmethode die Bakterien an der gesamten Implantat-Oberfläche untersucht. Außerdem gewinnt man durch das Abkratzen der Biofilme durch Ultraschallwellen signifikant mehr Material für die Kulturanlage (Leitner et al. 2018, Jacqueline et al. 2014).

5.4. Keimquellen

Kontaminationen während der initialen Operation, hämatogene Ausbreitung oder Ausbreitung per continuitatem nach der Operation werden als Mechanismen angenommen, wie die Bakterien die PS befallen und ihren Biofilm auf der Implantat-Oberfläche bilden. Es wurde bereits häufig eine signifikante Korrelation zwischen der Anzahl der vorherigen spinalen Operationen und der Implantatinfektionsrate festgestellt. Dieser Befund bekräftigt die Idee einer Kontamination durch die erste Operation (Pajarinen et al. 2014, Richards et al. 1995, Bose et al. 2003, McLorinan et al. 2005, Leitner et al. 2018).

Staphylococcus epidermidis und *Propionibacterium acnes* wurden im entfernten Bandscheibenmaterial von Patienten gefunden, auch wenn diese vorher noch nie an der Wirbelsäule operiert wurden und die aktuelle Operation unter strengen sterilen Bedingungen durchgeführt wurde (Albert et al. 2013, Fritzell et al. 2004). Dies kann chronisch niedrig-virulente Infektionen sowie degenerative Erkrankungen der Wirbelsäule befördern und als Grundlage zur Entstehung der späteren Schraubenlockerung dienen (Leitner et al. 2018). Es wurde sogar eine Korrelation zwischen dem Keimnachweis im Bandscheibenmaterial und den Rückenschmerzen der Patienten bewiesen (Urquhart et al. 2015).

Weitere Studien sind notwendig, um die Zugangswege der Bakterien an die PS erforschen. Fortschritte in diesem Bereich könnten die Rate an SL reduzieren und eine prophylaktische Therapie ermöglichen.

5.5. Laborchemische Parameter als Marker für die niedrig-virulente Infektion:

Die Entzündungsparameter in der laborchemischen Untersuchung sprachen in unserer Studie für das Fehlen einer aktiven Entzündung, weder bei den Patienten mit SL, noch bei der ASD. Sowohl CRP wie auch Leukozytenzahl im Serum waren bei allen Patienten vor der Explantation der PS in der Rezidiv-Operation nicht pathologisch erhöht. Sowohl Patienten mit positivem als auch negativem Keimscreening wiesen keine erhöhten Entzündungsparameter in der Blutuntersuchung auf (Shiban et al. 2020).

Diese Ergebnisse widersprachen den Ergebnissen aktueller Studien in keiner Hinsicht (Steinhaus et al. 2019, Leitner et al. 2018).

Dieses Phänomen lässt sich durch die Biofilmbildung auf der Implantat-Oberfläche erklären, die eine Schutz-Barriere für die Bakterien gegen das angeborene Immunsystem darstellt. Nichtsdestotrotz lösen die Bakterien lokale subklinische mikroentzündliche Prozesse aus, die zu einer chronischen septischen Lockerung der PS führt, allerdings ohne fulminante Entzündungsreaktionen (Rienmüller et al. 2016, Pajarinen et al. 2014, Hahn et al. 2005).

Die Bestimmung von CRP scheint kein guter präoperativer Marker für die Aufdeckung niedrig-virulenter Infektionen bei SL zu sein. Diese Aussage widerspricht den Ergebnissen der Studie von Ettinger et al 2015. Diese besagt, dass IL-6 und CRP eine gute präoperative Marker-Kombination für die Aufdeckung niedrig-virulenter Infektionen bei Schraubenlockerung darstellen (Ettinger et al. 2015). IL-6 wurde in der hier vorliegenden Studie nicht gemessen.

Interessanterweise war der CRP-Wert in der SG postoperativ signifikant höher als in der KG. Die Leukozytenzahl war postoperativ in beiden Patientengruppen nicht signifikant erhöht. Dieses Phänomen könnte auf eine Immunreaktion des Körpers nach Ablösen des Biofilms intraoperativ bei Explantation der Schrauben hinweisen. Diesbezügliche sind weitere Untersuchungen notwendig. In Studien ähnlicher Thematik wurde der postoperative CRP-Wert nicht betrachtet (Leitner et al. 2018).

5.6. Interpretation der histopathologischen Ergebnisse:

Die vom Schraubenkanal entnommenen Knochenbiopsien für die pathologische Untersuchung zeigten die Merkmale einer chronischen Inflammation bei ca. 22 % der Patienten in der SG. Die Knochenbiopsien von der KG zeigten nur in 2,9 % der Patienten Zeichen der chronischen lokalen Entzündung in den umliegenden Knochen. Diese gewonnenen Ergebnisse weisen auf eine Assoziation von der Schraubenlockerung zu der niedrig virulenten Infektion und erhärten dabei die Rolle der niedrig-virulenten Keime bei der Entstehung der Schraubenlockerung.

Eine chronische Inflammation wurde ebenfalls bei degenerativ veränderten Bandscheibenfächern nachgewiesen. Diese Patienten hatte keine erhöhten Entzündungsparameter im Blut und der Inflammationsnachweis korrelierte mit den Schmerzen der Patienten (Iyer et al. 2019). Die dorsale Stabilisierung zeigt sich als geeignete Therapie für degenerativ veränderte Wirbelsäulen, sowohl im Falle einer chronischen Inflammation mit oder ohne Keimnachweis (Weber et al. 2015).

5.7. Die mechanischen und chemischen Ursachen für die Schraubenlockerung im Vergleich zu der Anschlussinstabilität

Bis vor kurzer Zeit wurden alleine schlechte Knochenqualität (Galbusera et al. 2015), hohe biomechanische Belastung (Galbusera et al. 2015) und aseptische Metalltrümmer-induzierten Osteolyse (Hallab et al. 2003) für die Schraubenlockerung verantwortlich gemacht.

Weitere mechanische und chemische Risikofaktoren für Komplikationen konnten in zahlreichen klinischen und experimentellen Studien nachgewiesen werden. Hierzu gehören osteoporotische Knochen, Diabetes mellitus und das hohe Alter (Wu et al. 2011, El Saman et al. 2013, Galbusera et al. 2015). Die Rolle dieser Faktoren wurde in der hier vorliegenden Arbeit betrachtet. Es gab keinen signifikanten Unterschied beim Durchschnittsalter der Patienten beider Studiengruppen. Die Geschlechtsverteilung war ebenfalls in beiden Gruppen gleich. Patientinnen waren allerdings häufiger von SL und ASD betroffen als männliche Patienten. Diese Beobachtung ist durch die höhere Inzidenz der Osteoporose bei Frauen im hohen Alter, besonders nach der Menopause, erklärbar. In dieser Studie wurden nicht alle Patientinnen und Patienten auf Osteoporose untersucht. Diesbezüglich blieb die Dunkelziffer vermutlich hoch.

In unserer Studie waren die Patienten der Studiengruppe häufiger an kardio- bzw. endovaskulären Komorbiditäten, Diabetes mellitus Typ II, Adipositas, und signifikant an mehr Malignomen vorerkrankt und wiesen häufiger einen Alkohol- und Nikotinabusus auf (Shiban et al. 2020). Diese Faktoren begünstigen somit die Entstehung der Schraubenlockerung, denn sie können schlechte Knochenqualität bedingen (Hadjji et al. 2013). Auch ein schwaches Immunsystem kann den Befall der Schrauben mit niedrig-virulenten Keimen begünstigen. Es gab allerdings keinen signifikanten Unterschied bezüglich der pulmonalen und rheumatoiden Erkrankungen beider Gruppen (Shiban et al. 2020).

5.8. Therapiemöglichkeiten und Aussichten der niedrig-virulenten Infektionen im Zusammenhang mit der SL

Es bleibt weiterhin unklar, ob die mechanische Überbelastung zu der Entstehung eines Totraums in der Umgebung der Schrauben führt und indirekt die SL begünstigt, oder ob die direkte Kontamination der Schrauben mit den niedrig-virulenten Keimen während der Instrumentierung die spätere SL durch ihre Biofilmbildung verursacht. Die Unterscheidung zwischen einer durch die mechanische Überbelastung verursachte SL und einer durch niedrig-virulente Infektion verursachte SL ist für die Planung der weiteren Therapie sehr wichtig. Bei mechanischer Überbelastung ist die Verlängerung der Spondylodese erforderlich. Im Falle einer niedrig-virulenten Infektion werden die Schrauben zunächst nicht ersetzt und eine postoperative antibiotische Therapie wird begonnen. Von den entfernten Schrauben wird mittels der Sonikationsmethode Keimmaterial gewonnen und dadurch werden Kulturen für 14 Tage angelegt. Wenn die Kulturen kein Keimwachstum zeigen bzw. negativ sind, kann die antibiotische Therapie beendet werden und die Reimplantation der Schrauben kann erfolgen. Wenn die Kulturen ein Keimwachstum zeigen bzw. positiv sind, wird die antibiotische Therapie für weitere vier bis sechs Wochen weitergegeben und die Reimplantation der Schrauben bzw. der Spondylodese muss re-evaluiert und nur bei großer Instabilitätsgefährdung durchgeführt werden (Shiban et al. 2020). Diese interne Therapie-Leitlinie der neurochirurgischen Poliklinik des Klinikums rechts der Isar stimmt mit der von mehreren anderen Studien überein. Hier war nur nicht klar, ob eine Antibiose in der diagnostischen zwei Wochen nach der Revision gegeben wird (Leitner et al. 2018).

Dieser Behandlungsalgorithmus führt dazu, dass fast die Hälfte der Patienten mit SL (ohne Keimnachweis) unnötig für zwei Wochen mit Antibiose nach der Schraubenexplantation behandelt werden. Hier ist die Entwicklung neuer diagnostischer Identifizierungsmethoden zur Detektion der niedrig-virulenten Infektion vor der Revisionsoperation sehr hilfreich (Shiban et al. 2020).

Neue Bildgebungsmodalitäten zur Detektion Patienten-spezifischer Merkmale wie der Knochenqualität und globaler sagittaler Ausrichtung immer im

Zusammenhang mit Beurteilung des Immunprofils des Patienten können in Zukunft eine praktikable Methode sein (Shiban et al. 2020, Leitner et al. 2018).

Hypothetisch vorteilhaft wird das Einbringen von Vancomycin-Pulver in die Schraubenkanäle betrachtet, was die Rate der SL vermindert kann. Diese Hypothese bedarf weiterer Evaluation (Leitner et al. 2018).

Da keine Längsschnittstudie in diesem Bereich vorliegen, ist die Durchführung experimenteller Studien unabdingbar, um empirisch validierte Leitlinien formulieren zu können.

5.9. Limitationen

Nur Patienten in die Studie einzuschließen, die sich einer PS-Explantation unterziehen müssen, stellt einen Selektions-bias dar und erschwert den Vergleich mit den vorliegenden empirischen Befunden. Weitere Interventions- und Beobachtungsstudien sind in diesem Bereich notwendig. Die Untersuchung aller Patienten mit einer dorsalen Stabilisierung im Bereich der Wirbelsäule und die Betrachtung aller damit verbundenen Risiken und Komplikationsmöglichkeiten würde einen größeren Überblick verschaffen und den Vergleich mit der Literatur erleichtern.

Es wurde in unserer Studie nicht in Betracht gezogen, ob das Schraubenmaterial die Entstehung der niedrig-virulenten Infektion beeinflussen kann.

Bei Patienten mit Diszitis oder Spondylodiszitis wurden bei der Reimplantation Antibiotika-beschichtete Schrauben implantiert. Diesbezüglich wäre interessant, ob sich niedrig-virulente Keime trotz dieser Beschichtung an den Schrauben anheften und einen Biofilm bilden können. In unserer Studie wurde nicht unterschieden, ob die Pedikelschrauben beschichtet waren oder nicht.

6. Zusammenfassung

Einleitung: Die operativen Eingriffe zur Stabilisierung oder Reposition der Wirbelsäule mit Instrumentierung haben in den letzten Jahrzehnten in der Bundesrepublik kontinuierlich zugenommen. Die Schraubenlockerung ist mit 1 bis 15 % eine relevante Komplikation nach solchen Operationen in der Wirbeläulenchirurgie. In früheren Forschungsarbeiten vermutete man primär eine mechanische Ursache für das Problem. Die Rolle der chronisch verspäteten Infektionen der Implantate bei der Entstehung der Schraubenlockerung wurde vernachlässigt. Niedrig-virulente Keime wie *Staphylococcus epidermidis* oder *Propionibacterium acnes* heften häufig an Implantaten der Wirbelsäule und bilden ihren typischen Biofilm entlang der Pedikelschraubenoberfläche. Diese Keime bzw. ihre Biofilme verursachen eine chronische, verspätete Infektion und somit die Schraubenlockerung.

Fragestellung: In dieser prospektiven Studie wurde die Rolle der niedrig-virulenten Infektionen bei der Entstehung der Schraubenlockerung untersucht.

Methoden: Alle Patienten, die von August 2015 bis Februar 2018 an einer Spondylodese mit Schraubenentfernung revidiert wurden, wurden in der Studie eingeschlossen. Intraoperativ wurden Abstriche von den Schraubenkanälen entnommen und die explantierten Schrauben wurden mit der Ultraschall-gestützten Sonikationsmethode untersucht. 101 Patienten wurden in der Studie eingeschlossen. Bei acht Patienten, in jeder Gruppe vier Patienten, wurde keine Sonikationsuntersuchung durchgeführt und dementsprechend wurden diese Patienten von der Studie ausgeschlossen. Die Patienten wurden in einer Studien- und einer Kontrollgruppe unterteilt. In der Studiengruppe wurden Patienten mit in der CT-Untersuchung nachgewiesenen Schraubenlockerung aufgenommen. In der Kontrollgruppe wurden alle Patienten mit Schraubenentfernung aufgrund anderer Ursache, zum Beispiel der Anschlussinstabilität, eingeschlossen.

Ergebnisse: Insgesamt waren 59 (63,4 %) der Patienten in der Studiengruppe, 34 (36,6 %) in der Kontrollgruppe. Beide Gruppen zeigten ungefähr die gleiche Alters- und Geschlechtsverteilung, sowie, bis auf die Malignität, eine ähnliche Komorbidität. In der Studiengruppe gelang es in 42,4 % der Kulturen ein Bakteriumsnachweis, anders als in der Kontrollgruppe, in der nur in 17,6 % der Kulturen so einen Nachweis gelang. 84 % in der

Studiengruppe und 83,3 % in der Kontrollgruppe dieser Keime wurden mittels der Sonikationsmethode nachgewiesen. Die Rate der positiven Kulturen war in der Studiengruppe signifikant höher als in der Kontrollgruppe. Der am häufigsten nachgewiesenen Keim in beiden Gruppen war Propionibakterium acnes, gefolgt von den Staphylokokken.

Diskussion: Diese prospektive klinische Untersuchung ergab einen Zusammenhang zwischen einem Keimnachweis und einer Schraubenlockerung bei 42,4% der Patienten. Die beste Nachweismethode für diese Keime ist die Ultraschall-gestützte Sonikation. Somit sollten alle explantierten Schrauben mit der Sonikationsmethode untersucht werden. Die Ergebnisse dieser Studie weisen auf kardiovaskuläre Erkrankungen, Diabetes mellitus, Adipositas, Tumorerkrankungen und Nikotinabusus als Risikofaktoren für die Entstehung von den niedrig-virulenten Infektionen und damit den Schraubenlockerungen hin.

Summary

Introduction: In Germany, surgical stabilization based on spinal instrumentation techniques has increasingly been implemented in the last decades.

Screw loosening and implant failure are, by 1 up to 15 %, one of the most common post-operative complications in spine surgery. Previous research has mainly focused on mechanical causes of implant failure. The role of chronic infections in causing screw loosening and implant failure has been understudied.

Low-virulence microorganisms such as *Staphylococcus epidermidis* or *Propionibacterium acnes* frequently adhere to spinal implants and form a generic biofilm along the surface of the pedicle-screw. Those microorganisms and their biofilms cause a chronic, delayed infection and subsequently screw loosening.

Objective: The aim of this prospective study is to investigate the role of low-virulence infections in the genesis of screw loosening.

Methods: The study included all patients who underwent spinal screw explantation through revision surgery between August 2015 and February 2018. Intraoperative swabs were extracted from the screw channels, and explanted screws were examined using an ultrasound-assisted sonication method. 101 patients were included in the study. Eight patients, four in each group, did not receive sonication examinations and, hence, were excluded from the study. Patients were divided into a control group and a study group. The study group included patients whose computer tomographic examination revealed a screw loosening. The control group included all patients who underwent revision surgery due to other causes, as for instance adjacent segment instability.

Results: 59 (63.4%) patients were in the study group and 34 (36.6%) patients were in the control group. Both groups did not differ in terms of age and gender distribution as well as comorbidities, except for malignancy.

In 42.4% of the cultures of the study group bacteria were detected. On the other hand, the detection rate in the cultures of the control group was only 17.6%.

Using the sonication method, successful microbiological isolation was implemented in 84 % of the study group and in 83.3 % of the control group.

The rate of positive cultures in the study group was significantly higher than the one in the control group. In both groups, the most frequently verified isolated microorganism was *Propionibacterium acnes*, followed by *Staphylococci* species.

Discussion: This prospective clinical investigation revealed a link between microbiological evidence and screw loosening in 42.4 % of patients. The best detection method for these microorganisms is ultrasound-assisted sonication. Therefore, all explanted screws should be examined by the sonication method.

Finally, this study implies that cardiovascular diseases, diabetes mellitus, obesity, malignancy and smoking constitute risk factors for the development of low virulent infections and associated screw loosening.

Literaturverzeichnis

Aghayev, E., Zullig, N., Diel, P., Dietrich, D., & Benneker L. M. (2013). Development and Validation of a Quantitative Method to Assess Pedicle Screw Loosening in Posterior Spine Instrumentation on Plain Radiographs. *European Spine Journal*, 23(3), 689–694. DOI: 10.1007/s00586-013-3080-2

Ahmed, R., Greenlee, J.D., & Traynelis, V.C. (2012). Preservation of Spinal Instrumentation after Development of Postoperative Bacterial Infections in Patients Undergoing Spinal Arthrodesis. *Journal of Spinal Disorders & Techniques*, 25(6), 299–302. DOI: 10.1097/BSD.0b013e31821fbf72

Albert, H.B., Lambert, P., Rollason, J., Sorensen, J.S., Worthington, T., Pedersen, M.B., Nørgaard, H.S., Vernallis, A., Busch, F., Manniche, C., & Elliott, T.f. (2013) Does Nuclear Tissue Infected with Bacteria Following Disc Herniations lead to Modic Changes in the Adjacent Vertebrae? *European Spine Journal*, 22(4), 690–696. DOI: 10.1007/s00586-013-2674-z

Aota, Y., Kumano, K., & Hirabayashi, S. (1995). Postfusion Instability at the Adjacent Segments after Rigid Pedicle Screw Fixation for Degenerative Lumbar Spinal Disorders. *Journal of Spinal Disorders & Techniques*, 8, 464–73

Banke, I.J., von Eisenhart-Rothe, R., & Mühlhofer, H.M.L. (2015). Epidemiologie und Prophylaxe Periprothetischer Infektionen. *Der Orthopede*, 44(12), 928–933. DOI: 10.1007/s00132-015-3187-8

Barth, E., Myrvik, Q.M., Wagner, W., & Gristina, A.G. (1989). In vitro and in vivo Comparative Colonization of Staphylococcus Aureus and Staphylococcus Epidermidis on Orthopaedic Implant Materials. *Biomaterials*, 10(5), 325–328.

Bayston, R., Ashraf, W., Clement, R., Barker Davies, R., Tucker, E. & Freeman B. (2005). The Efficacy of Antibiotics against *Propionibacterium Acnes* Biofilm Infections on Spinal Implant Material. *Fluids and Barriers of the CNS*, 2(1)

Beastall, J., Karadimas, E., Siddiqui, M., Nicol, M., Hughes, J., Smith, F., & Wardlaw, D. (2007). The Dynesys Lumbar Spinal Stabilization System: a Preliminary report on Positional Magnetic Resonance Imaging Findings. *Spine (Phila Pa 1976)*, 32(6), 685–690 DOI: 10.1097/01.brs.0000257578.44134.fb

Bellach, B., Ellert, U. & Radoschewski, M. (2000). Der SF-36 im Bundes-Gesundheitssurvey Erste Ergebnisse und neue Fragen. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 43, 210–216 (2000). <https://doi.org/10.1007/s001030050036>

Benezech, J., & Mitulescu, A. (2007). Retrospective Patient Outcome Evaluation after Semi-rigid Stabilization without Fusion for Degenerative Lumbar Instability. *European Journal Orthopedic Surgery Traumatology*. 17, 227–234

Benezech, J., Garlenq B., & Larroque G. (2016). Flexible Stabilization of the Degenerative Lumbar Spine Using PEEK Rods. *Advances in Orthopedics* DOI: 10.1155/2016/7369409

Biscevic, M., Biscevic, S., Ljuca, F. Smrke, B.U., Krupić, F., & Habul, Č. (2014). Postoperative Infections after Posterior Spondylodesis of Thoracic and Lumbal Spine. Surgical Spine Infections. *Psychiatria Danubina*, 26(2), 382–386

Bokov, A., Mlyavykh, S., Rasteryaeva, M., & Aleynik A. (2017). The Risk Factors of Pedicle Screws Loosening after Spinal Instrumentations. *Global Spine Journal*, 5(1), 35-35 DOI: 10.1055/s-0035-1554279.

Borcek, A.O., Suner, H.I., Emmez, H., Kaymaz, M., Aykol, S., & Pasaoglu, A. (2014). Accuracy of Pedicle Screw Placement in Thoracolumbar Spine with Conventional Open Technique. *Turkish Neurosurgery*, 24(3), 398–402. DOI: 10.5137/1019-5149.JTN.10445-14.1.

Bose, B. (2003). Delayed Infection after Instrumented Spine Surgery: Case Reports and Review of the Literature. *Spine Journal*, 3, 394-399

Bothmann, M., Kast, E., Boldt, G.J., & Oberle, J. (2008). Dynesys Fixation for Lumbar Spine Degeneration. *Neurosurgical Review*, 31(2), 189–196. DOI: 10.1007/s10143-007-0101-9.

Bredow, J., Boese, C.K., Werner, C.M., Siewe, J., Löhrer, L., Zarghooni, K., Eysel, P., & Scheyerer, M.J. (2016). Predictive Validity of Preoperative CT Scans and the Risk of Pedicle Screw Loosening in Spinal Surgery. *Archives of Orthopedic and Trauma Surgery*, 136(8), 1063-1067. DOI: 10.1007/s00402-016-2487-8.

Brüggemann, H., Henne, A., Hoster, F., Liesegang, H., Wiezer, A., Strittmatter, A., Hujer, S., Dürre, P., Gottschalk, G. (2004). The complete genome sequence of *Propionibacterium acnes*, a commensal of human skin. *Science*. 305(5684):671-3. DOI: 10.1126/science.1100330

Cahill, P.J., Warnick, D.E., Lee, M.J., Gaughan, J., Vogel, L.E., Hammerberg, K.W., & Sturm, P.F. (2010). Infection after Spinal Fusion for Pediatric Spinal Deformity: Thirty Years of Experience at a Single Institution. *Spine (Phila Pa 1976)*, 35(12), 1211-1217. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c212d1

Cakir, B., Ulmar, B., Koepp, H., Huch, K., Puhl, W., & Richter, M. (2003). Posterior Dynamic Stabilization as an Alternative for Dorsoventral Fusion in Spinal Stenosis with Degenerative Dnstability. *Zeitschrift für Orthopädie und Ihre Grenzgebiete*, 141(4), 418–424. DOI: 10.1055/s-2003-41568

Calligaris-Maibach, R. (2010). Sonikation von Prothesen: erhöht die Detektionsrate von Bakterien. *Unilabs Nr. 8*

Chang, F.Y., Chang, M.C., Wang, S.T., Yu, W.K., Liu, C.L., & Chen, T.H. (2006). Can Povidone-iodine Solution be used Safely in a Spinal Surgery? *European Spine Journal*, 15(6), 1005-1014. DOI: 10.1007/s00586-005-0975-6

Cheh, G., Bridwell, K.H., Lenke, L.G., Buchowski, J.M., Daubs, M.D., Kim, Y., & Baldus, C. (2007). Adjacent Segment Disease Followinglumbar/thoracolumbar Fusion with Pedicle Screw Instrumentation: a Minimum 5-year follow-up. *Spine (Phila Pa 1976)*, 32(20), 2253–2257. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31814b2d8e

Chen, S.H., Chen, W.J., Wu, M.H., Liao, J.C., & Fu, C.J. (2018). Postoperative Infection in Patients Undergoing Posterior Lumbosacral Spinal Surgery: A Pictorial Guide for Diagnosis and Early Treatment. *Clinical Spine Surgery*, 31(6), 225-238. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000633

Cho, W., Cho, S.K., & Wu, C. (2010). The Biomechanics of Pedicle Screw-Based Instrumentation. *Bone & Joint - British Editorial Society of Bone & Joint Surgery*, 92(8):1061-5. DOI: 10.1302/0301-620X.92B8.24237

Clark, C.E., & Shufflebarger, H.L. (1999). Late-developing Infection in Instrumented Idiopathic Scoliosis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 24(18), 1909-1912.

Collins, I., Wilson-MacDonald, J., Chami, G., Burgoyne, W., Vineyakam, P., Berendt, T., & Fairbank, J. (2008). The Diagnosis and Management of Infection Following Instrumented Spinal Fusion. *European Spine Journal*, 17(3), 445-450. DOI: 10.1007/s00586-007-0559-8

Corvec, S., Portillo, M.E., Pasticci, B.M., Borens, O., & Trampuz, A. (2012). Epidemiology and new Developments in the Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *The International Journal of Artificial Organs*, 35(10), 923-934. DOI: 10.5301/ijao.5000168

Dakhil-Jerew, F., Jadeja, H., Cohen, A., & Shepperd, J.A.N. (2009). Interobserver Reliability of Detecting Dynesys Pedicle Screw Using Plain X-rays: a Study on 50 Post-operative Patients. *European Spine Journal*, 18(10), 1486-1493. DOI: 10.1007/s00586-009-1071-0.

Dapunt, U., Burkle, C., Gunther, F., Pepke, W., Hemmer, S., & Akbar, M. (2017). Surgical site Infections Following Instrumented Stabilization of the Spine. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 20(13), 1239-1245. DOI: 10.2147/TCRM.S141082.

Dapunt, U., Bürkle, C., Günther, F., Pepke, W., Hemmer, S., & Akbar M. (2017). Implantat-Assoziierte Infektionen nach Operativer Stabilisierung der Wirbelsäule. *German Medical Science GMS Publishing House*, WI28-1306, DOI: 10.3205/17dkou260

Davis, R., Delamarter, R., Maxwell, J., Welch, W., Wingate, J., & Sherman, J. (2009). Preliminary 3-year results from a prospective, randomized, controlled IDE study of the Dynesys dynamic stabilization system. Abstracts of the 24th annual meeting of the North American spine society, *The Spine Journal*, 86S.

Deckelmann, S., Schwyn, R., Van der Pol, B., Windolf, M., Heini, P.F., & Benneker, L.M. (2010). DensiProbe Spine: a Novel Instrument for Intraoperative Measurement of Bone Density in Transpedicular Screw Fixation. *Spine (Phila Pa 1976)*, 35(6), 607-612. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181bc9470.

Dickman, C.A., Fessler, R.G., MacMillan, M., & Haid, R.W. (1992). Transpedicular Screw-rod Fixation of the Lumbar Spine: operative technique and outcome in 104 cases. *Journal of Neurosurgery*, 77(6), 860-870. DOI: 10.1007/s00701-017-3371-1

DOI: 10.1016/j.spinee.2015.01.030.

Donlan, R.M. (2001). Biofilm formation: A clinically relevant microbiological process. *Clinical Infectious Diseases*, 33, 1387-1392.

Donlan, R.M., & Costerton, J.W. (2002). Biofilms: Survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clinical Microbiology Reviews* ®, 15(2), 167-193

Dworsky, E.M., Hegde, V., Loftin, A.H., Richman, S., Hu, Y., Lord, E., Francis, K.P., Miller, L.S, Wang, J.C, Scaduto, A., & Bernthal, N.M (2017). Novel in Vivo Mouse Model of Implant Related Spine Infection. *Journal of orthopaedic research*, 35(1), 193–199. DOI: 10.1002/jor.23273.

El Saman, A., Meier, S., Sander, A., Kelm, A., Marzi, I., & Laurer, H. (2013). Reduced Loosening Rate and loss of Correction Following Posterior Stabilization with or without PMMA Augmentation of Pedicle Screws in Vertebral Fractures in the Elderly. *European Journal of Trauma and Emergency Surgery*, 39(5), 455-460. DOI: 10.1007/s00068-013-0310-6.

Ettinger, M., Calliess, T., Kielstein, J.T., Sibai, J., Brückner, T., Lichtinghagen, R., Windhagen, H., & Lukasz, A. (2015). Circulating Biomarkers for Discrimination between Aseptic Joint Failure, Low-Grade Infection, and High-Grade Septic Failure. *Clinical Infectious Diseases*, 61(3), 332–341. DOI: 10.1093/cid/civ286.

Fang, A., Hu, S.S., Endres, N., & Bradford, D.S. (2005). Risk Factors for Infection after spinal Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30(12), 1460-1465.

Faundez, A.A., Schwender, J.D., Safriel, Y., Gilbert, Th.J., Mehdod, A.A., Denis, F., Transfeldt, E.E., & Wroblewski, J.M. (2009). Clinical and Radiological Outcome of Anterior-Posterior Fusion versus Transforaminal Lumbar Interbody Fusion for Symptomatic Disc Degeneration: a Retrospective Comparative Study of 133 Patients. *European Spine Journal*, 18(2), 203-211. DOI: 10.1007/s00586-008-0845-0

Field, A. (2013). *Discovering Statistics Using IBM SPSS Statistics*. Los Angeles: Sage Publications. ISBN-10: 1446249182

Fritzell, P., Bergström, T., & Welinder-Olsson, C. (2004). Detection of Bacterial DNA in Painful Degenerated Spinal Discs in Patients without Signs of Clinical Infection. *European Spine Journal*, 13(8), 702–706. DOI: 10.1007/s00586-004-0719-z

Galbusera, F., Volkheimer, D., Reitmaier, S., Berger-Roscher, N., Kienle, A., & Wilke, H.J. (2015). Pedicle Screw Loosening: a Clinically Relevant Complication? *European Spine Journal*, 24(5), 1005-1016. DOI: 10.1007/s00586-015-3768-6

Glantzbecker, M.P., Gomez, J.A., Miller, P.E. Troy, M.J., Skaggs, D.L., Vitale, M.G., Flynn, J.M., Barrett, K.K., Pace, G.I., Atuahene, B.N., & Hedequist, D.J. (2016). Management of spinal implants in acute pediatric surgical site infections: a multicenter study. *Spine Deform*, 4(4), 277-282. DOI: 10.1016/j.jspd.2016.02.001

Goel, V.K., Konz, R.J., Chang, H.T.M., Grosland, N.M., Grobler, L.J., & Chesmel, K.D. (2001). Hinged-Dynamic Posterior Device Permits Greater Loads on the Graft and Similar Stability as Compared with Its Equivalent Rigid Device: A Three-Dimensional Finite Element Assessment. *Journal of Prosthetics and Orthotics*, 13(1), 17-22.

Grice, E.A., Segre, J.A. (2011). The skin microbiome. *Nature Reviews Microbiology*. (4), 244-53. DOI: 10.1038/nrmicro2537.

Gristina, A.G., & Costerton, J.W. (1985). Bacterial Adherence to Biomaterials and Tissue. The Significance of its Role in Clinical Sepsis. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 67(2), 264–273.

Grob, D., Benini, A., Junge, A., & Mannion, A.F. (2005). Clinical Experience with the Dynesys Semirigid Fixation System for the Lumbar Spine: Surgical and Patient-Oriented Outcome in 50 Cases after an Average of 2 years. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30(3), 324-331.

Hadji, P., Klein, S., Gothe, H., Häussler, B., Kless, T., Schmidt, T., Steinle, T., Verheyen, F., & Linder, R. (2013). The Epidemiology of Osteoporosis – Bone Evaluation Study (BEST): An Analysis of Routine Health Insurance Data. *Deutsches Ärzteblatt International*, 110(4), 52–57. DOI: 10.3238/arztebl.2013.0052

Hahn, F., Zbinden, R., & Min, K. (2005). Late Implant Infections Caused by *Propionibacterium acnes* in Scoliosis Surgery. *European Spine Journal*, 14(8), 783–788. DOI: 10.1007/s00586-004-0854-6

Hallab, N.J., Cunningham, B.W., & Jacobs, J.J. (2003). Spinal Implant Debris-Induced Osteolysis. *Spine (Phila Pa 1976)*, 28(20), 125-138.

Hartl, R., Theodore, N., Dickman, C.A., & Sonntag, H.K.V. (2004). Technique of Thoracic Pedicle Screw Fixation for Trauma. *Operative Techniques in Neurosurgery*, 7(1), 22–30, DOI: 10.1053/j.otns.2004.04.005

Herren, C., Beckmann, A., Meyer, S., Pishnamaz, M., Mundt, M., Sobottke, R., Prescher, A., Stoffel, M., Markert, B., Kobbe, P., Pape, H.C., Eysel, P., & Siewe J. (2017). Biomechanical Testing of a PEEK-based Dynamic Instrumentation Device in a Lumbar Spine Model. *Clinical Biomechanics*, 44, 67-74. DOI: 10.1016/j.clinbiomech.2017.03.009

Holmberg, A., Lood, R., Mörgelin, M., Söderquist, B., Holst, E., Collin, M., Christensson, B., & Rasmussen, M. (2009). Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is a characteristic of invasive isolates. *Clinical Microbiology and Infection*. 15(8):787-95. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02747.x.

Huiskes, R., Weinans, H., & van Rietbergen, B. (1992). The Relationship between Stress Shielding and Bone Resorption Around total hip stems and the Effects of Flexible Materials. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 274, 124–134.

Iyer, S., Louie, P.K., Nolte, M.T., & Phillips, F.M (2019). The Relationship Between Low-Grade Infection and Degenerative Disk Disease: A Review of Basic Science and Clinical Data. *Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 27(14):509-518. DOI: 10.5435/JAAOS-D-18-00257.

Jacqueline, C., & Caillon, J. (2014). Impact of Bacterial Biofilm on the Treatment of Prosthetic Joint Infections. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69(1), 37-40. DOI: 10.1093/jac/dku254.

Kaner, T., Sasani, M., Oktenoglu, T., Levent-Aydin, A., & Fahir Ozer, A. (2010). Clinical Outcomes of Degenerative Lumbar Spinal Stenosis treated with Lumbar Decompression and the Cosmic “semi-rigid” Posterior System. *SAS Journal*, 4(4), 99–106. DOI: 10.1016/j.esas.2010.09.003

Kang, D.G., Holekamp, T.F., Wagner, S.C., & Lehman R.A. Jr. (2015). Intrasite Vancomycin Powder for the Prevention of Surgical Site Infection in Spine Surgery: a Systematic Literature Review. *Spine Journal*, 15(4), 762–770.

Khoueir, P., Kim, K.A., & Wang, M.Y. (2007). Classification of Posterior Dynamic Stabilization Devices. *Neurosurgery Focus*, 22(1), E3.

Kim, J.I., Suh, K.T., Kim, S.J., & Lee, J.S. (2010). Implant Removal for the Management of Infection after Instrumented Spinal Fusion. *Journal of Spinal Disorders & Techniques*, 23(4), 258-265. DOI: 10.1097/BSD.0b013e3181a9452c.

Kimura, H., Shikata, J., Odate, S., & Soeda, T. (2017). Pedicle Screw Fluid Sign: an Indication on Magnetic Resonance Imaging of a deep Infection after Posterior Spinal Instrumentation. *Clinical Spine Surgery*, 30(4):169-175. DOI: 10.1097/BSD.0000000000000040

Ko, C.C., Tsai, H.W., Huang, W.C., Wu, J.C., Chen, Y.C., Shih, Y.H., Chen, H.C., Wu, C.L., Cheng, H. (2010). Screw loosening in the Dynesys stabilization system: radiographic evidence and effect on outcomes. *Journal of Neurosurgery*, 28(6): E10. DOI: 10.3171/2010.3.FOCUS1052.

Kocak, T., Cakir, B., Reichel, H., & Mattes, T. (2010). Screw Loosening After Posterior Dynamic Stabilization-Review of the Literature. *Acta Chirurgiae Orthopaedicae et Traumatologiae Cechoslovaca* 77(2): 134-139.

Kothe, R., Ruther, W., Schneider, E., & Linke, B. (2004). Biomechanical Analysis of Transpedicular Screw Fixation in the Subaxial Cervical Spine. *Spine* 29(17): 1869–1875. DOI: 10.1097/01.brs.0000137287.67388.0b.

Kranick, S.M., Vinnard, C., & Kolson, D.L (2009). Propionibacterium acnes brain abscess appearing 10 years after neurosurgery. *Archives of neurology American Medical Association*. 66(6):793-5. DOI: 10.1001/archneurol.2009.75.

Kumar, M.N., Jacquot, F., & Hall, H. (2001). Long Term Follow-up of Functional Outcomes and Radiographic Changes at Adjacent Levels Following Lumbar Spine Fusion for Degenerative Disc Disease. *European Spine Journal*, 10(4), 309–313.

Kurtz, S., Ong, K., Lau, E., Mowat, F., & Halpern, M. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 89(4), 780-785. DOI: 10.2106/JBJS.F.00222

Kurtz, S.M., Ong, K.L., Schmier, J., Mowat, F., Saleh, K., Dybvik, E., Kärrholm, J., Garellick, G., Havelin, L.I., Furnes, O., Malchau, H., & Lau, E. (2007). Future Clinical and Economic Impact of Revision total hip and Knee Arthroplasty. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 89(3), 144–151. DOI: 10.2106/JBJS.G.00587

Lazennec, J.Y., Fourniols, E., Lenoir, T., Aubry, A., Pissonnier, M.L., Issartel, B., & Rousseau, M.A. (2011). Infections in the Operated Spine: Update on Risk Management and Therapeutic Strategies. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research*, 97(6), 107-116. DOI: 10.1016/j.otsr.2011.07.002

Lee, C.S., Hwang, C.J., Lee, S.W., Ahn, Y.J., Kim, Y.T., Lee, D.H., & Lee, M.Y. (2009). Risk Factors for Adjacent Segment Disease after Lumbar Fusion. *European Spine Journal*, 18(11), 1637-1643. DOI: 10.1007/s00586-009-1060-3

Leitner, L., Malaj, M., Sadoghi, P., Amerstorfer, F., Glehr, M., Vander, K., Leithner, A., & Radl, R. (2018). Pedicle Screw Loosening is Correlated to Chronic Subclinical deep Implant Infection: a Retrospective Database Analysis. *European Spine Journal*, 27(10), 2529-2535. DOI: 10.1007/s00586-018-5592-

Levi, A.D., Dickman, C.A., & Sonntag V.K. (1997). Management of Postoperative Infections after Spinal Instrumentation. *Journal of Neurosurgery*, 86(6), 975-980. DOI: 10.3171/jns.1997.86.6.0975

Lindtner, R.A., Schmid, R., Nydegger, T., Konschake, M., & Schmoelz, W. (2018). Pedicle Screw Anchorage of Carbon Fiber-Reinforced PEEK Screws under Cyclic Loading. *European Spine Journal*, 27(8), 1775-1784. DOI: 10.1007/s00586-018-5538-8

Longe, N., Meyer, B., & Shiban, E. (2018). Symptomatic Annulus-repair-device Loosening due to a Low-grade Infection. *Acta Neurochirurgica*, 160(1), 199-203. DOI: 10.1007/s00701-017-3371-1

Lutz, J.A., Otten, P., und Maestretti, G. (2012). Late Infections after Dynamic stabilization of the Lumbar spine with Dynses. *European Spine Journal*. 21(3): 2573 – 2579. DOI: 10.1007/s00586-012-2366-0.

Maderazo, E.G., Judson, S., & Pasternak, H. (1988). Late Infections of total joint Prostheses. A Review and Recommendations for Prevention. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 229, 131–142.

Kasliwal, M.K., Tan, L.A., & Traynelis, V.C. (2013). Infection with Spinal Instrumentation: Review of Pathogenesis, Diagnosis, Prevention, and Management. *Surgical Neurology International*, 4(5), 392-403. DOI: 10.4103/2152-7806.120783

Mannion, A.F., Elfering, A. (2006). Predictors of surgical outcome and their assessment. *European Spine Journal*, 15, 93–108

Mannion, A.F., Junge, A. & Fairbank, J.C. (2006). Development of a german version of the disability index. Part 1: cross-cultural adaption, reliability, and validity. *European Spine Journal*, 15: 55.

Mavrogenis, AF., Vottis, C., Triantafyllopoulos, G., Papagelopoulos, PJ., & Pneumaticos, SG. (2014). PEEK rod Systems of the Spine. *European journal of orthopaedic surgery & traumatology*, 24(1), 111–116. DOI: 10.1007/s00590-014-1421-4

McLorinan, G.C., Glenn, J.V., McMullan, M.G., & Patrick, S. (2005). Propionibacterium Acnes Wound Contamination at the Time of Spinal Surgery. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 437, 67–73.

Meyer B., & Negwer C. (2017). Pedikelschrauben-gestützte Systeme. In W. Börm, F. Meyer, V. Bullmann & C. Knop. *Wirbelsäule interdisziplinär; operative und konservative Therapie* (S. 567-568). Stuttgart: *Schattauer GmbH*

Monsen, T., Lövgren, E., Widerström, M., & Wallinder, L. (2009). In Vitro Effect of Ultrasound on Bacteria and Suggested Protocol for Sonication and Diagnosis of Prosthetic Infections. *Journal of Clinical Microbiology*, 47(8), 2496-2501. DOI: 10.1128/JCM.02316-08

Morawietz, L., Tiddens, O., Mueller, M., Tohtz, S., Gansukh, T., Schroeder, J.H., Perka, C., & Krenn, V. (2009). Twenty-three Neutrophil Granulocytes in 10 high-Power Fields is the best Histopathological Threshold to Differentiate between Aseptic and Septic Endoprosthesis Loosening. *Histopathology*, 54(7), 847-853. DOI: 10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x

Mullholland, R.C. (2008). The Myth of Lumbar Instability: the Importance of Abnormal Loading as a Cause of Low Back Pain. *European Spine Journal*, 17(5), 619-625. DOI: 10.1007/s00586-008-0612-2

Mullholland, R.C., & Sengupta D.K. (2002). Rationale, Principles and Experimental Evaluation of the Concept of Soft Stabilization. *European Spine Journal*, 11, 198–205. DOI: 10.1007/s00586-002-0422-x

Muschik, M., Luck, W., & Schlenzka, D. (2004). Implant Removal for Late-Developing Infection after Instrumented Posterior Spinal Fusion for Scoliosis: Reinstrumentation Reduces Loss of Correction. A Retrospective Analysis of 45 Cases. *European Spine Journal*, 13(7), 645-651. DOI: 10.1007/s00586-004-0694-4.

Nakashima, H., Yukawa, Y., Imagama, S., Kanemura, T., Kamiya, M., Yanase, M., Ito, K., Machino, M., Yoshida, G., Ishikawa, Y., Matsuyama, Y., Ishiguro, N., & Kato, F. (2012). Complications of Cervical Pedicle Screw Fixation for Non-traumatic Lesions: a

Multicenter Study of 84 Patients. *Journal of Neurosurgery: Spine*, 16(3), 238–247. DOI: 10.3171/2011.11.SPINE11102.

Nandyala, S.V., & Schwend, R.M. (2013). Prevalence of Intra-Operative Tissue Bacterial Contamination in Posterior Pediatric Spinal Deformity Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, 38(8), 482-486. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3182893be1.

Okuda, S., Iwasaki, M., Miyauchi, A., Aono, H., Morita, M., & Yamamoto, T. (2004). Risk Factors for Adjacent Segment Degeneration after PLIF. *Spine (Phila Pa 1976)*, 29(14), 1535–1540.

Olsen, M.A., Mayfield, J., & Laurysen, C. (2003). Risk Factors for Surgical Site Infection in spinal Surgery. *Journal of Neurosurgery*, 98(2), 149–155.

Pajarinen, J., Jamsen, E., Kontinen, Y.T., & Goodman, S.B. (2014). Innate Immune Reactions in Septic and Aseptic Osteolysis around Hip Implants. *Journal of Long-Term Effects of Medical Implants*, 24(4), 283–296.

Pawar, A. Y., & Biswas, S. K. (2016). Postoperative Spine Infections. *Asian Spine Journal*, 10(1), S 176–183. DOI: 10.4184/asj.2016.10.1.176.

Pearson, H.B., Dobbs, C.J., Grantham, E., Niebur, G.L., Chappuis, J.L., & Boerckel, J.D. (2017). Intraoperative Biomechanics of Lumbar Pedicle Screw Loosening Following Successful Arthrodesis. *Journal of Orthopaedic Research*, 35(12), 2673–2681. DOI: 10.1002/jor.23575.

Petzold, T., Tesch, F., Adler, J.-B., Günster, C., Niethard, F.U., & Schmitt, J. (2018). 10-Jahres-Entwicklung Operativer Eingriffe an der Wirbelsäule in Deutschland: Eine Analyse von Krankenkassendaten im Zeitraum von 2005 bis 2014. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. 156(03), 298-305. DOI 10.1055/s-0043-124768

Ponnappan, R.K., Serhan, H., Zarda, B., Patel, R., Albert, T., & Vaccaro, A.R. (2009). Biomechanical Evaluation and Comparison of Polyetheretherketone Rod System to Traditional Titanium Rod Fixation. *The Spine Journal Elsevier*, 9(3), 263-267. DOI: 10.1016/j.spinee.2008.08.002.

Portillo, M.E., Corvec, S., Borens, O., & Trampuz, A. (2013). Propionibacterium Acnes: an Underestimated Pathogen in Implant-Associated Infections. *BioMed Research International*, 2013, 804391. DOI: 10.1155/2013/804391.

Portillo, M.E., Salvadó, M., Alier, A., Sorli, L., Martínez, S., Horcajada, J.P., & Puig, L. (2013). Prosthesis Failure within two Years of Implantation is Highly Predictive for Infection. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 471(11), 3672-3678. DOI: 10.1007/s11999-013-3200-7.

Portillo, M.E., Salvadó, M., Trampuz, A., Plasencia, V., Rodriguez-Villasante, M., Sorli, L., Puig, L., Horcajada, J.P. (2013) Sonication versus Vortexing of Implants for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 51(2), 591-594. DOI: 10.1128/JCM.02482-12.

Putzier, M., Hoff, E., Tohtz, S., Gross, C., Perka, C., & Strube, P. (2010). Dynamic Stabilization Adjacent to Single-level Fusion: part II. No clinical Benefit for Asymptomatic, Initially Degenerated Adjacent Segments after 6 years Follow-up. *European Spine Journal*, 19(12), 2181–2189. DOI:10.1007/s00586-010-1517-4.

Rauschmann, M. (2017). Revisionsstrategien nach Wirbelsäulenoperationen. In W. Börm, F. Meyer, V. Bullmann & C. Knop. *Wirbelsäule interdisziplinär; operative und konservative Therapie* (S. 626 -633). Stuttgart: Schattauer GmbH

Renz, N., & Trampuz, R. (2015). Periprothetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Orthopädie & Rheuma*, 18 (6), 20-28. DOI:10.1007/s15002-015-0779-y.

Renz, N., Cabric, S., Janz, V., & Trampuz A. (2015). Sonikation in der Diagnostik periprothetischer Infektionen. *Orthopädie*, 44(12), 942-945. DOI: 10.1007/s00132-015-3192-y.

Reyes-Sánchez, A., Zárate-Kalfo'pulos, B., Ramírez-Mora, I., Rosales-Olivarez, L.M., Alpizar-Aguirre, A., & Sánchez-Bringas, G. (2010). Posterior Dynamic Stabilization of the Lumbar Spine with the Accuflex rod System as a Stand-alone Device: Experience in 20 Patients with 2-year Follow-up. *European Spine Journal*, 19(12), 2164-2170. DOI:10-1007/s00586-010-1417-7.

Richards, B.R., & Emara, K.M. (2001). Delayed Infections after Posterior TSRH Spinal Instrumentation for Idiopathic Scoliosis: Revisited. *Spine (Phila Pa 1976)*, 26, 1990-1996.

Rickert, M., Fleege, C., & Rauschmann, M. (2017). Behandlungsalgorithmus von Wundinfektionen an der Wirbelsäule mit ersten Ergebnissen einer retrospektiven Studie

zur Behandlung von postoperativen Wundinfektionen mit Vakuumsystemen. *Die Wirbelsäule*, 01(04), 265–272. DOI 10.1055/s-0043-115408

Rienmüller, A., & Borens, O. (2016). Propionibacterium Prosthetic Joint Infection: Experience from a Retrospective Database Analysis. *European Journal Orthopaedic Surgery and Traumatology*, 26(4), 429–434. DOI: 10.1007/s00590-016-1766-y.

Rienmüller, A.C., Krieg, S.M., Schmidt, F.A., Meyer, E.L., & Meyer, B. (2018). Reoperation Rates and Risk Factors for Revision 4 Years after Dynamic stabilization of the Lumbar Spine. *Spine Journal*, PII: S1529-9430(18)30250-X. DOI:10.1016/j.spinee.2018.05.025

Ringel, F., Ryang, Y.M., Kirschke, J.S., Müller, B.S., Wilkens, J.J., Brodard, J., Combs, S.E., & Meyer, B. (2017). Radiolucent Carbon Fiber-Reinforced Pedicle Screws for Treatment of Spinal Tumors: Advantages for Radiation Planning and Follow-up Imaging. *World Neurosurgery*, 105, 294–301. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.091.

Romanò, C.L., Romanò, D., Morelli, I., & Drago, L. (2016). The Concept of Biofilm-Related Implant Malfunction and “Low-Grade Infection”. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 971, 1-13. DOI: 10.1007/5584_2016_158.

Sampedro, M.F., Huddleston, P.M., Piper, K.E., Karau, M.J., Dekutoski, M.B., Yaszemski, M.J., Currier, B.L., Mandrekar, J.N., Osmon, D.R., McDowell, A., Patrick, S., Steckelberg, J.M., & Patel, R. (2010). A Biofilm Approach to Detect Bacteria on Removed Spinal Implants. *Spine (Phila Pa 1976)*, 35(12), 1218-1224. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181c3b2f3.

Sandén, B., Olerud, C., Larsson, S., & Robinson, Y. (2010). Insertion Torque is not a Good Predictor of Pedicle Screw Loosening after Spinal Instrumentation: a Prospective Study in 8 Patients. *Patient Safety in Surgery*, 4(1), 14. DOI: 10.1186/1754-9493-4-14.

Sanden, B., Olerud, C., Petren-Mallmin, M., Johansson, C., & Larsson, S. (2004). The Significance of the Radiolucent Zones Surrounding Pedicle Screws. Definition of the screw loosening in spinal instrumentation. *The Journal of Bone and Joint Surgery*, 86(3), 457–461.

Sanden, B., Olerud, C., Petren-Mallmin, M., Larsson, S. (2001). Hydroxyapatite Coating Improves Fixation of Pedicle Screws: A Clinical Study. *The Journal of Bone & Joint Surgery*, 84(3), 387-391.

Schaeren, S., Broger, I., & Jeanneret, B. (2008). Minimum 4-year Follow-up of Spinal Stenosis with Degenerative Spondylolisthesis Treated with Decompression and Dynamic Stabilization. *Spine (Phila Pa 1976)*, 33(18), 636-642. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31817d2435

Schatzker, J., Horne, J.G., & Sumner-Smith, G. (1975). The Effect of Movement on the Holding Power of Screws in Bone. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 111, 257–262

Schimmel, J.J.P., Horsting, P.P., de Kleuver, M., Wonders, G., & van Limbeck, J. (2010). Risk Factors for Deep Surgical Site Infections after Spinal Fusion. *European Spine Journal*, 19(10), 1711-1719. DOI: 10.1007/s00586-010-1421-y.

Schwarzenbach, O., Berlemann, U., Stoll, T.M., & Dubois, G. (2005). Posterior Dynamic Stabilization Systems: Dynesys. *Orthopedic Clinics of North America*, 36(3), 363–372. DOI: 10.1016/j.ocl.2005.03.001.

Schwarzenbach, O., Rohrbach, N., & Berlemann, U. (2010). Segmentby-Segment Stabilization for Degenerative Disc Disease: a Hybrid Technique. *European Spine Journal*, 19(6), 1010-1020. DOI: 10.1007/s00586-010-1282-4.

Scifert, J.L., Sairyo, K., Goel, V.K., Grobler, L.J., Grosland, N.M., Spratt, K.F., & Chesmel, K.D. (1999): Stability Analysis of an Enhanced Load Sharing Posterior Fixation Device and its Equivalent Conventional Device in a Calf Spine Model. *Spine (Phila Pa 1976)*, 24(21), 2206-2213.

Shiban, E., Joerger, E., Janssen, I., Issa, M., Lange, N., Wagner, A., Feihl, S., Ringel, F., Meyer, B (2020). Low-Grade Infection and Implant Failure Following Spinal Instrumentation: A Prospective Comparative Study, *Neurosurgery*, , nyaa133, <https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa133>

Shifflett, G.D., Bjerke-Kroll, B.T., Nwachukwu, B.U., Kueper, J., Burket, J., Sama, A.A., Girardi, F.P., Cammisa, F.P., & Hughes, A.P. (2016). Microbiologic profile of infections in presumed aseptic revision spine surgery. *European Spine Journal*. 25(12), 3902-3907. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002792.

Siewe, J., Otto, C., Knoell, P., Koriller, M., Stein, G., Kaulhausen, T., Eysel, P., Zarghooni, K., Franklin, J., & Sobottke, R. (2011). Comparison of Standard Fusion with a

“Topping off” System in Lumbar Spine Surgery: a Protocol for a Randomized Controlled Trial. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 12, 239. DOI: 10.1186/1471-2474-12-239

Siewe, J., Wenk, B., & Eysel, P. (2014). Möglichkeiten mit Hybridinstrumentierungen an der lumbalen Wirbelsäule. *Oxford University Press*, 3(2), 82–85. DOI 10.3238/oup.2014.0082–0085.

Silva, P., Rosa, R.C., Shimano, A.C., & Defino, H.L. (2013). Effect of Pilot Hole on Biomechanical and in vivo Pedicle Screw-Bone Interface. *European Spine Journal*. 22(8), 1829-1836. DOI: 10.1007/s00586-013-2810-9.

Sohail, M.R., Gray, A.L., Baddour, L.M., Tleyjeh, I.M., & Virk, A. (2009). Infective endocarditis due to Propionibacterium species. *Clinical Microbiology and Infection*. 15(4):387-94. DOI: 10.1111/j.1469-0691.2009.02703.x.

Steinhaus, M.E., Salzmann, S.N., Lovecchio, F., Shifflett G.D., Yang J., Kueper, J., Sama, A.A., Girardi, F.P., Cammisa, F.P., & Hughes, A.P. (2019). Risk Factors for Positive Cultures in Presumed Aseptic Revision Spine Surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*. 44(3), 177-184. DOI: 10.1097/BRS.0000000000002792.

Stoffel, M., Behr, M., Reinke, A., Stüer, C., Ringel, F., & Meyer, B. (2010). Pedicle Screw-based Dynamic Stabilization of the Thoraco-lumbar Spine with Cosmic-system: a prospective Observation. *Acta Neurochirurgica*, 152(5), 835-843. DOI: 10.1007/s00701-009-0583-z.

Stoll, T.M., Dubois, G., & Schwarzenbach, O. (2002). The Dynamic Neutralization System for the Spine: a Multi-Center Study of a Novel Non-Fusion System. *European Spine Journal*, 11(2), 170–178. DOI:10.1007/s00586-002-0438-2.

Stoodley, P., Kathju, S., Hu, F.Z., Erdos, G., Levenson, J.E., Mehta, N., Dice, B., Johnson, S., Hall-Stoodley, L., Nistico, L., Sotereanos, N., Sewecke, J., Post, J.C., & Ehrlich, G.D. (2005). Molecular and Imaging Techniques for Bacterial Biofilms in Joint Arthroplasty Infections. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 437, 31-40.

Trampuz, A., & Zimmerli, W. (2008). Diagnosis and Treatment of Implant-Associated Septic Arthritis and Osteomyelitis. *Current Infectious Disease Reports*, 10(5), 394-403.

Trampuz, A., Perka, C., & Borens, O. (2013). Gelenkprotheseninfektion: Neue Entwicklungen in der Diagnostik und Therapie. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*, 138(31-32), 1571–1573. DOI: 10.1055/s-0033-1343280.

Trampuz, A., Piper, K.E., Jacobson, M.J., Hanssen, A.D., Unni, K.K., Osmon, D.R., Mandrekar, J.N., Cockerill, F.R., Steckelberg, J.M., Greenleaf, J.F., & Patel, R. (2007). Sonication of Removed hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *The New England Journal of Medicine*, 357(7), 654-663. DOI: 10.1056/NEJMoa061588.

Urquhart, D.M., Zheng, Y., Cheng, A.C., Rosenfeld, J.V., Chan, P., Liew, S., & Hussain, S.M., Cicuttini, F.M. (2015). Could low grade bacterial infection contribute to low back pain? A systematic review. *BMC Medicine*. 13(13). DOI: 10.1186/s12916-015-0267-x.

Vasso, M., & Schiavone Panni, A. (2015). Low-grade periprosthetic knee infection: diagnosis and management. *Journal of Orthopedic and Traumatology*. 16 (1); 1-7. DOI 10.1007/s10195-014-0294-y

Villa, T., La Barbera, L., & Galbusera, F. (2014). Comparative Analysis of International Standards for the Fatigue Testing of Posterior Spinal Fixation Systems. *Spine Journal*, 14(4), 695-704. DOI: 10.1016/j.spinee.2013.08.032.

Viola, R.W., King, H.A., Adler, S.M., & Wilson, C.B. (1997). Delayed Infection after Elective Spinal Instrumentation and Fusion. A Retrospective Analysis of Eight Cases. *Spine (Phila Pa 1976)*, 22(20), 2444-2451.

Von Stempel, A. (2011). Lumbale Posteriore Dynamische Stabilisierung: Pedikelschraubenbasiert: Cosmic. In Bertagnoli R., Yue J.J., McAfee P.C., An H.S.. *Bewegungserhaltende Wirbelsäulen Chirurgie*. Elsevier Urban & Fischer. S 226-235 München

Watters, W.C., Baisden, J., Bono, C.M., Heggeness, M.H., Resnick, D.K., Shaffer, W.O., & Toton, J.f. (2009). Antibiotic Prophylaxis in Spine Surgery: An Evidence-based Clinical Guideline for the use of Prophylactic Antibiotics in Spine surgery. *Spine Journal*, 9(2):142-6. DOI: 10.1016/j.spinee.2008.05.008.

Weber, S.K., & Pflugmacher, R. (2015). Spondylodese. *Im OP*, 5(5), 204–208. DOI: 10.1055/s-0041-104135.

Weinstein, M.A., McCabe, J.P., & Cammisa, F.P. Jr. (2000). Postoperative spinal wound infection: A review of 2,391 consecutive index procedures. *The Journal of Spinal Disorders & Techniques*, 13(5), 422-426.

Weiser, L., Huber, G., Sellenschloh, K., Viezens, L., Püschel, K., Morlock, M.M., & Lehmann, W. (2017). Insufficient Stability of Pedicle Screws in Osteoporotic Vertebrae: Biomechanical Correlation of Bone Mineral Density and Pedicle Screw Fixation Strength. *European Spine Journal*, 26(11), 2891–2897. DOI: 10.1007/s00586-017-5091-x.

Winkler, T., Trampuz, A., Hardt, S., Janz, V., Kleber, C., & Perka, C. (2014). Periprothetische Infektion nach Hüftendoprothetik. *Der Orthopäde*, 43(1), 70-78. DOI: 10.1007/s00132-013-2132-y.

Wright, M.L., Skaggs, D.L., Matsumoto, H., Woon, R.P., Trocle, A., Flynn, J.M., & Vitale, M.G. (2016). Does the Type of Metal Instrumentation Affect the Risk of Surgical Site Infection in Pediatric Scoliosis Surgery? *Spine Deform*, 4(3), 206-210. DOI: 10.1016/j.jspd.2015.11.002.

Wu, J.C., Huang, W.C., Tasi, H.W., Ko, C.C., Wu, C.L., Tu, T.H. & Cheng, H. (2011). Pedicle Screw Loosening in Dynamic Stabilization: Incidence, Risk, and Outcome in 126 Patients. *Neurosurgical Focus*, 31(4), E9. DOI: 10.3171/2011.7.FOCUS11125

Wu, Z.X., Gong, F.T., Liu, L., Ma, Z.S., Zhang, Y., Zhao, X., Yang, M., Lei, W., & Sang, HX. (2012). A Comparative Study on Screw Loosening in Osteoporotic Lumbar Spine Fusion Between Expandable and Conventional Pedicle Screws. *Archives Orthopaedic Trauma Surgery* 13(4): 471–476. DOI: 10.1007/s00402-011-1439-6.

Würgler-Hauri, C.C., Kalbarczyk, A., Wiesli, M., Landolt, H., & Fandino, J. (2008). Dynamic Neutralization of the Lumbar Spine after Microsurgical Decompression in Acquired Lumbar Spinal Stenosis and Segmental Instability. *Spine (Phila Pa 1976)*, 33(3), 66-72. DOI: 10.1097/BRS.0b013e31816245c0.

Yang, J.Y., Lee, J.K., & Song, H.S. (2008). The Impact of Adjacent Segment Degeneration on the Clinical Outcome after Lumbar Spinal Fusion. *Spine (Phila Pa 1976)*, 33(5), 503-507. DOI: 10.1097/BRS.0b013e3181657dc3.

Zappe, B., Graf, S., Ochsner, P.E., Zimmerli, W., & Sendi, P. (2008) Propionibacterium Spp. in Prosthetic Joint Infections: a Diagnostic Challenge. *Archives of Orthopaedic and Trauma Surgery*, 128(10), 1039-1046. DOI: 10.1007/s00402-007-0454-0.

Zimmerli, W., Trampuz, A., Ochsner, P.E. (2004). Prosthetic-Joint Infections. *The New England Journal of Medicine*, 351(16), 1645–1654. DOI: 10.1056/NEJMra040181.

LEBENS LAUF

Persönliche Angaben:	<p>Mohammed Khalil Mohammed Issa geboren am 09.10.1991 in Bethlehem, Palästina Staatsangehörigkeit: Deutsch, Palästinensisch Familienstand: Ledig Eltern: Adla und Khalil Issa</p>
Ausbildung	<p>1997-2009: Grundschule und Gymnasium an der deutschen Schule „Talitha Kumi“ in Bethlehem 2010-2011: Sprachkurs Deutsch, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz 2011-2017: Studium der Humanmedizin, Ludwig-Maximilian-Universität (LMU) München 2016-2020: Promotion „niedrig-virulente Infektionen in der Wirbelsäulenchirurgie“ bei Prof. Dr. Bernhard Meyer und PD. Dr. Ehab Shiban, Neurochirurgische Poliklinik der technischen Universität (TUM), Aufnahme in die Promotionsliste im Jahr 01/2018.</p>
Stipendium	<p>2010-2018: Stipendiat, Hochschulgruppensprecher der Münchner Stipendiaten und Stipendiaten-Vertreter in der Auswahlkommission des Solidaritätsprojekts der Friedrich-Ebert-Stiftung (FES)</p>
Beruf:	<p>2012-2016: Während des Medizinstudiums als studentische Hilfskraft an den Kliniken der LMU, Klinikum Harlaching und Hausarztpraxis Dr. Strobl, Unterschleißheim. Seit 07/2018: Assistenzarzt in der Neurochirurgischen Klinik des Universitätsklinikum Heidelberg</p>
Veröffentlichung:	<p>Shiban, E., Joerger, E., Janssen, I., Issa, M., Lange, N., Wagner, A., Feihl, S., Ringel, F., Meyer, B (2020). Low-Grade Infection and Implant Failure Following Spinal Instrumentation: A Prospective Comparative Study, <i>Neurosurgery</i>, nyaa133, https://doi.org/10.1093/neuros/nyaa133</p>