

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Etablierung und Validierung von diagnostischen Standards bei
implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäulenchirurgie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Justus Christian Bürger

aus Sangerhausen

Datum der Promotion: 13.12.2019

Vorwort

Teilergebnisse dieser Arbeit wurden im April 2019 unter dem Titel „Sonication of removed implants improves microbiological diagnosis of postoperative spinal infections.“ im *European Spine Journal* veröffentlicht.

In der nachfolgenden Arbeit finden sich sowohl in Einleitung, Methodik als auch im Ergebnisteil Inhalte aus der genannten Publikation wieder, an der mein eigener Anteil sowohl die Datenerhebung, Literaturrecherche, statistische Auswertung, das Erstellen von Abbildungen und Tabellen sowie das Verfassen des Artikels beinhaltet.

Inhaltsverzeichnis

Abstract	V
Abstract (englisch)	VII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1. Einleitung	1
1.1 Die Entwicklung von Fusionsoperationen an der Wirbelsäule	1
1.2 Postoperative Komplikationen und Surgical Site Infections (SSI).....	4
1.3 Implantatassoziierte Infektionen	5
1.3.1 Die Besonderheiten implantatassoziiierter Infektionen	6
1.3.2 Implantatassoziierte Infektionen bei instrumentierten Wirbelsäuleneingriffen..	7
1.4 Untersuchung intraoperativer Proben zur Diagnostik einer SSI	8
1.4.1 Histopathologische Begutachtung einer Gewebeprobe	8
1.4.2 Mikrobiologische Kultur einer Gewebeprobe.....	10
1.4.3 Sonikation	10
1.5 Prophylaxe und Therapie von implantatassoziierten Infektionen.....	12
1.6 Fragestellung und Hypothesen.....	16
2. Methodik	18
2.1 Studiendesign.....	18
2.2 Ein- und Ausschlusskriterien	18
2.3 Identifizierung der Studienteilnehmer und Datenerhebung	19
2.4 Probengewinnung	19
2.5 Definitionen	21
2.5.1 Definition einer Infektion.....	22
2.5.2 Definition positive Histopathologie	23
2.5.3 Definition positive Gewebeprobe.....	24
2.5.4 Definition positive Sonikation	25
2.5.5 Beurteilung der Infektionszeichen	25
2.6 Datenanalyse	26

3. Ergebnisse	27
3.1 Studienpopulation.....	27
3.2 Infektionen.....	28
3.3 Demografische Aspekte	30
3.4 Operationsindikationen und -charakteristika	31
3.5 Risikofaktoren.....	35
3.5.1 Patientenabhängige Risikofaktoren.....	35
3.5.2 Patientenunabhängige Risikofaktoren.....	36
3.6 Infektionszeichen.....	36
3.6.1 Laborchemische Infektionszeichen	37
3.6.2 Klinische Infektionszeichen	38
3.6.3 Intraoperative Infektionszeichen	39
3.6.4 Radiologische Infektionszeichen.....	39
3.7 Mikrobiologische Untersuchungen bei implantatassoziierten Infektionen.....	42
3.8 Erregerspektrum.....	44
4. Diskussion	49
4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien.....	49
4.1.1 Inzidenz von Infektionen an der Wirbelsäule.....	50
4.1.2 Risikofaktoren und Zeitpunkt des Revisionseingriffes	51
4.1.3 Operationsindikationen und -charakteristika	52
4.1.4 Mikrobiologische Untersuchungen	53
4.1.5 Erregerspektrum implantatassoziiierter Infektionen	54
4.2 Neue Erkenntnisse und deren Bedeutung für die Diagnostik und Therapie von SSIs an der Wirbelsäule.....	55
4.3 Stärken und Schwächen der Arbeit.....	55
4.4 Schlussfolgerungen.....	56
4.5 Ausblick und Bedeutung für die Praxis.....	58
5. Literaturverzeichnis	59
6. Eidesstattliche Versicherung und Anteilserklärung.....	66
7. Lebenslauf.....	68
8. Publikationsliste	69
9. Danksagung	70

Abstract

Einleitung. In den letzten Jahren wurde ein stetiger Anstieg bei der Durchführung instrumentierter Wirbelsäuleneingriffe beobachtet. Daraus resultiert allerdings auch eine Häufung der Notwendigkeit für eine Revisionsoperation. Eine Ursache dafür kann neben aseptischem Implantatversagen eine Infektion sein. Besonders sogenannte Low-grade-Infektionen, die häufig implantatassoziiert sind, lassen sich oftmals nur schwer diagnostizieren und stellen eine Herausforderung im klinischen Alltag dar. Ziel dieser Arbeit ist es deshalb, den Anteil von implantatassoziierten Infektionen bei Revisionsoperationen zu bestimmen, mögliche Risikofaktoren zu identifizieren, verschiedene diagnostische Hilfsmittel zu vergleichen und einen Überblick über die identifizierten Erreger zu geben.

Methodik. Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive Beobachtungsstudie. Implantatassoziierte Infektionen wurden anhand der Richtlinien der *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) diagnostiziert und eingeteilt. Es wurden unterschiedliche Anzeichen eines Infektes auf ihre Aussagekraft untersucht und bewertet und die Sensitivität und Spezifität von Sonikation und Gewebeprobe ermittelt und miteinander verglichen.

Ergebnisse. Insgesamt wurden 118 Patienten in die Studie eingeschlossen. Bei 39 Patienten wurde eine Infektion diagnostiziert, davon 35 implantatassoziiert und vier mit reinen Wundinfektionen. Als Risikofaktor wurde die Anzahl vorherig operierter Segmente identifiziert. Zudem zeigte sich, dass Infektionen signifikant häufiger zu einer Revisionsoperation innerhalb des ersten Jahres nach dem letzten Eingriff führten als aseptische Ursachen. Klinische, labormedizinische, intraoperative und radiologische Infektionszeichen stellten sich als nicht ausreichend sensitiv für die Identifizierung einer implantatassoziierten Infektion heraus. Die mikrobiologische Untersuchung von intraoperativ gewonnenem Material zeigte hingegen eine gute Sensitivität und Spezifität. Für die Sonikation wurde eine Sensitivität von 94,3 % und für die Gewebeprobe eine Sensitivität von 68,6 % für implantatassoziierte Infektionen ermittelt. Die Spezifität betrug 98,7 % für die Sonikation und 96,2 % für die Gewebeprobe. Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren Koagulase-negative Staphylokokken (KNS), insbesondere *Staphylococcus epidermidis* und *Propionibacterium acnes*.

Schlussfolgerung. Implantatassoziierte Infektionen sind eine häufige Ursache für Revisionsoperationen an der Wirbelsäule. Sie zu erkennen, ist präoperativ schwierig und oftmals nicht eindeutig möglich. Daher ist die Untersuchung von intraoperativ gewonnenem Material notwendig, um eine zuverlässige Diagnose zu gewährleisten und „stumme“ Infektionen zu erkennen. Dabei zeigt die Sonikation bessere Ergebnisse als die periimplantäre Gewebeprobe. Allerdings sollten stets mehrere Parameter in die Beurteilung einfließen, um eine Infektion sicher diagnostizieren zu können. Da die häufigsten Erreger einer implantatassoziierten Infektion Bakterien der physiologischen Hautflora sind, kommt der Prävention durch eine sterile intra- und postoperative Behandlung große Bedeutung zu.

Abstract (englisch)

Introduction. The number of instrumented spine surgery has been increasing over the last decades. Consequently, revision spine surgery is also more often than it used to be. In addition to aseptic failure, another reason for such revision spine surgeries may be infection. Especially low-grade spinal implant infections are frequently difficult to diagnose and may challenge the practitioner. Therefore, the aim of this study was to detect the number of spinal infections in revision spine surgery, identify risk factors for it, compare different diagnostic tools for infections and show the most frequent microorganisms in spinal implant infections.

Methods. This study is a prospective follow-up study. Spinal implant infections were diagnosed and categorized by the criteria of the *Centers for Disease Control and prevention (CDC)*. Different signs of an infection were analyzed and sensitivity and specificity for sonicate fluid culture and peri-implant tissue culture were calculated and compared.

Results. In total 118 patients were included in this study. In 39 patients infection was diagnosed, 35 of them showed spinal implant infection and 4 of them showed superficial or deep wound infection without involvement of implants. As risk factor for spinal implant infections, the number of previous surgeries included segments was identified. Furthermore, infection was more often within one year after previous spine surgery than aseptic failure. Clinical, laboratory, intraoperative and radiological signs of infection didn't show acceptable sensitivity for the diagnosis of infection. Microbiological and histopathological analyzing of intraoperatively explanted materials showed good results for sensitivity in diagnosis of a spinal implant infection. Sonicate fluid had sensitivity of 94,3 % and peri-implant tissue culture had sensitivity of 68,6 %. Specificity for spinal implant infection were 98,7 % for sonicate fluid and 96,2 % for peri-implant tissue culture. Most frequent microorganisms identified at revision spine surgery were Coagulase-negative staphylococci and *Propionibacterium acnes*.

Conclusion. Spinal implant infection is frequently found in revision spine surgery. Preoperative tools often miss diagnosis of such an infection. Therefore, analyzing of explanted material while revision spine surgery is often needed to detect postoperative spinal infections. In comparison, sonicate fluid shows better results than peri-implant

tissue culture. However, it seems useful to use all available parameters for a solid diagnosis of postoperative spinal infection. The most frequent microorganisms of spinal implant infection are part of physiological skin microbiome. Therefore, there should be a special focus on preventing spinal implant infection by a sterile treatment before and after surgery.

Abkürzungsverzeichnis

ASA – American Society of Anesthesiologists

ASD – adjacent segment degeneration, Anschlussdegeneration

BMI – Body Mass Index

BSG – Blutsenkungsgeschwindigkeit

CDC – Centers for Disease Control and Prevention

CMSC – Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie

CRP – C-reaktives Protein

CT – Computertomografie

E – Einheiten

E. coli – Escherichia coli

GNB – gram-negative Bakterien

HWS – Halswirbelsäule

IDSA – Infectious Disease Society of America

i. v. – intravenös

KBE – Koloniebildende Einheiten

KG – Körpergewicht

KI – Konfidenzintervall

KNS – Koagulase-negative Staphylokokken

mg – Milligramm

Mio. – Millionen

MRSA – Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

MRT – Magnetresonanztomografie

NASS – North American Spine Society

nl – Nanoliter

OP – Operation

P. acnes – Propionibacterium acnes

PLIF – Posterior Lumbar Interbody Fusion

p.o. – per os

PPI – periprothetische Infektion

PSA – Pseudarthrose

S. capitis – Staphylococcus capitis

SD – standard deviation, Standardabweichung

S. epidermidis – Staphylococcus epidermidis

S. haemolyticus – Staphylococcus haemolyticus

S. lugdunensis – Staphylococcus lugdunensis

S. schleiferi – Staphylococcus schleiferi

SSI – Surgical Site Infection

1. Einleitung

Osteochondrose, Spinalkanalstenose, Bandscheibenvorfälle, Spondylolisthese, Wirbelkörperfraktur, primäre Tumore und Metastasen, Skoliose u. a.: Die Liste ursächlicher Diagnosen, ob degenerativer, destruierender oder deformierender Genese, die eine Wirbelsäulenoperation nach sich ziehen, ist lang. Die Zahl der operativen Eingriffe an der Wirbelsäule, sowohl im Allgemeinen als auch mit Augenmerk auf die instrumentierten Eingriffe, ist seit vielen Jahren in Deutschland ansteigend.¹ Der operative Zugang zur Lendenwirbelsäule zählte im Jahr 2016 zu den drei häufigsten Eingriffen hierzulande.² Auch in den USA gehören Fusionsoperationen der Wirbelsäule zu den am häufigsten durchgeführten Eingriffen überhaupt (Platz 5, 2012). Im Vergleich zum Jahr 2003 bedeutet dies eine Zunahme von 30 %.³ Trotz des technischen Fortschrittes sind auch und gerade bei Operationen an der Wirbelsäule mögliche Komplikationen nie auszuschließen.

1.1 Die Entwicklung von Fusionsoperationen an der Wirbelsäule

Die Wirbelsäulenchirurgie unterlag in den letzten Jahrzehnten einer großen Entwicklung. Die Ursprünge von Fusionsoperationen an der Wirbelsäule liegen noch vor dem Jahr 1900. So verwendete B. E. Hadra erstmals im Jahr 1891 Implantate in Form von Silberdrähten, die er schleifenförmig um die Processus spinosi legte, zur Behandlung von Wirbelkörperfrakturen im HWS-Bereich (Abbildung 1).⁴ Im Jahr 1911 beschrieben Albee und Hibbs die Verwendung von knöchernem Material zur Fusion von Wirbelkörpern und entwickelten somit eine Methode zur Wirbelkörperfusion ohne künstliche Implantate.^{5,6} Vor allem die Methode von Hibbs etablierte sich (mit kleineren Variationen) für mehrere Jahrzehnte als Standard bei Fusionsoperationen an der Wirbelsäule.⁷ Trotz der Entwicklung anderer (implantatbasierter) Fusionsverfahren, u. a. der von Don King 1944 beschriebenen Facettengelenksverschraubung (Abbildung 2), lag der nächste große Meilenstein in der Wirbelsäulenchirurgie erst um etwa 1960 in der Konzeption der auf Pedikelschrauben basierenden Fusion von Wirbelkörpern.⁸ Bereits im Jahr 1959 beschrieb Boucher ein in Anlehnung an Kings Methode modifiziertes Verfahren unter Verwendung längerer Schrauben, die den ipsilateralen Pedikel mit einbezogen.⁹ Die

erste Anwendung von Pedikelschrauben geht jedoch auf Roy-Camille und das Jahr 1963 zurück. Er verwendete eine Kombination aus Pedikelschrauben und Stahlplatten, die der Anatomie der Wirbelsäule angepasst, eine Stabilisation unter Berücksichtigung der natürlichen Krümmung der Wirbelsäule gewährleisten sollte (Abbildung 3).¹⁰ Die Grundlage für moderne Stabilisierungsverfahren wie sie heutzutage an der Wirbelsäule verwendet werden, bildete allerdings die Entwicklung des Fixateur interne durch Dick und Kluger im Jahr 1983.¹¹ Die Kombination aus Pedikelschrauben und Fixateur interne löste etwaige Probleme wie Winkel- und Rotationsinstabilität und ermöglichte eine Reposition der Wirbelkörper in allen Ebenen (Abbildung 4). Dieses grundlegende Prinzip ist bis heute Vorbild für zahlreiche Stabilisationsverfahren in der Wirbelsäulenchirurgie und stellt den Ausgangspunkt für die zunehmende Anzahl an Wirbelsäuleneingriffen weltweit dar. Dabei ist neben der Versorgung von Wirbelkörperfrakturen und tumorösen Destruktionen von Wirbelkörpern zunehmend auch die Versorgung degenerativer Veränderungen im Bereich der Wirbelsäule in den Vordergrund gerückt.



Abbildung 1: Die Verwendung von Silberdrähten zur Fixierung der Processus spinosi entwickelt von B. E. Hadra¹²

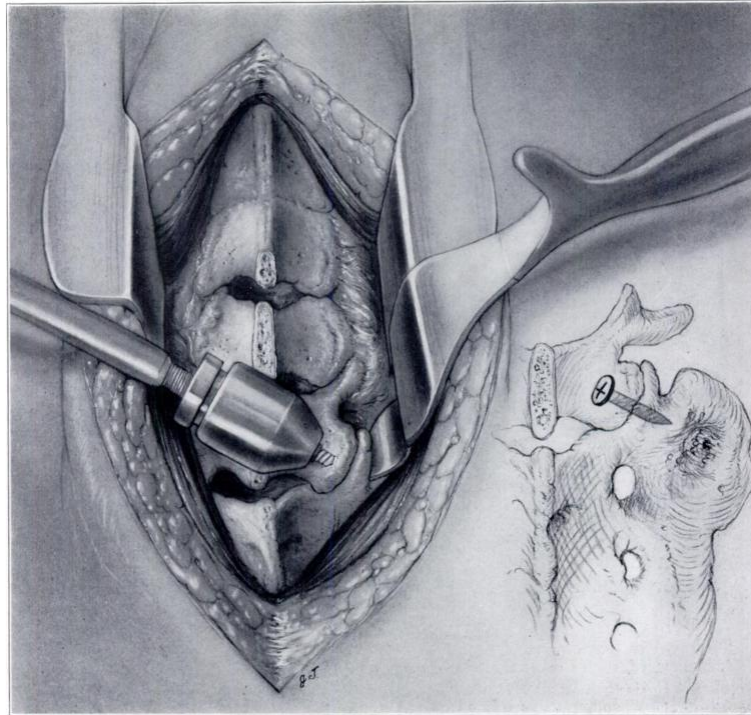


Abbildung 2: Facettengelenksverschraubung nach King⁸

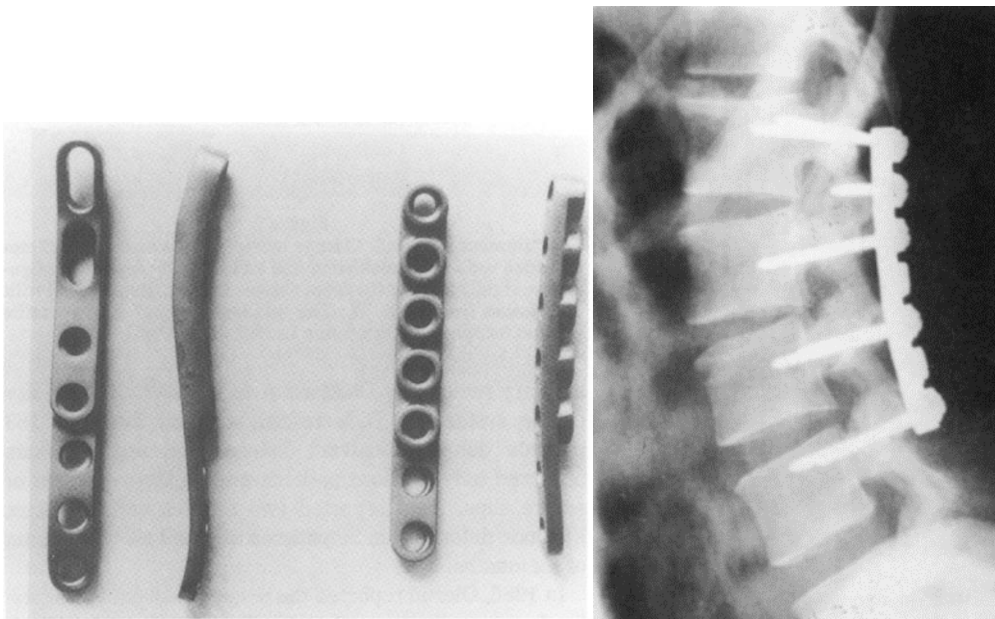


Abbildung 3: Fixationsplatten (links) und Röntgenbild einer transpedikulären Plattenfixation (rechts) nach Dick¹¹

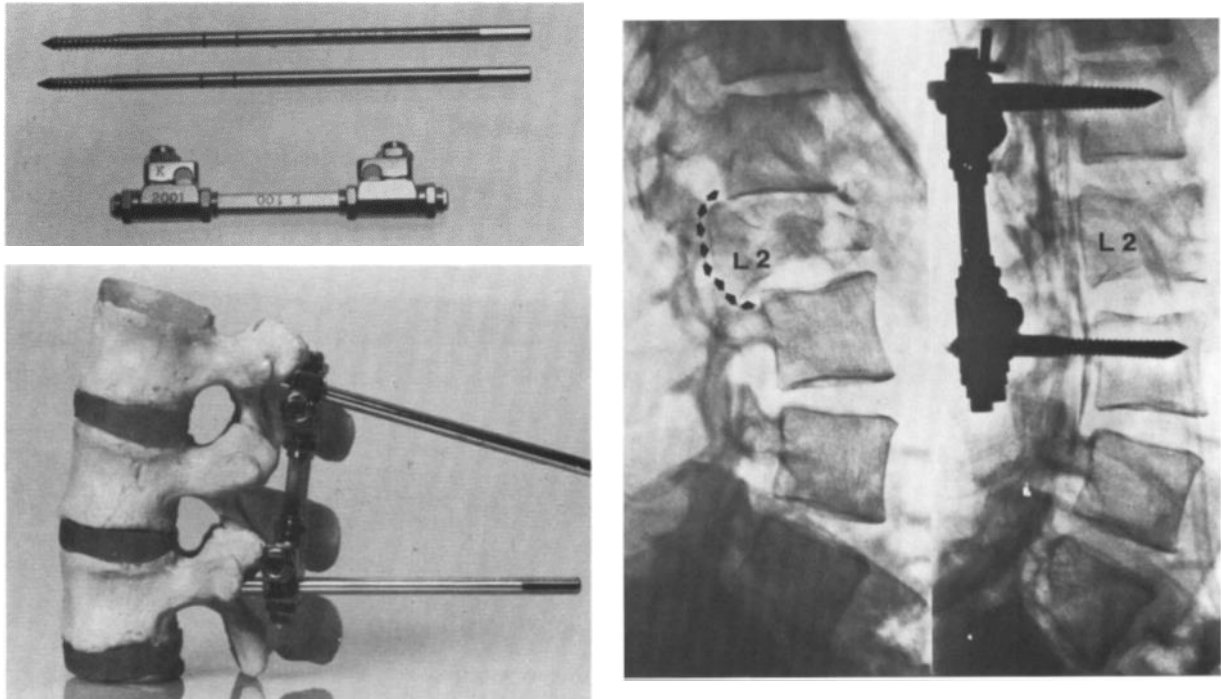


Abbildung 4: Aufbau und Prinzip des Fixateur interne (links) und prä- und postoperatives Röntgenbild einer Berstungsfraktur behandelt mit einem Fixateur interne nach Roy-Camille (rechts)¹⁰

1.2 Postoperative Komplikationen und Surgical Site Infections (SSI)

Aufgrund der oftmals großen Invasivität eines operativen Eingriffes an der Wirbelsäule, des häufigen Einbringens von Implantaten, der direkten Nähe zu neuralen Strukturen und der hohen biomechanischen Beanspruchung des Achsenorgans sind Komplikationen in der Wirbelsäulen Chirurgie häufig und umfassen ein breites Spektrum möglicher Ausprägungen. Allgemein erhöhen mögliche Komplikationen die Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus und führen somit zu steigenden Kosten für das Gesundheitswesen.¹³ Postoperative Komplikationen können früh (innerhalb von 30 Tagen) oder spät (mehr als 30 Tage) nach dem ursprünglichen Eingriff auftreten. Späte postoperative Komplikationen sind meist degenerativer oder implantatbezogener Natur. Am häufigsten kommen dabei die Degeneration des ursprünglich behandelten Segmentes (same segment degeneration, SSD), aber auch, insbesondere nach Fusionsoperationen, Anschlusssegmentdegeneration (adjacent segment degeneration, ASD) vor.^{14,15} Zu den häufigsten frühen Komplikationen nach der primären Operation gehören Fieber, persistierende Wundsekretion, implantatassoziierte Probleme, neu aufgetretene neurologische Defizite und Infektionen, wobei postoperative Infektionen mit

bis zu 32 % der häufigste Grund für einen ungeplanten Revisionseingriff innerhalb von 30 Tagen nach der primären Operation sind.^{13,16–18}

Infektionen, die in Zusammenhang mit einer stattgefundenen Operation stehen, werden als ‚operationsassoziierte Infektionen‘ oder auch ‚Surgical Site Infections‘ (SSIs) bezeichnet und können nach den *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) in ‚oberflächliche Wundinfektionen‘, ‚tiefe Wundinfektionen‘ und ‚Infektionen eines Organs/einer Körperhöhle im Operationsgebiet‘ bzw. ‚implantatassoziierte Infektionen‘ eingeteilt werden.¹⁹ Die Inzidenz von SSIs an der Wirbelsäule wird in der Literatur unterschiedlich angegeben und beträgt zwischen 0,7 % und 20 %.^{20–26} Die meisten SSIs treten innerhalb von 30 Tagen nach dem durchgeführten Eingriff auf.²⁷ SSIs führen zu verlängerten Krankenhausaufenthalten der Patienten und haben gesundheitsökonomische Folgen in Form erhöhter Kosten für das Gesundheitssystem.²⁸ Außerdem erhöht sich die postoperative Mortalität der Patienten im Falle einer SSI.²⁹ Für das Entstehen einer SSI sind zahlreiche Risikofaktoren beschrieben worden. Dazu zählen z. B. Adipositas, Diabetes mellitus, Rauchen, Alkohol- und Drogenmissbrauch, die Dauer der Wirbelsäulenoperation, die Anzahl der operierten Segmente, der gewählte Zugang, der ASA-Score oder eine vorherige Infektion.^{20,21,23–25,29–34} Außerdem konnte gezeigt werden, dass instrumentierte Wirbelsäuleneingriffe ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer SSI mit sich bringen.²⁸ Dadurch kommt es gehäuft zur Notwendigkeit einer Revisionsoperation innerhalb von 30 Tagen nach dem Ersteingriff.³⁵ Bei instrumentierten Wirbelsäulenoperationen wie z. B. der posterioren lumbalen intervertebralen Fusion (posterior lumbar interbody fusion, PLIF) scheint die implantatassoziierte Infektion die häufigste Art einer SSI zu sein.³⁶

1.3 Implantatassoziierte Infektionen

Implantatassoziierte Infektionen nehmen durch die immer häufiger werdende Verwendung von Implantaten in der Therapie sowohl traumatischer als auch degenerativer Erkrankungen des Skelettsystems an Bedeutung zu. Die Diagnose und Therapie implantatassoziiierter Infektionen stellen dabei eine Herausforderung für die behandelnden Ärzte dar. Sie stehen daher in den letzten Jahren vor allem im Bereich der

Endoprothetik im Mittelpunkt zahlreicher Studien, rücken jedoch auch bei implantatgestützten Eingriffen an der Wirbelsäule zunehmend in den Blickpunkt.

1.3.1 Die Besonderheiten implantatassoziierter Infektionen

In mehreren Studien zur Hüft- und Knieendoprothetik konnte festgestellt werden, dass periprothetische Infektionen (PPI) der häufigste Grund für eine Revision nach Implantation einer Knieprothese sind; bei Revisionen einer Hüftprothese der dritthäufigste Grund.^{37,38} Für die Revision einer Knieprothese gilt, dass eine PPI neben einer periprothetischen Fraktur als Ursache für die Revision die höchsten Kosten für das Gesundheitswesen nach sich zieht.³⁹ Die Diagnose einer PPI wird durch die Bildung eines Biofilmes erschwert. Im Biofilm leben die Erreger in einer Art Schutzschicht und reduzieren ihre metabolische Aktivität, wodurch sie sich der körpereigenen Immunabwehr und der Wirkung von Antibiotika entziehen (Abbildung 5).⁴⁰

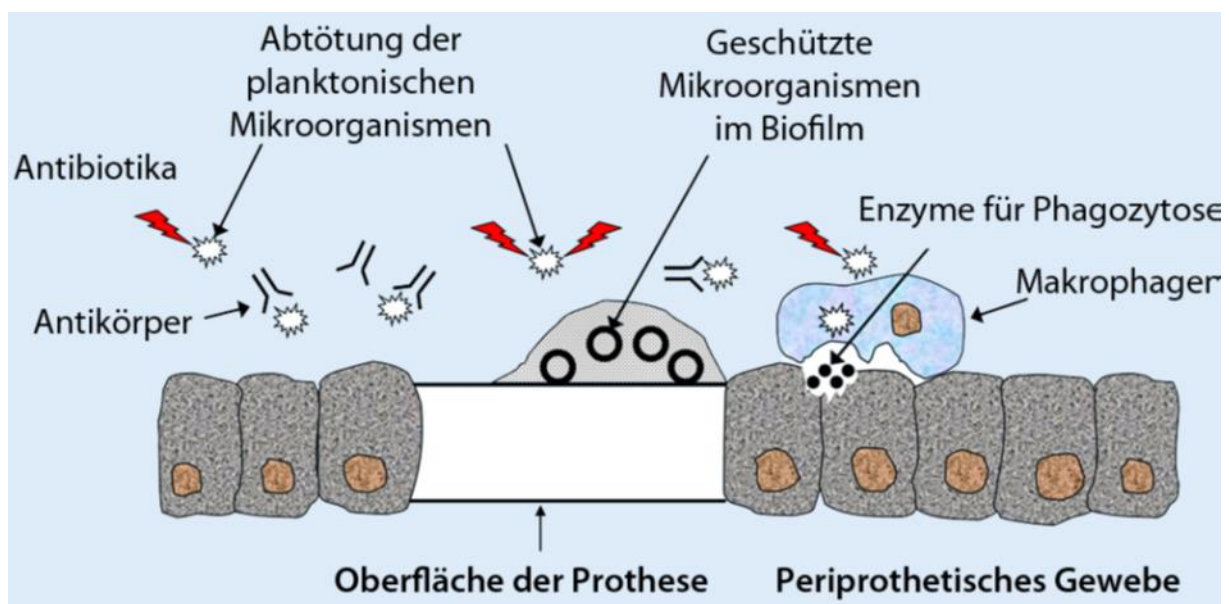


Abbildung 5: Schematische Darstellung eines Biofilms⁴¹

Durch den zunehmenden Einsatz von Implantaten sind die Biofilmbildung und der Erregernachweis im Biofilm ein relevantes Thema in der Erkennung und Behandlung von implantatassozierten Infektionen.⁴¹ Es bedarf daher oftmals einer Kombination aus prä-

und intraoperativen Methoden zur Erkennung einer solchen Infektion.⁴² Studien zeigen, dass die Sonikation die effektivste mikrobiologische Untersuchung darstellt, um eine periprotetische Infektion zu erkennen. Die Sensitivität der Sonikation bei PPIs von Hüft- und Knieprothesen beträgt je nach Quelle zwischen 85 und 95 %.^{40,43} Eine ebenfalls hilfreiche Methode ist die histopathologische Untersuchung einer während der OP entnommenen Probe des dem Implantat umliegenden Gewebes, die eine Sensitivität zwischen 87 und 98 % zeigt.^{40,43}

1.3.2 Implantatassoziierte Infektionen bei instrumentierten Wirbelsäuleneingriffen

Wirbelsäuleneingriffe weisen eine hohe Infektionsrate auf. Eine SSI nach einer instrumentierten Wirbelsäulenoperation zu diagnostizieren ist häufig komplizierter als bei nichtinstrumentierten Operationen. Grund dafür ist auch hier die Bildung eines Biofilms am Implantat.²²

Pseudarthrosen an der Wirbelsäule sollten stets als suspekt gelten, da diese nicht selten Folge implantatassoziiierter Infektionen sind.^{44,45} SSIs, insbesondere implantatassoziierte Infektionen, zeigen häufig nur unspezifische bis gar keine infektionstypischen Anzeichen, was die Diagnose erschwert.⁴⁵ Das C-reaktive Protein (CRP) ist als labormedizinischer Marker einer Infektion eine mögliche diagnostische Unterstützung. Zwar besitzt das CRP bei frühen postoperativen Infektionen eine gewisse Aussagekraft anhand des postoperativen Konzentrationsverlaufes, doch es erweist sich häufig als nicht ausreichend sensitiv, um präoperativ die sichere Diagnose einer SSI an der Wirbelsäule zu erlauben.⁴⁶⁻⁴⁸ Andere laborchemische Marker wie die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder die Leukozytenzahl können ebenfalls zur Beurteilung früher postoperativer Infektionen herangezogen werden, sind als einzelne Parameter für die Diagnose einer SSI jedoch ebenfalls nicht geeignet.^{48,49} Neue Studien sehen außerdem die D-Dimere als möglichen Biomarker für implantatassoziierte Infektionen, jedoch ist für die genaue Aussagekraft und den Stellenwert dieses Parameters für die Diagnostik einer SSI noch weitere Forschung notwendig.⁵⁰ Deshalb steht aktuell zur Sicherung der Diagnose einer SSI an der Wirbelsäule die Gewinnung intraoperativer Proben im Mittelpunkt. Dabei stehen verschiedene Verfahren zur Auswahl, wie beispielsweise die histopathologische und mikrobiologische Untersuchung einer Gewebeprobe oder die Sonikation

ausgebauten Fremdmaterials. Sampedro et al. stellten fest, dass die Sonikation mit einer Sensitivität von 91 % die sensitivste Methode für die Diagnose einer implantatassoziierten Infektion an der Wirbelsäule darstellt und der Kultur einer Gewebeprobe (Sensitivität 73 %) überlegen ist.²⁶

Das Erregerspektrum bei implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäule ist groß. Die häufigsten Erreger sind als Bestandteil der physiologischen Hautflora Propionibacterium acnes (P. acnes) und Koagulase-negative Staphylokokken (KNS).^{26,51-54} Aber auch andere Keime wie Koagulase-positive Staphylokokken (insbesondere Staphylococcus aureus), gramnegative Bakterien, Enterokokken, Anaerobier oder Streptokokken gehören zu den potenziellen Erregern bei einer implantatassoziierten Infektion an der Wirbelsäule.^{26,55,56}

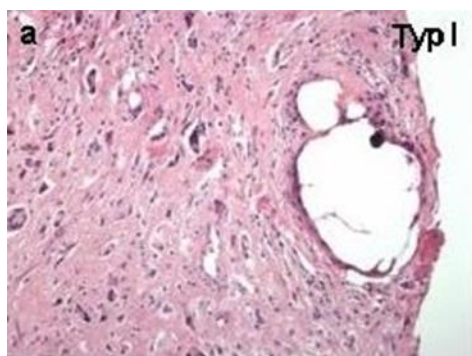
1.4 Untersuchung intraoperativer Proben zur Diagnostik einer SSI

Das Gewinnen intraoperativer Proben ist für die Diagnose einer SSI an der Wirbelsäule unerlässlich. Nur dadurch ist der Nachweis einer akuten Entzündung oder der Nachweis spezifischer Erreger möglich. Dafür können Gewebeproben aus dem primären Operationsgebiet gewonnen werden oder eine mikrobiologische Untersuchung zuvor entnommener Implantate erfolgen. Eine Schwierigkeit stellt dabei die Unterscheidung zwischen tatsächlicher Infektion und Kontamination der gewonnenen Proben dar. Deshalb und um eine tatsächliche Infektion mit höherer Wahrscheinlichkeit nachweisen zu können, ist es sinnvoll, mehrere Proben zu gewinnen.

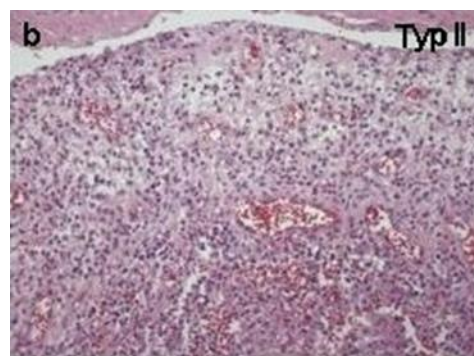
1.4.1 Histopathologische Begutachtung einer Gewebeprobe

Die histopathologische Untersuchung einer Gewebeprobe ist ein gängiges Verfahren zur Diagnose einer Infektion. Dazu wird eine Gewebeprobe aus dem Operationsgebiet entnommen und zur histopathologischen Untersuchung in das Labor eingeschickt. Zur Beurteilung, ob eine implantatassoziierte Infektion vorliegt, sollte das Gewebe aus der unmittelbaren Umgebung des implantierten Materials stammen. Bei der Untersuchung auf eine Infektion ist insbesondere auf das Vorliegen einer periimplantären Membran oder

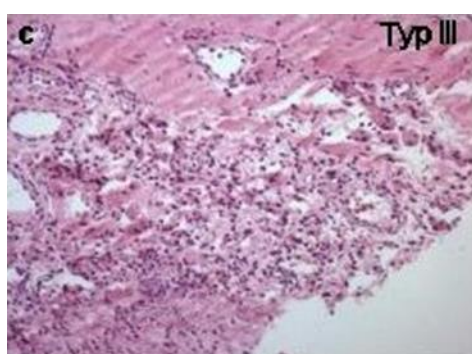
eine akute Entzündung zu achten. Die Einteilung der periprothetischen Membranen erfolgt nach Morawietz in folgende Typen: periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I), vom infektiösen Typ (Typ II), vom gemischten Typ (Typ III) und vom Indifferenztyp (Typ IV).⁵⁷ Typ I ist dabei durch das Auftreten von Fremdkörperpartikeln, Makrophagen und multinukleären Riesenzellen, die mindestens 20 % der Fläche ausmachen (Abbildung 6a), Typ II durch das Auftreten von Granulationsgewebe mit neutrophilen Granulozyten und Plasmazellen (Abbildung 6b), Typ III durch das Auftreten von Eigenschaften aus Typ I und II (Abbildung 6c) und Typ IV durch das Fehlen der Eigenschaften sowohl von Typ I als auch Typ II (Abbildung 6d) definiert.⁵⁸ Die Histopathologie zeigt in der Diagnostik einer implantatassoziierten Infektion gute Ergebnisse bezüglich der Sensitivität und Spezifität.^{41,43}



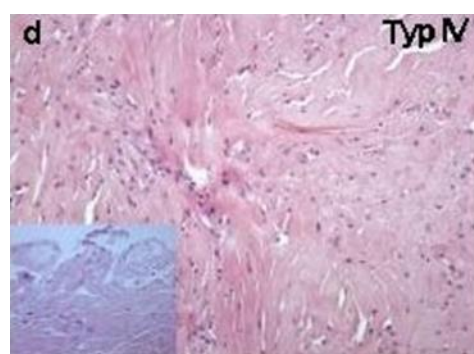
a) Membran vom abriebinduzierten Typ



b) Membran vom infektiösen Typ



c) Membran vom Mischtyp



d) Membran vom Indifferenztyp

Abbildung 6: histopathologische Einteilung periprothetischer Membranen (adaptiert nach ⁵⁷)

1.4.2 Mikrobiologische Kultur einer Gewebeprobe

Die mikrobiologische Kultur einer Gewebeprobe ist ebenfalls eine etablierte Methode zur Erkennung von Infektionen. Auch hier sollte zur Beurteilung einer implantatassoziierten Infektion die Probe aus dem implantatnahen Gewebe entnommen werden. Anschließend erfolgt im Labor eine Anzucht von möglichen Erregern. Die Probe muss unter sterilen Bedingungen entnommen werden und es sollte vermerkt werden, ob eine vorherige Antibiose stattgefunden hat.⁵⁹ Im Bereich der Endoprothetik hat sich dabei gezeigt, dass es sinnvoll ist, drei Gewebeproben zu entnehmen, um die höchste Genauigkeit für das Erkennen einer periprothetischen Infektion zu gewährleisten.⁶⁰ Die Sensitivität dieser Untersuchungsmethode beträgt bei periprothetischen Infektionen ca. 75 %.^{43,61} In einer Studie über mikrobiologische Verfahren zur Erkennung implantatassoziiertes Infektionen an der Wirbelsäule wurde eine Sensitivität der Gewebeprobekultur von 73 % ermittelt.²⁶

1.4.3 Sonikation

Die Sonikation ist ein Verfahren zur verbesserten Detektion von Erregern auf der Oberfläche von Implantaten (Schrauben, Stäbe, Prothesen etc.). Dafür wird das zu untersuchende Implantat aus einem primär sterilen Bereich entnommen und anschließend in einem sterilen Behälter verpackt ins Labor geschickt. Dort wird das Implantat durch Zusatz von Ringer- oder Kochsalzlösung zu 90 % bedeckt und anschließend 30 Sekunden lang kräftig geschüttelt. Im Anschluss wird es für eine Minute Ultraschall (40kHz, 0,1–1 W/cm²) ausgesetzt (Abbildung 6).²⁶ Die entstandene Flüssigkeit, das Sonikat, wird daraufhin mikrobiologisch verarbeitet und die Erregermenge in koloniebildenden Einheiten (KBE) angegeben.⁴¹



Abbildung 6: Sonikation von ausgebauten Implantaten²⁶

Mehrere Untersuchungen haben ermittelt, dass durch die Sonikation die Sensitivität bei der Erkennung implantatassoziiertes Infektionen deutlich erhöht werden konnte, was vor allem auf die gründlichere Ablösung des Biofilms und somit einen leichteren Zugang zu den Erregern zurückzuführen ist.^{26,41,62} Die sorgfältige Ablösung des Biofilmes sowie der effektivere Nachweis von Erregern durch die Sonikation sind in den Abbildungen 7 und 8 dargestellt.⁴¹ In der Diagnostik von PPI hat sich die Sonikation als überlegen gegenüber der mikrobiologischen Kultur einer Gewebeprobe erwiesen und erreicht eine Sensitivität von über 90 %.^{43,63} Bei implantatassoziierten Infektionen an der Wirbelsäule beträgt die Sensitivität bis zu 91 %.²⁶

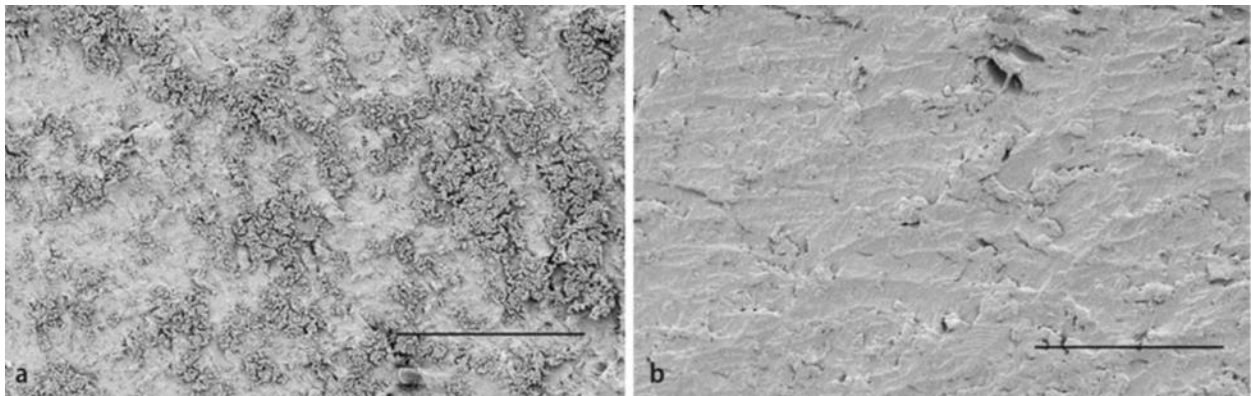


Abbildung 7: Aufnahme eines Biofilmes auf einem Metallimplantat vor (a) und nach (b) Sonikation⁴¹

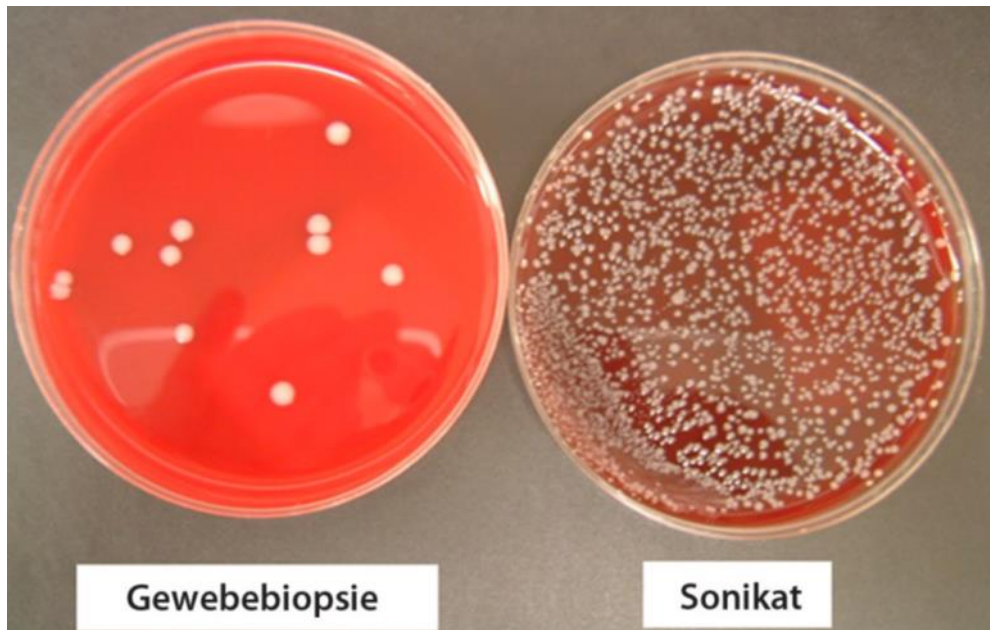


Abbildung 7: Wachstum von *S. epidermidis* aus einer Gewebeprobe (links) und aus der Sonikationsflüssigkeit (rechts)⁴¹

1.5 Prophylaxe und Therapie von implantatassoziierten Infektionen

Die *North American Spine Society* (NASS) empfiehlt eine präoperative antibiotische Prophylaxe bei jeder Art von Wirbelsäuleneingriffen, um infektionsbedingte Komplikationen zu vermeiden.⁶⁴ Bei instrumentierten Wirbelsäuleneingriffen wird dafür die Verabreichung einer einmaligen präoperativen Dosis eines Breitbandantibiotikums empfohlen, wobei bei längeren und invasiven Operationen eine zweite, intraoperative Dosis abzuwägen ist.⁶⁴ Außerdem kann der lokale Einsatz von Vancomycin erwogen werden, unter dem sich eine geringere Infektionsrate nach Fusionsoperationen an der Wirbelsäule nachweisen ließ.^{64–66}

Nach erfolgter Diagnosesicherung bei Patienten mit implantatassoziierten Infektionen sollte schnellstmöglich ein standardisierter Therapiealgorithmus angewendet werden. Im Vordergrund stehen dabei eine adäquate chirurgische Therapie und das rasche Einleiten einer Antibiose.⁶⁷ Das Ausmaß des operativen Vorgehens ist dabei abhängig von einer Vielzahl verschiedener Faktoren wie: Alter des eingebauten Implantates, Beginn der klinischen Anzeichen eines Infektes in zeitlicher Abhängigkeit zur Implantation, radiologische Lockerungszeichen oder intraoperative Befunde. Häufig stellt sich dabei die Frage nach Erhalt bzw. Ausbau der in situ verbliebenen Implantate. Im Bereich der

Endoprothetik hat sich dabei ein klinischer Therapiealgorithmus durchgesetzt, der auch in den Leitlinien der *Infectious Diseases Society of America (IDSA)* empfohlen wird (Abbildung 9). Bei Patienten, bei denen eine periprothetische Infektionen innerhalb von 30 Tagen nach Implantation der Prothese diagnostiziert wird oder deren Symptome nicht länger als drei Wochen bestehen, kann ein ausgiebiges Debridement erfolgen und die Prothese erhalten werden. Voraussetzung dafür ist eine fest sitzende Prothese ohne Lockerungszeichen und das Nichtvorhandensein einer Fistel.⁶⁸ Bei Patienten, die diese Kriterien nicht erfüllen, empfiehlt sich ein ausgiebiges Debridement sowie der ein- oder zweizeitige Wechsel der Prothese.⁶⁸

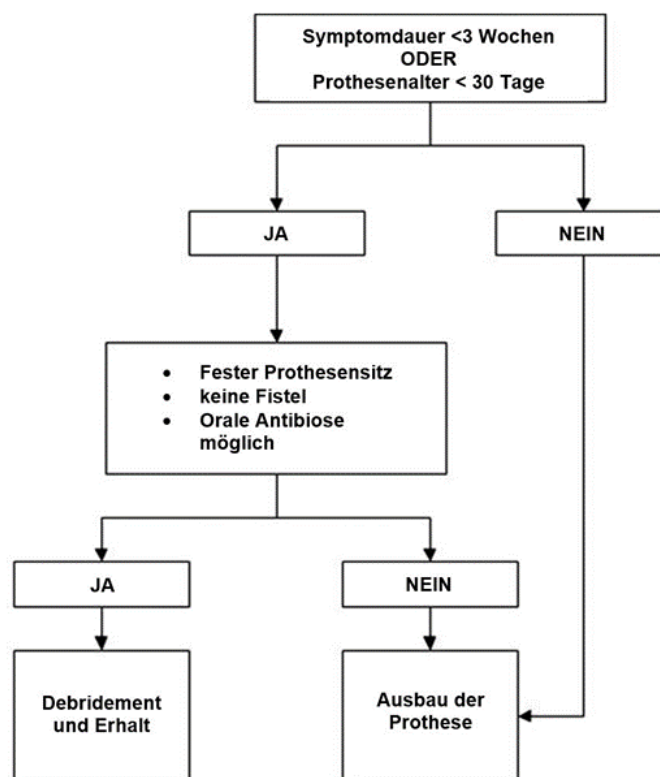


Abbildung 8: Schema zum Prothesenerhalt bzw. -wechsel bei periprothetischen Infektion (adaptiert nach ⁶⁸)

Für implantatassoziierte Infektionen an der Wirbelsäule bestehen derzeit keine einheitlichen Therapieempfehlungen für die operative Sanierung. Verschiedene Studien zeigen jedoch, dass, ähnlich wie bei periprothetischen Infektionen, ein Verbleib der Implantate bei sogenannten Early-Onset-Infektionen nach umfassendem Wunddebridement möglich ist und gute Heilungschancen mit sich bringt. Bei Late-Onset-Infektionen hingegen war ein schlechteres Outcome bei Verbleib des Implantates zu

beobachten und der Wechsel der Implantate scheint die Therapie der Wahl zu sein.^{22,69,70} Bei schneller Diagnose und Einleitung der Kombinationstherapie ist die Erfolgsrate bei der Behandlung einer Infektion hoch.^{22,27,71} Eine antibiotische Therapie sollte möglichst rasch, jedoch bestenfalls erst nach der Gewinnung mikrobiologischen Untersuchungsmaterials eingeleitet werden. Solange kein Erreger nachgewiesen wurde, sollte zunächst eine empirische Antibiose unter Berücksichtigung des lokalen bzw. regionalen Erregerspektrums und örtlicher Resistenzen begonnen werden. Nach erfolgtem Erregernachweis sollte diese erregerspezifisch anhand der mikrobiologischen Ergebnisse bzw. der durchgeführten Resistogramme fortgeführt werden. Ein mögliches Therapieschema für verschiedene Erreger ist im Folgenden dargestellt (Tabelle 1).⁶⁷ Die chirurgische Therapie sollte stets ein ausgiebiges Debridement beinhalten. Ein Ausbau der verbauten Implantate ist dabei nicht immer notwendig, sollte aber gerade bei verzögerten Infektionen stets in Betracht gezogen werden.²² In Studien wurde zudem ein prophylaktischer Effekt von lokal angewendeten Antibiotika (z. B. Vancomycin) beobachtet.^{46,65}

Tabelle 1: Therapieschema für die antibiotische Therapie bei implantatassoziierten Infektionen (adaptiert nach ⁴⁰)

Erreger	Antibiotikum	Dosis	Gabe
Staphylokokken			
-Methicillin-sensibel	Flucloxacillin <i>plus</i>	4 x 2 g	i. v.
	Rifampicin <i>für 2 Wochen, dann:</i>	2 x 450 mg	p. o.
	Rifampicin <i>plus (abhängig vom Resistogramm):</i>	2 x 450 mg	p. o.
	Levofloxacin <i>oder</i>	2 x 500 mg	p. o.
	Cotrimoxazol <i>oder</i>	3 x 960 mg	p. o.
	Doxycyclin <i>oder</i>	2 x 100 mg	p. o.
	Fusidinsäure (Fucidin)	3 x 500 mg	p. o.
-Methicillin-resistent	Daptomycin <i>oder</i>	1 x 8–10 mg/kg KG	i. v.
	Vancomycin <i>plus</i>	2 x 1 g	i. v.
	Rifampicin <i>für 2 Wochen, dann wie oben für Methicillin-sensible Staphylokokken</i>	2 x 450 mg	p. o.

Streptokokken			
	Penicillin G <i>oder</i>	4 x 5 Mio. E	i. v.
	Ceftriaxon <i>plus</i>	1 x 2 g	i. v.
	Rifampicin <i>für 2 Wochen, dann</i>	2 x 450 mg	p. o.
	Levofloxacin <i>oder</i>	2 x 500 mg	p. o.
	Amoxicillin <i>plus</i>	3 x 1000 mg	p. o.
	Rifampicin	2 x 450 mg	p. o.
Enterokokken			
-Penicillin-sensibel	Ampicillin <i>plus</i>	4 x 2 g	i. v.
	Gentamicin <i>plus ggf.</i>	2 x 60 mg	i. v.
	Fosfomycin <i>für 2 Wochen, dann</i>	3 x 5 g	i. v.
	Amoxicillin	3 x 1000 mg	p. o.
-Penicillin-resistent	Vancomycin <i>oder</i>	2 x 1 g	i. v.
	Daptomycin <i>plus</i>	1 x 10-12 mg/kg KG	i. v.
	Fosfomycin <i>für 2-3 Wochen, dann</i>	3 x 5 g	i. v.
	Linezolid	2 x 600 mg	p. o.
Gramnegative Bakterien			
-Enterobakterien	Ciprofloxacin	2 x 750 mg	p. o.
-Pseudomonas aeruginosa	Piperacillin/Tazobactam <i>oder</i>	3 x 4,5 g	i. v.
	Meropenem <i>plus</i>	3 x 1 g	i. v.
	Tobramycin <i>für 2-3 Wochen, dann</i>	1 x 240 mg	i. v.
	Ciprofloxacin	2 x 750 mg	p. o.
Grampositive Anaerobier			
	Penicillin G <i>oder</i>	4 x 5 Mio. E	i. v.
	Ceftriaxon <i>plus</i>	1 x 2 g	i. v.
	Rifampicin <i>für 2 Wochen, dann</i>	2 x 450 mg	p. o.
	Rifampicin <i>plus</i>	2 x 450 mg	p. o.
	Levofloxacin <i>oder</i>	2 x 500 mg	p. o.
	Amoxicillin	3 x 1000 mg	p. o.

Gramnegative Anaerobier			
	Ampicillin / Sulbactam <i>für 2 Wochen, dann</i>	3 x 3 g	i. v.
	Metronidazol	3 x 400 mg	p.o.
Kultur-negativ			
	Ampicillin / Sulbactam <i>für 2 Wochen, dann</i>	3 x 3 g	i. v.
	Levofloxacin <i>plus</i>	2 x 500 mg	p. o.
	Rifampicin	2 x 450 mg	p. o.

1.6 Fragestellung und Hypothesen

Die Zahl der instrumentierten Wirbelsäulenoperationen steigt. Eine mögliche Komplikation solcher Eingriffe sind postoperative Infektionen. Oftmals sind dabei typische klinische und labormedizinische Anzeichen einer Infektion nicht oder nur gering ausgeprägt vorhanden (Low-Grade-Infektionen). Besonders implantatassoziierte Infektionen sind aufgrund der Biofilmbildung häufig schwer zu diagnostizieren und werden folglich nicht selten nur inadäquat therapiert. Einheitliche Standards zur Diagnostik von implantatassoziierten Infektionen fehlen im Vergleich zur Endoprothetik in der Wirbelsäulen Chirurgie.

Ziel dieser Arbeit ist es, Standards zur Diagnostik von implantatassoziierten Infektionen an der Wirbelsäule zu etablieren und verschiedene diagnostische Tools in Hinblick auf ihre Sensitivität und Spezifität zu validieren. Dabei steht der Vergleich zwischen intraoperativ gewonnenen Gewebeproben und dem Verfahren der Sonikation von explantiertem Fremdmaterial im Mittelpunkt. Die Hypothese der vorliegenden Arbeit lautet, dass die Sonikation eine höhere Sensitivität und Spezifität im Vergleich zur mikrobiologischen Untersuchung von periimplantären Gewebeproben und Histologie hat.

Es wird darüber hinaus vermutet, dass sich bestehende Infektionen an der Wirbelsäule durch die Anwendung der Sonikation bei Revisionsoperationen auch dann nachweisen lassen, wenn diese ohne klinische Symptome und erhöhte Biomarker einhergehen. Deshalb sollen labormedizinische Entzündungsparameter, klinische und intraoperative

Aspekte sowie radiologische Befunde vergleichend auf ihre Aussagekraft bei implantatassoziierten Infektionen an der Wirbelsäule untersucht werden. Es besteht der Verdacht, dass diese Parameter allein nicht genügen um mit ausreichender Sensitivität und Spezifität eine Infektion zu diagnostizieren und sogenannte Low-Grade-Infektionen, deren Diagnose mittels dieser klassischen Parameter häufig schwerfällt, einen Großteil der Infektionen an der Wirbelsäule ausmachen.

Zudem soll ein Überblick über die bei einer Infektion auftretenden Erreger gegeben werden. Die Annahme ist, dass es sich dabei, wie in anderen Studien bereits gezeigt, größtenteils um Erreger handelt, die Bestandteile der physiologischen Hautflora des Menschen sind.

2. Methodik

Im Vorfeld der Erstellung dieser Arbeit erfolgte die Teilnahme an der *Pflichtvorlesung für Doktoranden zur guten wissenschaftlichen Praxis* durch die Charité – Universitätsmedizin Berlin. Zudem erfolgte eine Beratung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité.

2.1 Studiendesign

Das Design dieser Studie war prospektiv. Ein Ethikantrag wurde bei der Ethikkommission der Charité – Universitätsmedizin Berlin eingereicht und bewilligt (Antragsnummer: EA4/109/16).

Bei der Studienpopulation handelt es sich um eine konsekutive Patientenfolge. Bei den Patienten wurden während einer Revisionsoperation an der Wirbelsäule am Campus Mitte der Charité – Universitätsmedizin Berlin zuvor eingebrachte Implantate sowie Gewebeproben entnommen und zur mikrobiologischen Untersuchung ins Labor geschickt. Die Indikation zur Revisionsoperation wurde unabhängig von dieser Studie aus rein medizinischen Aspekten gestellt.

2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Folgende Kriterien galten für den Einschluss der Patienten zur Studie:

- Stattgefundene Operation an der Wirbelsäule mit Implantation von Fremdmaterial (Schrauben, Stäbe, Cages etc.)
- Revisionsoperation im selben Operationsgebiet wie primäre Wirbelsäulenoperation
- Entnahme von zuvor eingebrachtem Fremdmaterial in der Wirbelsäule sowie Abnahme einer Gewebeprobe bei der aktuellen Revisionsoperation

Folgende Kriterien führten zum Ausschluss aus der Studie:

- Revisionsoperation ohne Abnahme von Material zur mikrobiologischen Untersuchung
- Fehlendes Material zum Vergleich der mikrobiologischen Untersuchung (entweder nur Fremdmaterial zur Sonikation oder nur Gewebeprobe zur Untersuchung eingeschickt)
- Fehlerhafte oder nicht aussagekräftige mikrobiologische Untersuchung des Sonikats und/oder der Gewebeprobe (z. B. durch Verschmutzung des Materials oder Behälters, leere Behälter, zu geringer Probenumfang etc.)
- Exitus letalis in unmittelbarer zeitlicher Folge zur Revisionsoperation

2.3 Identifizierung der Studienteilnehmer und Datenerhebung

Es wurden alle Patienten untersucht, die sich in der Abteilung für Wirbelsäulenchirurgie des *Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité – Universitätsmedizin Berlin* am Campus Mitte im Zeitraum von 09/2016 bis 03/2018 einer Revisionsoperation an der Wirbelsäule unterzogen haben. Im Anschluss erfolgte die Selektion der Patienten anhand der o. g. Ein- und Ausschlusskriterien. Die für die Studie relevanten Patientendaten wurden im digitalen Patientendokumentationssystem der *Charité – Universitätsmedizin Berlin* SAP® sowie händischen Aufzeichnungen wie Aufnahmebögen, Prämedikationsprotokollen, Entlass- und Verlaufsbriefen u.a. vermerkt und später zur Datenauswertung herangezogen.

2.4 Probengewinnung

Die intraoperative Probengewinnung erfolgte, wenn möglich, vor Einleiten einer antibiotischen Therapie. In Fällen, in denen dies nicht möglich war, erfolgte ein Vermerk darüber, dass das gewonnene Material unter bestehender Antibiose entnommen wurde. Nach Prüfung der o. g. Ein- und Ausschlusskriterien war der Einschluss in die Studie dennoch unter diesen Umständen möglich (zur Bewertung derartiger Proben siehe Abschnitte 2.5.2/2.5.3/2.5.4). Die Gewinnung von Gewebeproben erfolgte entweder

direkt aus dem Implantatlager oder aus dem unmittelbar angrenzenden Gewebe. Diese wurden anschließend steril in spezielle Röhrchen überführt und nach der Operation mit einem Begleitschein unter Angabe des Entnahmeortes zur mikrobiologischen Untersuchung ins Labor geschickt. Im Durchschnitt wurden pro Patienten drei Gewebeprobe entnommen (zwischen 1 und 14). Der Ausbau von bei einer vorherigen OP eingebrachten Implantaten (Schrauben, Stäbe, Muttern) erfolgte aufgrund der medizinischen Indikation – unabhängig von dieser Studie. Dafür wurden die Implantate fachgerecht mittels geeigneten Instrumentariums aus dem Situs entfernt und anschließend auf sterile Weise unter Risikominimierung einer möglichen Kontamination direkt in eine spezielle Sonikationsbox überführt (s. Abbildung 10). Wurden mehrere Implantate entfernt, wurden diese in einer gemeinsamen Sonikationsbox aufbewahrt. Nach Entfernung aller Implantate erfolgte der Verschluss der Box und nach Beendigung der OP der Transport mit Begleitschein ins Labor zur mikrobiologischen Untersuchung.

Offensichtlich kontaminierte Proben, z.B. durch Kontakt mit unsteriler Umgebung (nicht steril abgedeckte Körperteile des Patienten, Bodenkontakt etc.) wurden keiner mikrobiologischen Begutachtung unterzogen. Auch bei offensichtlicher Kontamination der gesamten Sonikationsbox, z.B. bei grober Verschmutzung auf dem Transportweg, erfolgte keine mikrobiologische Untersuchung und damit der Ausschluss aus der Studie (s. Ein- und Ausschlusskriterien).

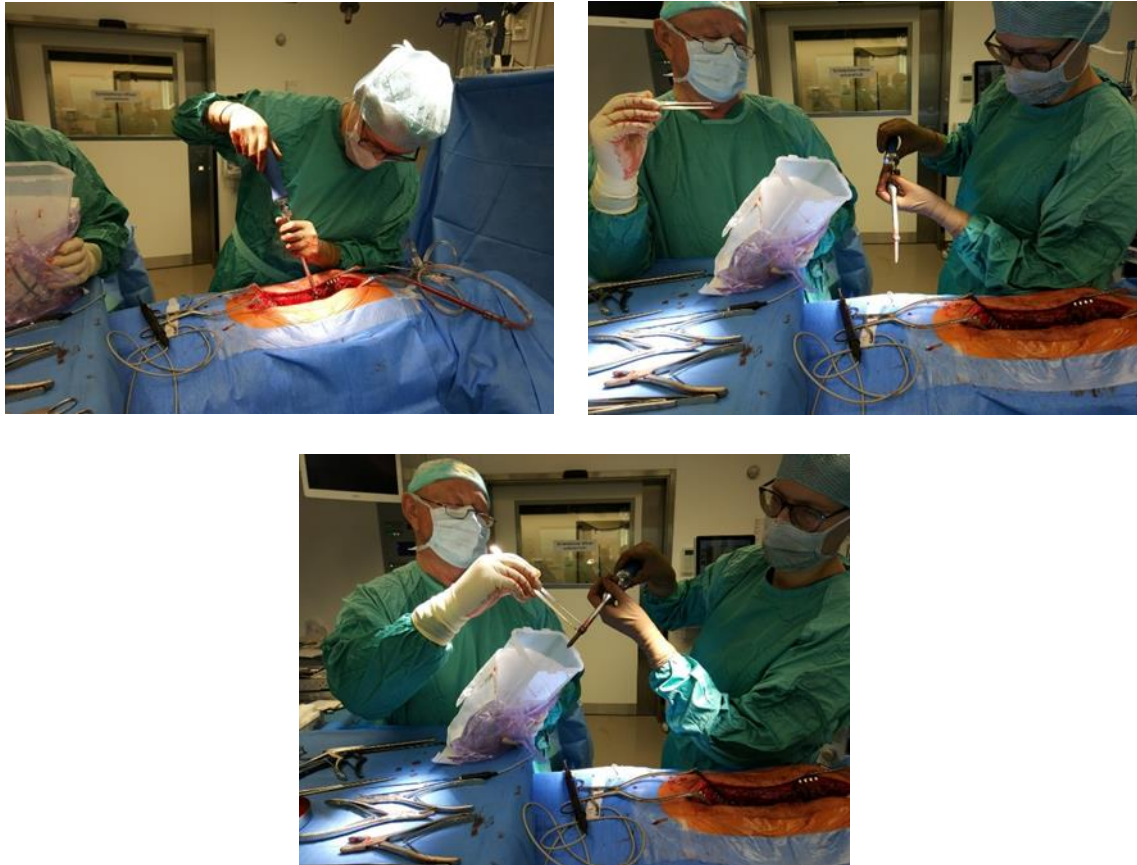


Abbildung 9: Gewinnung eines zuvor implantierten Fremdkörpers zur Sonikation: a) Ausbau mittels geeigneten Instrumentariums, b) explantierte Schraube, c) Überführung in die Sonikationsbox

2.5 Definitionen

Einheitliche Definitionen bzw. Kriterien für Infektionen an der Wirbelsäule und insbesondere für implantatassoziierte Infektionen existieren bislang nicht. Daher richtet sich diese Arbeit nach gängigen Bewertungskriterien allgemeiner postoperativer Infektionen. Da sich für die Bewertung intraoperativer Proben (Gewebe und ausgebaute Implantate) an der Wirbelsäule ebenfalls keine allgemeingültigen Kriterien finden lassen, wird in dieser Arbeit versucht, praxisnahe Definitionen zu schaffen, die eine einheitliche und nachvollziehbare Bewertung ermöglichen.

2.5.1 Definition einer Infektion

Die Diagnose einer Infektion erfolgte unter Berücksichtigung klinischer, intraoperativer, mikrobiologischer, radiologischer und labormedizinischer Befunde. Als Orientierung dienten die Kriterien für postoperative Infektionen bzw. SSI gemäß des *Centers for Disease Control and Prevention*.⁷² Anhand dieser Kriterien erfolgte die Einteilung einer Infektion in ‚postoperative oberflächliche Wundinfektion‘, ‚postoperative tiefe Wundinfektion‘ und ‚Infektion eines Organs/einer Körperhöhle im Operationsgebiet‘ bzw. ‚implantatassoziierte Infektion‘ (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Kriterien zur Definition einer Infektion (adaptiert aus ⁷²)

Kategorie	Kriterien
1 Postoperative oberflächliche Wundinfektion	Auftreten innerhalb von 30 Tagen nach der OP <u>und</u> nur die Haut oder subkutanes Gewebe betreffend <u>und</u> Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> a. purulente Sekretion aus der oberflächlichen Wunde b. Erregernachweis aus einer aseptischen Probe der oberflächlichen Wunde oder von subkutanem Gewebe mittels einer Kultur oder eines nichtkulturbasierten Verfahrens c. mindestens eines der folgenden Symptome: Schmerzen oder Berührungsempfindlichkeit, lokale Schwellung, Rötung oder Überwärmung d. Diagnose einer oberflächlichen Wundinfektion durch einen Arzt
2 Postoperative tiefe Wundinfektion	Auftreten innerhalb eines Jahres bei eingebautem Implantat <u>und</u> tiefe Gewebsschichten im Operationsgebiet (z. B. Faszie oder Muskelschicht) mitbetroffen <u>und</u> Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien: <ul style="list-style-type: none"> a. purulentes Sekret aus dem tieferen Wundbereich

	<p>b. spontan dehiszente oder vom Chirurgen bewusst geöffnete Wunde und Erregernachweis durch mikrobiologische Untersuchungen oder keine mikrobiologische Untersuchung stattgefunden, aber dafür eines der folgenden Symptome: Fieber (> 38°C), lokaler Schmerz oder Berührungsempfindlichkeit</p> <p>c. Abszess oder anderer Nachweis einer Infektion der tieferen Wundschichten durch Makroskopie, Histopathologie oder Bildgebung</p>
<p>3 Infektion eines Organs/einer Körperhöhle im Operationsgebiet bzw. implantatassoziierte Infektion</p>	<p>Auftreten innerhalb eines Jahres bei eingebautem Implantat und Infektion betrifft Teile des Körpers, die unterhalb der Faszia bzw. Muskelschicht und im Operationsgebiet liegen und Erfüllen mindestens eines der folgenden Kriterien:</p> <p>a. purulentes Sekret aus einer Drainage, die aus dem Operationsgebiet drainiert</p> <p>b. Erregernachweis aus einer aseptisch gewonnenen Flüssigkeit oder Gewebes aus dem Operationsgebiet durch eine Kultur oder nichtkulturbasierte Methoden zum Nachweis von Erregern</p> <p>c. Abszess oder anderer Nachweis einer Infektion im Operationsgebiet durch Makroskopie, Histopathologie oder Bildgebung</p>

Infektionen, die die Kriterien von Kategorie 3 der obenstehenden Tabelle erfüllen, werden nachfolgend als implantatassoziierte Infektionen bezeichnet.

2.5.2 Definition positive Histopathologie

Eine histopathologische Gewebeprobe wurde als positiv gewertet, wenn im beschriebenen Befund ein klarer Hinweis auf eine Infektion in Form einer periprothetischen Membran vom infektiösen Typ (Typ II) oder vom abriebinduzierten und

infektiösen Typ (Mischtyp, Typ III) vorlag, eine akute, floride Entzündung beschrieben wurde oder eine Osteomyelitis oder Spondylodiszitis diagnostiziert wurde. Chronische Entzündungen ohne Hinweise auf eine Infektion sowie periprothetische Membranen vom abriebinduzierten Typ (Typ I) und vom Indifferenztyp (Typ IV) wurden als negativ gewertet.

2.5.3 Definition positive Gewebeprobe

Die Beurteilung einer Kultur einer entnommenen Gewebeprobe als positiv setzte einen erfolgreichen Erregernachweis voraus. Um eine Unterscheidung zwischen einem signifikanten, also für eine Infektion ursächlichen, Erregernachweis und einer Kontamination zu ermöglichen, wurden in Anlehnung an Untersuchungskriterien bei periprothetischen Infektionen an Hüft- und Kniegelenk nur folgende Befunde als positiv gewertet:

- Nachweis eines niedrigvirulenten Erregers in mindestens zwei Gewebeproben (gleicher Erreger)
- Nachweis eines niedrigvirulenten Erregers in lediglich einer Gewebeprobe bei bestehender Antibiose oder Antibiose innerhalb der letzten 30 Tage
- Nachweis eines niedrigvirulenten Erregers in lediglich einer Gewebeprobe bei gleichzeitigem Nachweis desselben Erregers im Sonikat
- Nachweis eines hochvirulenten Erregers in mindestens einer Gewebeprobe^{41,43}

Folglich wurde der Nachweis eines niedrigvirulenten Erregers in lediglich einer (von mehreren) Gewebeprobe ohne gleichzeitigen Nachweis desselben Erregers im Sonikat und ohne Einwirkung von Antibiotika als negativ beurteilt.

Zeigte sich in der Auswertung der erhobenen Daten nur eine verwertbare Gewebeprobe und es wurde ein niedrigvirulenter Erreger ohne gleichzeitigen Nachweis im Sonikat nachgewiesen, so wurde dieser Befund als falsch positiv bewertet.

2.5.4 Definition positive Sonikation

Für die Bewertung einer Sonikation als positiv war ein Erregernachweis ebenfalls Voraussetzung. Um auch in diesem Fall eine Abgrenzung zwischen signifikantem Ergebnis und Kontamination zu erlauben, galten folgende Kriterien als Bedingung für ein positives Sonikat:

- Nachweis von > 50 KBE eines niedrigvirulenten Erregers (z.B. *P. acnes*, *S. epidermidis*, *Micrococcus luteus* u.a.)
- Nachweis von < 50 KBE eines niedrigvirulenten Erregers bei bestehender Antibiose oder Antibiose innerhalb der letzten 30 Tage
- Nachweis von < 50 KBE eines niedrigvirulenten Erregers bei gleichzeitigem Nachweis desselben Erregers in mindestens einer Gewebeprobe
- Nachweis eines hochvirulenten Keimes (z.B. *S. aureus*, Enterobakterien, Streptokokken, *Pseudomonas aeruginosa* u.a.)

Der Nachweis von < 50 KBE eines niedrigvirulenten Erregers ohne Einfluss von Antibiotika und ohne gleichzeitigen Nachweis desselben Erregers in mindestens einer Gewebeprobe wurde demnach als negativ eingestuft. Als falsch positiv wurde der Nachweis einer signifikanten Menge (> 50 KBE) eines klassischen Sonikations-Wasserbad-Keims (*Micrococcus luteus* und *Ralstonia pickettii*) gewertet.

2.5.5 Beurteilung der Infektionszeichen

Die Beurteilung der labormedizinischen Infektionszeichen erfolgte anhand der gängigen Entzündungsparameter Leukozytenzahl und C-reaktives Protein. Dafür wurden die an der Charité – Universitätsmedizin Berlin üblichen Referenzwerte herangezogen. Im Falle des C-reaktiven Proteins wurde ein altersunabhängiger Wert von $\geq 5,0$ mg/l als positives Infektionszeichen gewertet. Bei der Anzahl der Leukozyten im Patientenblut galt eine Erhöhung über den altersgruppenabhängigen Referenzwert (Erwachsene 3,9/nl bis

10,5/nl, Kinder mit altersentsprechenden Referenzwerten) als positives Infektionszeichen.

Für die Beurteilung der radiologischen Infektionszeichen wurden die schriftlichen Befunde der präoperativen Bildgebung (Röntgen, CT, MRT) von der radiologischen Abteilung der Klinik herangezogen. Als möglichen Hinweis auf einen Infekt wurden dabei Materiallockerung, -dislokation, -bruch oder -diskonnektion sowie der Verdacht auf eine Spondylodiszitis gewertet.

Klinische Infektionszeichen wurden aufgrund der Einschätzung der behandelnden Ärzte und deren Dokumentation in der Patientenakte eingeordnet. Als infektionsverdächtig galten dabei insbesondere Fieber, Schüttelfrost und Auffälligkeiten in der Wundheilung.

Die intraoperativen Anzeichen einer Infektion wurden in den Operationsberichten dokumentiert. Dabei wurde vor allem auf Weichteildefekte wie Faszien dehnszenz oder Fistelgänge, auffällige Sekretion oder bis dato unerkannte Materiallockerungen geachtet.

2.6 Datenanalyse

Die statistische Auswertung der erhobenen Daten erfolgte nach einer Beratung durch das Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité – Universitätsmedizin Berlin.

Zur Berechnung einer signifikanten Risikoerhöhung durch patienteneigene und operationsbedingte Faktoren, die eine Infektion begünstigen, und der aufgetretenen Infektionszeichen fand der *Exakte Test nach Fisher* Anwendung. Der Vergleich zwischen den mikrobiologischen Ergebnissen von Gewebeprobe und Sonikation erfolgte durch den *McNemar Test*. Mittelwerte wurden anhand des *t*-Tests (parametrische Variablen) bzw. des *Wilcoxon-Mann-Whitney*-Tests (nicht-parametrische Variablen) auf signifikante Unterschiede überprüft. Eine Signifikanz wurde bei allen Tests bei einem p-Wert von $< 0,05$ angenommen. Zur statistischen Auswertung wurde das Programm IBM SPSS Statistics® in der Version 24 (aktuellste Version zum Zeitpunkt des Beginns der Arbeit) verwendet.

3. Ergebnisse

Ein Teil der Ergebnisse wurde bereits vor Vollendung dieser Arbeit im April 2019 im *European Spine Journal* unter dem Titel „*Sonication of removed implants improved microbiological diagnosis of postoperative spinal infections*“ publiziert.

3.1 Studienpopulation

Insgesamt wurden 141 Patienten eingeschlossen, die im o.g. Zeitraum eine Revisionsoperation der Wirbelsäule mit Entnahme von Implantaten (Schrauben, Stäbe, Muttern), die bei einer früheren Wirbelsäulenoperation eingebracht wurden und anschließender mikrobiologischer Untersuchung mittels Sonikation erhielten. Davon schieden vier Patienten aus, bei denen das eingeschickte Material dem Labor im falschen Behälter zugesandt wurde, der Behälter bei Ankunft im Labor leer oder der Behälter samt Inhalt verschmutzt war. Bei 18 weiteren Patienten konnte keine zusätzliche aussagekräftige Gewebeprobe zur mikrobiologischen Untersuchung eingeschickt werden, sodass diese mangels Vergleichbarkeit zur Sonikation ebenfalls ausgeschlossen wurden. Eine Patientin starb in unmittelbarer zeitlicher Folge zur Operation, sodass anhand o.g. Kriterien der Ausschluss aus der Studie erfolgte. Daraus ergibt sich eine Fallzahl von 118 Patienten mit mikrobiologischer Untersuchung mittels Sonikation und Kultur mindestens einer Gewebeprobe, die in die Studie eingeschlossen und zur statistischen Auswertung herangezogen wurden. Bei 80 dieser 118 Untersuchten wurde zusätzlich auch eine Gewebeprobe zur histopathologischen Begutachtung entnommen, die bei der Beurteilung eines möglichen Infektes berücksichtigt wurde (siehe dafür Abbildung 11).

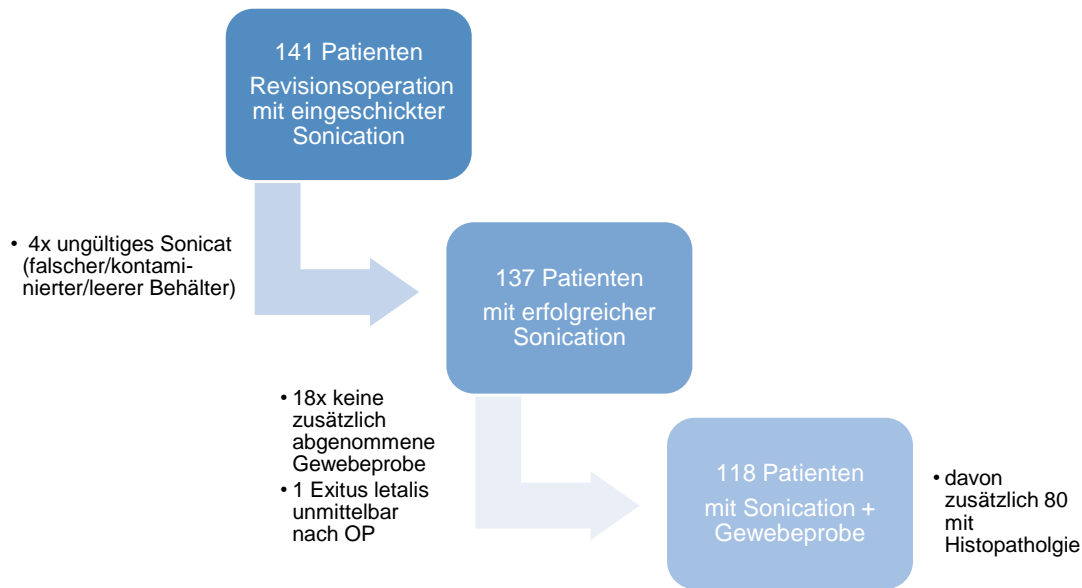


Abbildung 10: Flussdiagramm zur Identifikation der Studienpopulation

3.2 Infektionen

In der Studienpopulation wurden anhand o. g. Kriterien 39 Infektionen (33,1 %) diagnostiziert. Bei 79 Patienten (66,9 %) konnten keine Anhaltspunkte für eine infektiöse Genese der bestehenden Beschwerden und Befunde ermittelt werden.

Bei den diagnostizierten Infektionen handelte es sich um 24 postoperative Infektionen, die innerhalb eines Jahres auftraten und die anhand der genannten Kriterien in eine postoperative oberflächliche Wundinfektion, drei postoperative tiefe Wundinfektionen und 20 implantatassoziierte Infektionen eingeteilt werden konnten. Die anderen 15 Infektionen wurden erst ein Jahr oder später nach der letztmaligen Wirbelsäulenoperation diagnostiziert (Abbildung 12) und betrafen alle das Implantat bzw. das dem ausgebauten Implantat umgebende Gewebe. Insgesamt wurden somit 35 implantatassoziierte Infektionen und vier Wundinfektionen identifiziert (Abbildung 13).

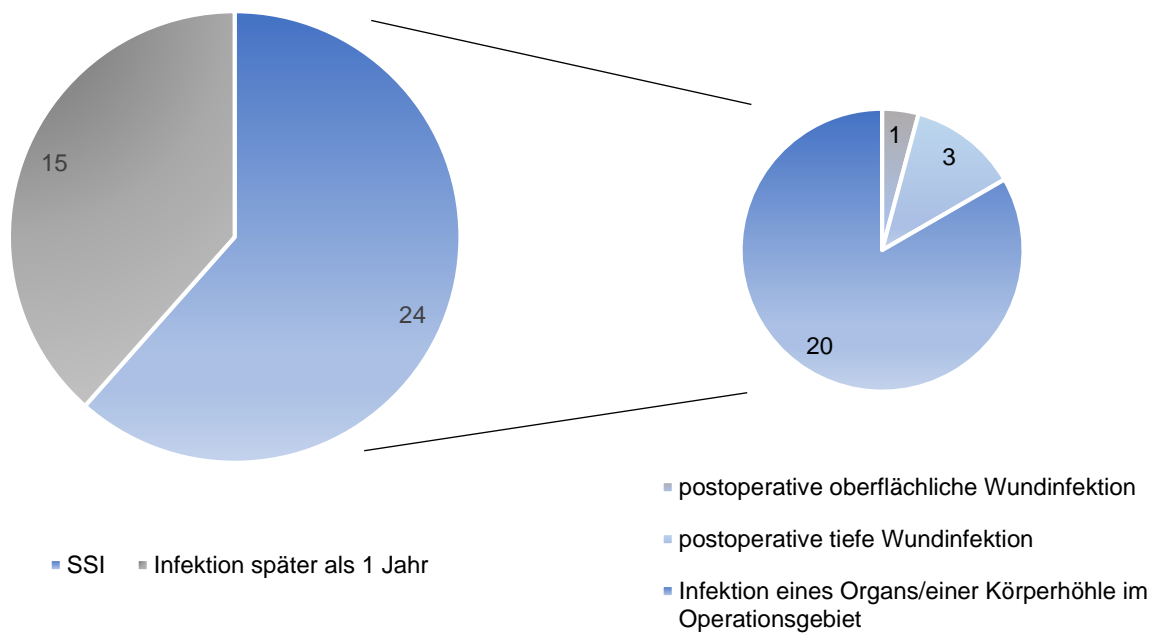


Abbildung 11: Anzahl postoperativer und verzögerter Infektionen

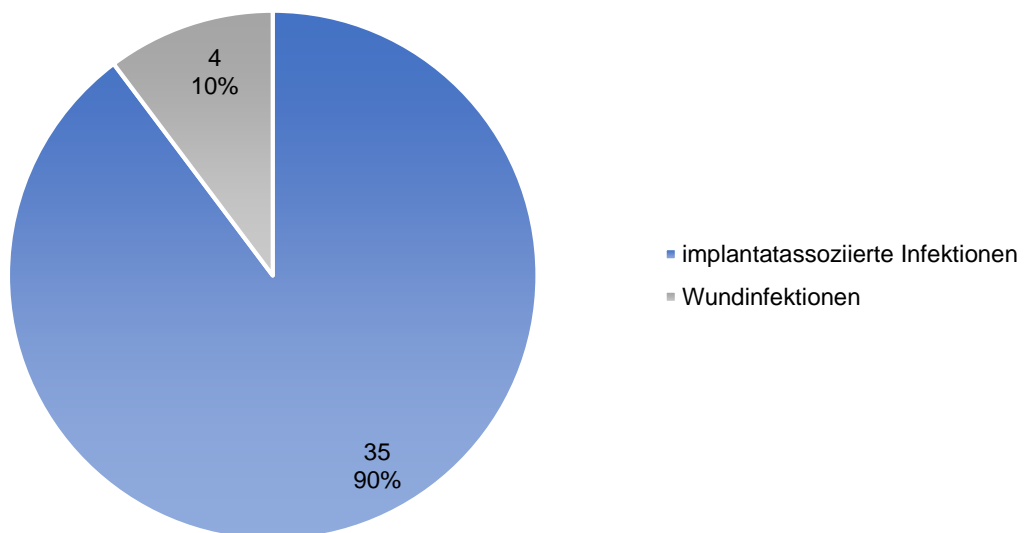


Abbildung 12: Einteilung der diagnostizierten Infektionen

3.3 Demografische Aspekte

Das durchschnittliche Alter zum Zeitpunkt der Operation betrug 62 Jahre (SD \pm 26,32). Die Patienten waren dabei zwischen sechs und 85 Jahre alt. Es handelte sich um 72 Frauen (61 %) und 46 Männer (39 %). Insgesamt wurden 639 Segmente operiert, pro Patienten im Durchschnitt fünf. Die Anzahl der operierten Segmente lag zwischen 1 und 14. Die meisten Eingriffe fanden abschnittsübergreifend statt (73,7 %), davon 32 thorakolumbal (27,1 %), 29 thorakolumbosakral (24,6 %) und 24 lumbosakral (22,0 %). Außerdem wurden 23 Patienten (19,5 %) lumbal, fünf Patienten (4,2 %) thorakal und drei Patienten (2,5 %) zervikal operiert. Eine Übersicht über die demografischen Aspekte der Studienteilnehmer findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3: Demografische Aspekte der Studienpopulation

Charakteristika	Infektion (n = 39)	keine Infektion (n = 79)	total (n = 118)	p-Wert
Alter				
Mittelwert	56,67	65,05	62,28	> 0,05
Spanne	(6–85)	(7–85)	(6–85)	
Geschlecht				
männlich	19 (48,7 %)	27 (34,2 %)	46 (39 %)	> 0,05
weiblich	20 (51,3 %)	52 (65,8 %)	72 (61 %)	
BMI (durchschn.)	26,5	26,8	26,7	> 0,05
Raucher				
Ja	4	17	21	> 0,05
Nein	35	62	97	

ASA-Score	n = 37	n = 76	n = 113	
1	1	2	3	
2	21	34	55	
3	14	39	53	
4	1	1	2	
Vorerkrankungen				
rheumatoide Erkrankungen	3	9	12	> 0,05
Diabetes mellitus	8	15	23	> 0,05
Adipositas	11	19	30	> 0,05
aktuell operierte Gebiete				
Zervikal	1	2	3	
Thorakal	2	3	5	
Lumbal	3	20	23	
Thorakolumbal	13	19	32	
Lumbosakral	10	16	26	
Thorakolumbosakral	10	19	29	
aktuell operierte Segmente				
Gesamt	249	390	639	
Mittelwert	6,38	4,94	5,42	
Spanne	(1–14)	(1–14)	(1–14)	

3.4 Operationsindikationen und -charakteristika

Die häufigste Diagnose, die zur OP-Indikation führte, war eine Lockerung, eine Dislokation oder ein Bruch der Implantate. Eine solche Komplikation trat in mehr als der Hälfte der Fälle (55,1 %, n = 65) auf und betraf sowohl Patienten mit einer diagnostizierten Infektion (53,8 %, n = 21) als auch Patienten ohne Infektionszeichen (55,7 %, n = 44; p > 0,05). Am zweithäufigsten wurde eine Degeneration des Anschlusssegmentes (25,4 %, n = 30) diagnostiziert, wobei auch hier kein signifikanter

Unterschied ($p = 0,06$) zwischen Patienten mit Infektion (15,4 %, $n = 6$) und Patienten ohne Infektion (30,4 %, $n = 24$) zu beobachten war. Bei jeweils 18 Patienten (insgesamt 15,3 %) wurden eine Pseudarthrose (7,7 %, $n = 3$ bei Patienten mit Infektion vs. 19,0 %, $n = 15$ bei Patienten ohne Infektion; $p = 0,088$) und/oder eine Wundheilungsstörung im Sinne einer Wunddehiszenz, Wundrötung, verlängerten Wundsekretion, purulenten Wundsekretion, eines Fistelganges oder eines inneren Dekubitus durch eingebautes Material festgestellt. Wundheilungsstörungen traten signifikant häufiger bei Infektionen (41,0 %, $n = 16$) im Vergleich zu Patienten ohne Infektion auf (2,5 %, $n = 2$; $p < 0,01$). Andere Diagnosen wie NPP, Osteochondrose, Facettengelenksarthrose, Wirbelfrakturen u. a. fanden sich bei 21,1 % ($n = 25$) der Patienten. Eine Übersicht der aufgeführten Diagnosen und Charakteristika findet sich in Tabelle 4.

Bei den klinischen Beschwerden der Patienten zum Zeitpunkt der Operation standen Rückenschmerzen im Vordergrund, die in 95 Fällen (80,5 %) bestanden und signifikant häufiger bei Patienten ohne Infektion (96,2 %, $n = 76$) als bei Patienten mit Infektion vorhanden waren (48,7 %, $n = 19$; $p < 0,01$). Das Vorliegen einer pseudoradikulären Schmerzausstrahlung fand sich ebenfalls signifikant häufiger ($p = 0,032$) bei Patienten ohne nachgewiesene Infektion (50,6 %, $n = 40$) als bei der Vergleichsgruppe mit diagnostizierter Infektion (30,8 %, $n = 12$). Gleiches gilt für das Auftreten einer echten Radikulopathie im Sinne einer radikulären Schmerzausstrahlung, eines sensorischen und/oder eines motorischen Defizits, die insgesamt 20-mal diagnostiziert wurde (5,1 %, $n = 2$ bei Patienten mit Infektion vs. 22,8 %, $n = 18$ bei Patienten ohne Infektion; $p = 0,012$).

Zum Zeitpunkt der aktuellen Revisionsoperation, bei der das Material für die mikrobiologische Untersuchung gewonnen wurde, hatten 69 Patienten ($n = 24$ mit Infektion, $n = 45$ ohne Infektion) lediglich eine vorherige Operation an der Wirbelsäule, 33 Patienten ($n = 9$ mit Infektion, $n = 24$ ohne Infektion) bereits zwei Voroperationen an der Wirbelsäule, neun Patienten ($n = 3$ mit Infektion, $n = 6$ ohne Infektion) drei Voroperationen und sechs Patienten ($n = 3$ mit Infektion, $n = 3$ ohne Infektion) mehr als drei Operationen an der Wirbelsäule. Bei einem Patienten (ohne Infektion) ist die Anzahl der bereits vorbestehenden operativen Eingriffe an der Wirbelsäule nicht bekannt. Eine Signifikanz bezüglich der Anzahl der bereits stattgefundenen Wirbelsäulen-Operationen und dem Auftreten einer Infektion konnte nicht beobachtet werden ($p > 0,05$).

Eine genaue Datierung der letzten instrumentierten Wirbelsäulenoperation und somit die Berechnung des Implantalters war bei 116 Patienten möglich. Bei zwei Patienten konnte der Zeitpunkt der letzten OP nicht zweifelsfrei festgestellt werden. Die aktuell untersuchten Revisionsoperationen fanden innerhalb von einem bis maximal 228 Monaten seit der letzten instrumentierten Wirbelsäulenoperation im selben Gebiet statt. Das Alter der Implantate bzw. die Zeitspanne zwischen der letzten instrumentierten Operation an der Wirbelsäule im gleichen Gebiet bis zum Zeitpunkt der aktuellen Revisionsoperation betrug im Mittel 31 Monate. Bei Patienten mit diagnostizierter Infektion betrug das mittlere Alter der Implantate 21 Monate, bei Patienten ohne Infektion 36 Monate. Eine Infektion trat bei 24 Patienten innerhalb eines Jahres nach der letzten Operation im selben Gebiet auf, davon neun innerhalb von 30 Tagen, sieben bei einem Implantalter von einem bis drei Monaten und acht nach mehr als drei Monaten. Dabei konnte beobachtet werden, dass bei Revisionsoperationen innerhalb eines Jahres signifikant häufiger eine Infektion diagnostiziert werden konnte als aseptische Revisionseingriffe ($p = 0,0018$). In 15 Fällen einer Infektion waren die Implantate älter als ein Jahr. Bei Patienten ohne Infektion waren die Implantate in 24 Fällen maximal ein Jahr alt, in 53 Fällen älter als ein Jahr.

Das Implantalter, die Anzahl der bei dem letzten Wirbelsäuleneingriff operierten Segmente sowie die Verteilung der einzelnen Wirbelsäulenabschnitte können Tabelle 4 entnommen werden.

Tabelle 4: Operationsindikationen und -charakteristika

Charakteristika	Infektion (n = 39)	keine Infektion (n = 79)	total (n = 118)	p-Wert
zuvor operierte Gebiete				
zervikal	1	2	3	
thorakal	2	5	7	
lumbal	4	28	32	
thorakolumbal	12	14	26	
lumbosakral	10	18	28	
thorakolumbosakral	10	12	22	

Anzahl Vor-OPs				
1	24	45	69	
2	9	24	33	
3	3	6	9	
> 3	3	3	6	
unbekannt	0	1	1	
vormals operierte Segmente				
insgesamt	224	308	532	
Mittelwert	5,74	3,9	4,51	0,01108
Spanne	(1–14)	(1–14)	(1–14)	
Implantatalter in Monaten				
Mittelwert	20,82	35,87	30,82	0,0018
< 30 Tage	9	4	13	
1–3 Monate	7	6	13	
3 Monate bis 1 Jahr	8	14	22	
> 1 Jahr	15	53	68	
unbekannt	0	2	2	
Klinik				
Rückenschmerzen	19 (48,7 %)	76 (96,2 %)	95 (80,5 %)	< 0,01
Pseudoradikulopathie	12 (30,8 %)	40 (50,6 %)	52 (44,1 %)	0,032
Radikulopathie	2 (5,1 %)	18 (22,8 %)	20 (16,9 %)	0,012

Diagnosen				
ASD	6 (15,4 %)	24 (30,4 %)	30 (25,4 %)	> 0,05
PSA	3 (7,7 %)	15 (19,0 %)	18 (15,3 %)	> 0,05
Implantatversagen	21 (53,8 %)	44 (55,7 %)	65 (55,1 %)	> 0,05
Wundheilungsstörungen*	16 (41,0 %)	2 (2,5 %)	18 (15,3 %)	< 0,01
Spondylodiszitis	1 (2,6 %)	0	1 (0,9 %)	
andere	4 (10,2 %)	21 (26,6 %)	25 (21,2 %)	> 0,05
*im Sinne einer auffälligen Wundsekretion, Wunddehiszenz oder eines inneren Dekubitus				

3.5 Risikofaktoren

Die Studienpopulation wurde auf Risikofaktoren, die eine Infektion nach Wirbelsäuleneingriffen begünstigen, untersucht. Dabei erfolgte eine Einteilung in patientenabhängige, sowohl endogene (z. B. Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen) als auch exogene (Raucherstatus), und patientenunabhängige Risikofaktoren, die sich aus der Behandlung der Patienten bzw. des letztmaligen instrumentierten Wirbelsäuleneingriffes ergeben.

3.5.1 Patientenabhängige Risikofaktoren

In dieser Studienpopulation konnten keine patientenabhängigen Risikofaktoren für das Auftreten einer Infektion an der Wirbelsäule identifiziert werden. Weder ein erhöhtes Alter, ein positiver Raucherstatus, ein erhöhter ASA-Score noch ein übermäßiger BMI korrelierten mit dem Auftreten einer Infektion. Ebenso zeigte sich in der Studienpopulation kein Einfluss von Vorerkrankungen wie Diabetes mellitus,

Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis oder anderen immunsupprimierenden Erkrankungen auf das Entwickeln einer Infektion an der Wirbelsäule.

3.5.2 Patientenunabhängige Risikofaktoren

Risikofaktoren, die auf die letzte stattgefundene Wirbelsäulenoperation im selben Gebiet oder die Anzahl vorheriger Wirbelsäulenoperationen zurückzuführen sind, wurden als operationsbedingte Risikofaktoren eingestuft. Bei der vorliegenden Studienpopulation ergab sich eine signifikante Risikoerhöhung für das Auftreten einer Infektion (keine Unterteilung in implantatassoziierte und Wundinfektionen) für folgende Parameter:

- Anzahl der operierten Segmente bei der letzten Wirbelsäulenoperation > 5
($p = 0,01$)

Eine Risikoerhöhung in Abhängigkeit von der Anzahl der vorher stattgefundenen Wirbelsäulenoperationen im selben Gebiet konnte nicht beobachtet werden.

Es zeigte sich zudem, dass bei einer Revisionsoperation innerhalb eines Jahres nach der letztmalig stattgefundenen Operation im selben Gebiet signifikant häufiger eine Infektion anhand o.g. Kriterien diagnostiziert wurde als bei Revisionseingriffen, die später als 1 Jahr nach der primären Operation stattfanden ($p = 0,001$).

3.6 Infektionszeichen

Im Patientenkollektiv zeigten sich teilweise bereits vor Auswertung der intraoperativ gewonnenen mikrobiologischen und histopathologischen Befunde mit anschließender Bestätigung einer periimplantären Infektion verschiedene Hinweise auf das mögliche Vorliegen einer Infektion. Diese umfassten laborchemische, klinische, radiologische und intraoperative Auffälligkeiten. Bei einigen Patienten mit später nachgewiesener Infektion konnten jedoch auch keinerlei Infektionszeichen beobachtet werden.

3.6.1 Laborchemische Infektionszeichen

Bei 115 Patienten wurde das Blutserum präoperativ auf C-reaktives Protein untersucht, davon bei 38 Patienten mit Infektion und 77 Patienten ohne später diagnostizierte Infektion. Bei ersteren lagen die gemessenen Werte im Bereich von 0,3 bis 447,7 mg/l. Der Mittelwert betrug 51,2 mg/l und war damit mehr als sechsmal so hoch wie bei Patienten ohne eine Infektion (Mittelwert: 8,1 mg/l, Spanne: 0,4 bis 55,9 mg/l, $p = 0,006$). Eine Erhöhung des C-reaktiven Proteins ($\geq 0,5$ mg/l) lag in 25 Fällen mit nachträglich bestätigter Infektion vor, davon bei 14 von 16 Patienten mit bereits klinischem Verdacht (siehe unter 3.6.2) einer Infektion, wobei bei einem dieser Patienten kein aktuelles CRP vor dem Revisionseingriff abgenommen wurde. In 29 Fällen war das CRP im Blutserum auch ohne postoperativen Nachweis einer Infektion erhöht. Daraus ergibt sich für die Bestimmung des C-reaktiven Proteins eine Sensitivität von 65,8 % und eine Spezifität von 62,3 %. Werden nur die implantatassoziierten Infektionen betrachtet, beträgt die Sensitivität des CRP 61,8 % (21 von 34 positiv) und die Spezifität 60,5 % (32 von 81 falsch-positiv; siehe Abbildung 14).

Zudem erfolgte die Bestimmung der Anzahl der Leukozyten im Blut in 117 Fällen (39 mit Infektion, 78 ohne Infektion). Dabei zeigten sich Werte im Bereich von 3,37/nl bis 15,85/nl bei Patienten mit nachgewiesener Infektion. Der Mittelwert lag bei 8,23/nl. In der Vergleichsgruppe ohne Infektion wurden Werte zwischen 2,79/nl und 16,40/nl gemessen, der Mittelwert betrug hier 8,27/nl. Eine altersgruppenabhängige Erhöhung der Leukozytenzahl konnte bei sechs Patienten mit Infektion nachgewiesen werden. Eine falsch-positiv (bei Patienten ohne Infektion) erhöhte Leukozytenzahl trat in 14 Fällen auf. Sensitivität und Spezifität für die Messung der Leukozyten im Blut betragen somit 15,4 % bzw. 82,1 %. Für implantatassoziierte Infektionen wurde eine Sensitivität von 11,4 % (4 von 35 positiv) und eine Spezifität von 80,4 % (16 von 82 falsch-positiv) berechnet (siehe Abbildung 14). Bei zwei Patienten (jeweils einer mit Infektion und einer ohne Infektion) wurden erniedrigte Leukozytenzahlen festgestellt. Die labormedizinischen Ergebnisse können Tabelle 5 entnommen werden.

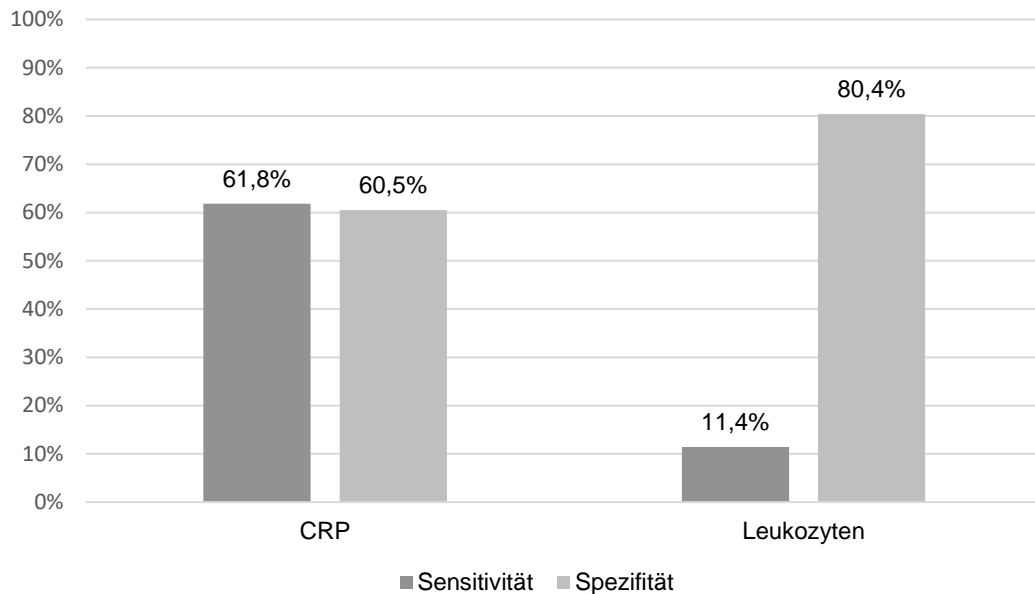


Abbildung 13: Sensitivität und Spezifität von CRP und Leukozyten bei implantatassoziierten Infektionen im Vergleich

3.6.2 Klinische Infektionszeichen

In der Studienpopulation befanden sich 16 Patienten, die bereits präoperativ anhand des klinischen Erscheinungsbildes den Verdacht auf eine Infektion an der Wirbelsäule zuließen. In 15 dieser Fälle bestätigte sich der Verdacht und es wurde anhand der o.g. Kriterien eine Infektion diagnostiziert. Bei einer Patientin zeigte sich eine Wundheilungsstörung im Sinne eines verzögerten Wundverschlusses ohne die Diagnose einer Infektion, da sich keine weiteren Anzeichen einer Infektion zeigten, sich die Patienten bei bestehendem Malignom unter einer Radio-/Chemotherapie befand und die Wundheilungsstörung im Strahlengebiet der Radiotherapie lag. Daher wurde diese Wundheilungsstörung als aseptisch bewertet. Bei 24 Patienten, bei denen anhand der anderen erwähnten Kriterien später eine Infektion an der Wirbelsäule nachgewiesen wurden, zeigten sich klinisch keine Hinweise auf eine solche. Daraus ergibt sich für die klinischen Infektionszeichen zusammenfassend eine Sensitivität von 38,4 %. Die beschriebenen klinischen Infektionszeichen äußerten sich überwiegend bei Betrachtung der Wundverhältnisse. So trat bei zwölf Patienten (30,8 %) eine Wundheilungsstörung auf, die sich durch Wundrötung, nicht verheilte Wundränder, Schwellung oder anhaltende Schmerzen äußerte. Bei sieben Patienten (17,9 %) wurde eine auffällige Wundsekretion (Eiter, trübes Sekret, anhaltende (blutig-)seröse Sekretion) beobachtet. Zwei Patienten

(5,1 %) wiesen einen Fistelgang in tiefere Gewebsschichten auf. Zudem zeigten drei Patienten (7,7 %) systemische Infektionszeichen im Sinne von Fieber. Eine Auflistung der klinischen Infektionszeichen ist in Tabelle 5 enthalten.

3.6.3 Intraoperative Infektionszeichen

Intraoperative Befunde, die auf eine Infektion rückschließen lassen, wurden bei 15 Patienten (38,4 %) mit späterer Bestätigung einer Infektion anhand der mikrobiologischen und histopathologischen Befunde beobachtet und dokumentiert und zeigten sich auf verschiedene Art und Weise. So fand sich bei neun Patienten (23,1 %) während der Revisionsoperation purulentes, trübes oder seröses Sekret. Weiterhin zeigte sich in acht Fällen (20,5 %) bei der Operation eine Faszienlücke sowie bei drei Patienten (7,7 %) nekrotisches Gewebe und bei zwei Patienten (5,1 %) ein Fistelgang, der bis auf das verbaute Implantat führte. In einem Fall wurde das Vorliegen einer intraoperativ beobachteten Faszienlücke nicht als Zeichen einer Infektion gewertet. In diesem Fall lag bei der Patientin eine Radio-/Chemotherapie mit Bestrahlung des Operationsgebietes vor, sodass die vorliegende tiefe Heilungsstörung der Faszie in diesem Fall als aseptisch betrachtet wurde (gleiche Patientin wie unter 3.6.3 erwähnt).

3.6.4 Radiologische Infektionszeichen

Infektionsverdächtige radiologische Befunde in Form von Materiallockerung, -dislokation, -bruch oder -diskonnektion und der einer Spondylodiszitis fanden sich bei 47,5 % aller Patienten (n = 56), verteilt auf 43,6 % (n = 17) der Patienten mit später bestätigter Infektion und 49,4 % (n = 39) der Patienten ohne Infektionsnachweis. Den größten Anteil machten dabei Materiallockerungen aus, die in insgesamt 45 Fällen (38,1 %) beobachtet werden konnten; davon in 15 Fällen bei Patienten mit nachgewiesener Infektion (38,5 %) und in 30 Fällen bei Patienten ohne Infektion (38,0 %). Zweithäufigster radiologischer Befund waren Materialdislokationen, die bei insgesamt 17 Studienteilnehmern (15,3 %) diagnostiziert wurden (5,1 %, n = 4 Patienten mit Infektionsnachweis vs. 16,5 %, n = 13 Patienten ohne Infektionsnachweis). Materialbruch (Stab- und/oder Schraubenbruch)

konnte bei sieben Patienten (5,9 %) mittels Röntgen oder CT nachgewiesen werden und verteilte sich auf zwei Patienten mit Infektion (5,1 %) und fünf Patienten ohne Infektion (6,3 %). Lediglich in einem Fall konnte radiologisch bereits vor Bestätigung durch die mikrobiologischen Ergebnisse präoperativ die Diagnose einer Infektion anhand des radiologischen Nachweises einer Spondylodiszitis gestellt werden. Die radiologischen Befunde sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Überblick über Infektionszeichen in der Studienpopulation

Kriterien	Infektion (n = 39)	keine Infektion (n = 79)	total (n = 118)	p-Wert
Laborchemische Infektionszeichen				
CRP	n = 38	n = 77	n = 115	
Mittelwert	51,2	8,1	22,4	0,00634
Spanne	(0,3–447,7)	(0,4–55,9)	(0,3–447,7)	
Erhöht*	25 (65,8 %)	29 (37,7 %)	54 (47,0 %)	0,0055
Normwertig	13 (34,2%)	48 (62,3%)	61 (53,0%)	
Leukozyten	n = 39	n = 78	n = 117	
Mittelwert	8,23/nl	8,27/nl	8,26/nl	> 0,05
Erhöht*	6 (15,4 %)	14 (17,9 %)	20 (17,1 %)	> 0,05
Normwertig	32 (82,1%)	63 (80,8%)	95 (81,2%)	
Erniedrigt	1 (2,6%)	1 (1,3%)	2 (1,7%)	

Klinische Infektionszeichen°			
insgesamt	15 (38,4 %)	1 (1,3 %)	16 (13,6 %)
Wundheilungsstörung	12 (30,8 %)	1 (1,3 %)	13 (11,0 %)
Fistelgang	2 (5,1 %)	0	2 (1,7 %)
Sekretion	7 (17,9 %)	0	7 (5,9 %)
Fieber	3 (7,7 %)	0	3 (2,5 %)
Intraoperative Infektionszeichen°			
insgesamt	15 (38,4 %)	1 (1,3 %)	16 (13,6 %)
Wundsekretion	9 (23,1 %)	0	9 (7,6 %)
Fistel	2 (5,1 %)	0	2 (1,7 %)
Fasziendehiszenz/-lücke	8 (20,5 %)	1 (1,3 %)	9 (7,6 %)
Nekrose	3 (7,7 %)	0	3 (2,5 %)

Radiologische Infektionszeichen[°]				
insgesamt	17 (43,6 %)	39 (49,4 %)	56 (47,5 %)	
Lockerung	15 (38,5 %)	30 (38,0 %)	45 (38,1 %)	> 0,05
Dislokation	4 (5,1 %)	13 (16,5 %)	17 (15,3 %)	> 0,05
Spondylodiszitis	1 (2,6 %)	0	1 (0,8 %)	
Bruch, Diskonnektion	2 (5,1 %)	5 (6,3 %)	7 (5,9 %)	> 0,05
Anmerkungen:				
* Gemäß des an der Charité – Universitätsmedizin Berlin geltenden Referenzbereiches				
° „insgesamt“ bezeichnet das Auftreten mindestens eines der Infektionszeichen jeder Kategorie; die Summe der jeweiligen Ausprägung kann diesen Wert überschreiten, da Patienten mehrere Zeichen einer Kategorie gleichzeitig aufweisen können				

3.7 Mikrobiologische Untersuchungen bei implantatassoziierten Infektionen

Insgesamt konnte bei 34 von 35 Patienten, die anhand der eingangs erwähnten Kriterien mit einer implantatassoziierten Infektion diagnostiziert wurden, ein Erreger in mindestens einer der angewandten mikrobiologischen Untersuchungsmethoden nachgewiesen werden. Bei 23 Patienten erfolgte ein positiver Erregernachweis sowohl durch die Untersuchung der Gewebeprobe als auch durch die Sonikation von explantierten Implantaten. Lediglich in einem Fall zeigte sich nur die Gewebeprobe positiv, während die Sonikation ein negatives Ergebnis lieferte. Hingegen fiel in zehn Fällen die Sonikation positiv aus, während in der Kultur der Gewebeprobe kein positiver Erregernachweis gelang. In vier dieser zehn Fälle erhielten die Patienten eine laufende Antibiose oder eine Antibiose innerhalb der letzten 30 Tage. Nur bei einem Patienten wurde eine implantatassoziierte Infektion ohne Erregernachweis in einer mikrobiologischen Untersuchung diagnostiziert; sowohl Gewebeprobe als auch Sonikation fielen also negativ aus (siehe Abbildung 15).

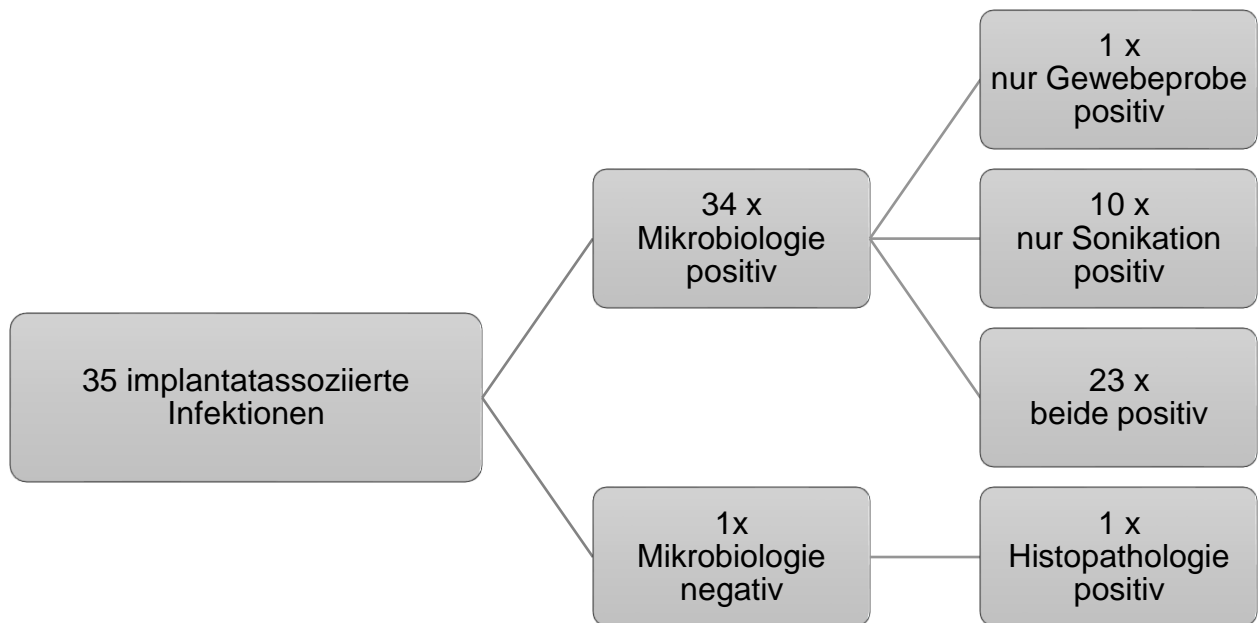


Abbildung 14: Übersicht der mikrobiologischen Ergebnisse bei implantatassoziierten Infektionen

Insgesamt fiel die Sonikation in 33 von 35 Fällen einer implantatassoziierten Infektion positiv aus, was einer Sensitivität von 94,3 % (95 % KI 85,7 – 100 %) entspricht. Bei einem Patienten wurde eine signifikante Menge eines typischen Sonikations-Wasserbad-Keimes festgestellt, was als falsch-positive Messung bewertet wurde. Die Spezifität beträgt daraus folgend für die Sonikation 98,8 % (95 %KI 96,4 – 100 %). Für die Gewebeprobe wurde bei 24 von 35 positiven Ergebnissen eine Sensitivität von 68,6 % (95 %KI 51,4 – 82,9 %) und eine Spezifität von 96,4 % (95 % KI 91,6 – 100 %) bei drei falsch-positiven Ergebnissen ermittelt (siehe Abbildung 16). Daraus ergibt sich ein signifikant besseres Ergebnis für die Sonikation in Hinblick auf die Sensitivität bei implantatassoziierten Infektionen an der Wirbelsäule ($p = 0,004$).

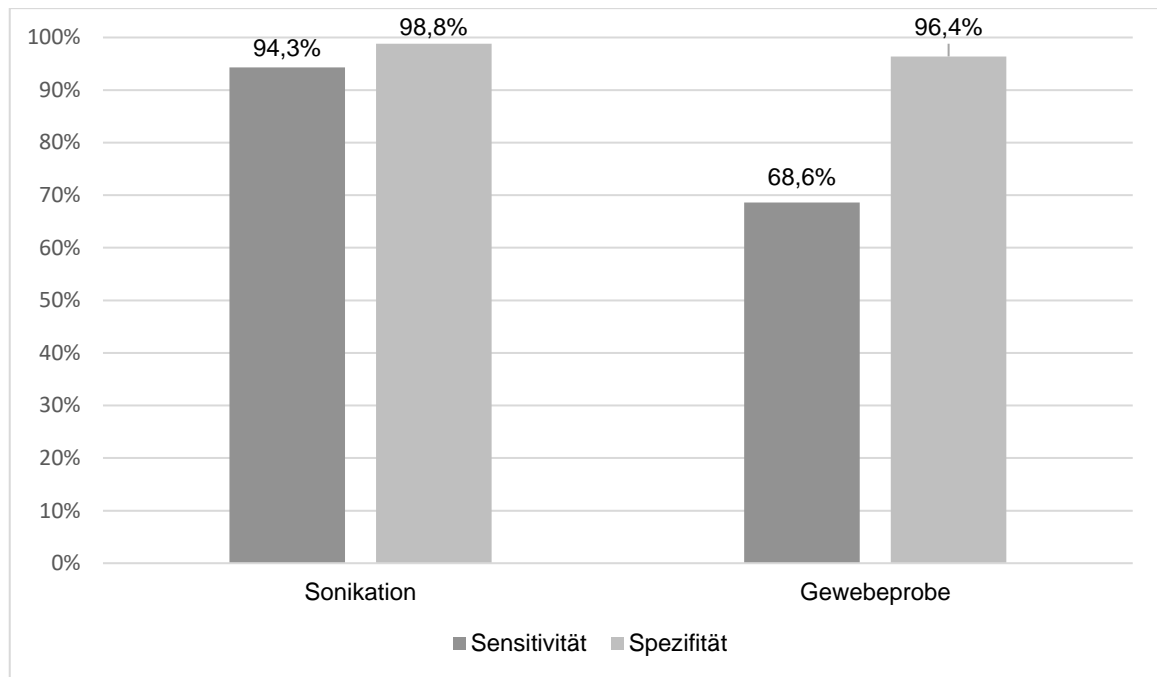


Abbildung 15: Sensitivität und Spezifität von Sonikation und Gewebeprobe bei implantatassoziierten Infektionen im Vergleich

3.8 Erregerspektrum

Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger bei implantatassoziierten Infektionen waren sowohl bei der Sonikation als auch bei der Untersuchung der Gewebeprobe Koagulase-negative Staphylokokken (KNS), darunter insbesondere *Staphylococcus epidermidis*, gefolgt von *Propionibacterium acnes*.

Koagulase-negative Staphylokokken wurden durch die Sonikation bei 17 Patienten (48,6 %) festgestellt. Davon handelte es sich in 13 Fällen um *S. epidermidis* (37,1 %). *Propionibacterium acnes* konnte bei zehn Patienten (28,6 %) mittels Sonikation nachgewiesen werden. Bei vier Patienten (11,4 %) zeigten sich gramnegative Bakterien (GNB) im Sonikat. In jeweils drei Fällen (8,6 %) konnten erfolgreich weitere Anaerobier oder Enterokokken im Anschluss an die Sonikation angezüchtet werden. Andere Erreger zeigten sich bei weiteren drei Patienten (8,6 %). *Staphylococcus aureus* fand sich bei zwei Patienten (5,7 %). Dabei handelte es sich in einem Fall um einen Methicillin-resistenten *S. aureus* (MRSA)-Stamm (siehe Abbildung 17).

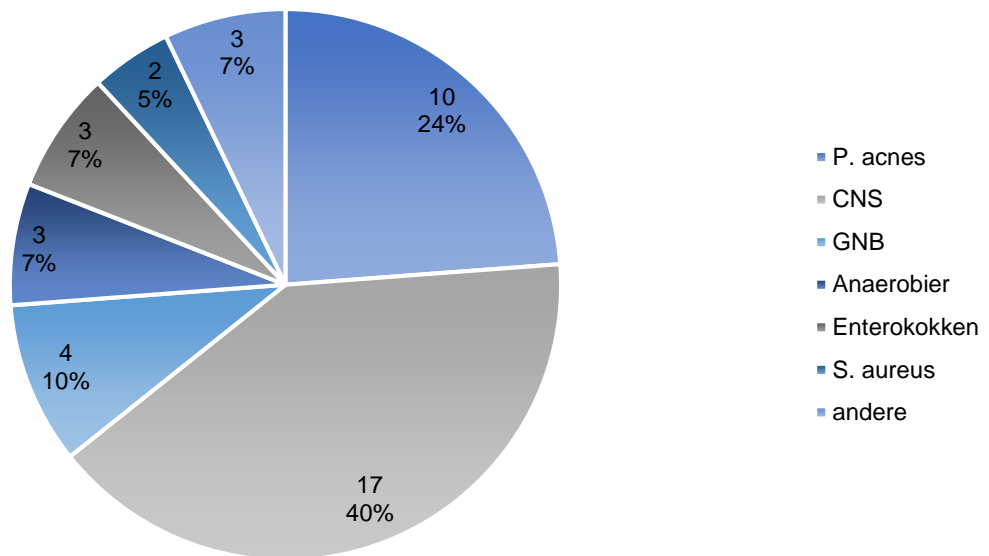


Abbildung 16: Übersicht über die nachgewiesenen Erreger im Sonikat

Bei der Anzucht von Erregern aus der entnommenen Gewebeprobe zeigten sich bei zehn Patienten (28,6 %) KNS, davon in sieben Fällen *S. epidermidis* (20 %), bei sieben Patienten *P. acnes* (20 %) und bei fünf Patienten (14,3 %) gramnegative Bakterien. Außerdem konnten bei zwei Patienten (5,7 %) weitere Anaerobier nachgewiesen werden. Andere Erreger wie Streptokokken, Enterokokken, oder Candidae fanden sich bei drei Patienten und machten 8,6 % der Infektionen aus. *S. aureus* konnte in keiner der Gewebeproben nachgewiesen werden (siehe Abbildung 18).

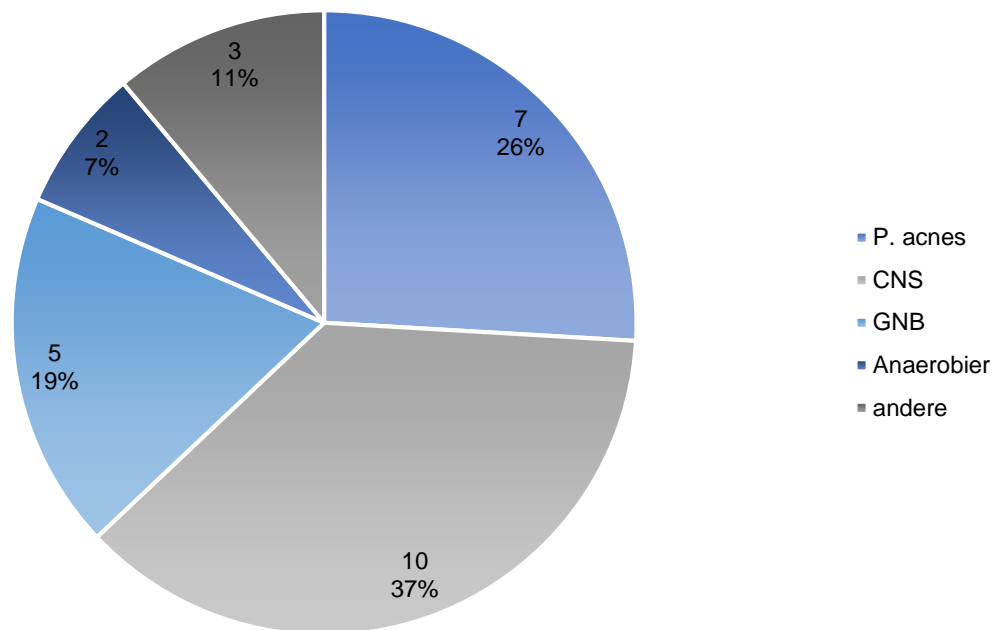


Abbildung 17: Übersicht über die nachgewiesenen Erreger in der Gewebeprobe

Der Nachweis desselben Erregers sowohl durch die Sonikation als auch durch Anzucht aus der Gewebeprobe gelang bei zehn Patienten (28,6 %) für KNS, davon in sieben Fällen (20 %) *S. epidermidis*, bei sieben Patienten (20 %) für *P. acnes*, bei vier Patienten (11,4 %) für GNB, bei zwei Patienten (5,7 %) für Anaerobier und bei drei Patienten (8,6 %) für andere Erreger. Eine Auflistung der nachgewiesenen Erreger im Einzelfall einer implantatassoziierten Infektion findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Einzelübersicht über den Erregernachweis in den mikrobiologischen Untersuchungen

Fall	Nur Gewebeprobe positiv	Konkordanter Erregernachweis	Mur Sonikation positiv
1	Enterobacter cloacae komplex	-	-
2	Streptococcus parasanguinis	-	S. aureus, Finegoldia magna
3	Bacillus firmus	E. coli	-
4	P. acnes	S. schleiferi	-
5	E. coli	S. epidermidis, Peptoniphilus asaccharolyticus	Finegoldia magna
6	-	P. acnes	-
7	-	P. acnes	-
8	-	P. acnes	-
9	-	P. acnes	-
10	-	P. acnes	-
11	-	P. acnes	-
12	-	P. acnes	-
13	-	S epidermidis	-
14	-	S. epidermidis	-
15	-	S. epidermidis	-
16	-	S. epidermidis	-
17	-	S. epidermidis	-
18	-	S. warneri	-
19	-	Enterobacter cloacae komplex	-
20	-	E. coli	-
21	-	Enterococcus faecalis	-
22	-	S. haemolyticus, S. capitis	-
23	-	S. epidermidis	Enterococcus faecalis

24	-	Pseudomonas aeruginosa, Candida albicans, Candida krusei	MRSA, Enterococcus faecalis
25	-	-	P. acnes
26	-	-	P. acnes
27	-	-	S. epidermidis
28	-	-	S. epidermidis
29	-	-	S. epidermidis
30	-	-	S. epidermidis
31	-	-	S. epidermidis
32	-	-	S. epidermidis
33	-	-	S. lugdunensis
34	-	-	Streptococcus parasanguinis
35	-	-	-

Bei den in dieser Arbeit am häufigsten nachgewiesenen Erregern einer implantatassoziierten Infektion an der Wirbelsäule handelt es sich somit um Bakterien, die Bestandteil der physiologischen Hautflora des Menschen sind.

4. Diskussion

Diese Arbeit gibt einen systematischen Überblick über verschiedene diagnostische Tools zur Erkennung einer implantatassoziierten Infektion an der Wirbelsäule. Dabei wurden verschiedene Parameter wie die Klinik der Patienten, laborchemische Entzündungsmarker und intraoperativ gewonnene Proben auf deren Validität und Aussagekraft für die Erkennung einer implantatassoziierten Infektion der Wirbelsäule untersucht. Daraus ergeben sich wichtige Rückschlüsse für den klinischen Alltag, in dem implantatassoziierte Infektionen an der Wirbelsäule prä- und intraoperativ nicht immer sicher diagnostiziert werden können. Diese Arbeit gibt zudem eine Hilfestellung bei der Bewertung intraoperativ gewonnener Proben bzw. des entnommenen Fremdmaterials und der Unterscheidung zwischen tatsächlicher Infektion und Kontamination.

4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse und Vergleich mit anderen Studien

Von den 118 in dieser Studie untersuchten Patienten waren 61 % Frauen und 39 % Männer. Das mittlere Alter lag bei 62 Jahren. Die meisten Revisionsoperationen fanden über mehrere Wirbelsäulensegmente und abschnittsübergreifend statt. Die häufigsten Diagnosen, die zur Revisionsoperation führten, waren implantatassoziierte Komplikationen und Degenerationen der Anschlusssegmente. Die vom Patienten geäußerten Beschwerden waren überwiegend Rückenschmerzen. Bei 33,1 % der Patienten, die eine Revisionsoperation erhielten, wurde eine Infektion diagnostiziert. Davon betrafen knapp 90 % die Implantate, die anderen waren reine Wundinfektionen. Die meisten davon traten innerhalb eines Jahres nach der letzten stattgefundenen instrumentierten Wirbelsäulenoperation auf und waren somit mit der letzten Operation assoziiert.

Der positive Nachweis eines Erregers bei implantatassoziierten Infektionen gelang in 34 von 35 Fällen (97,1 %). Dabei zeigte sich eine signifikant höhere Sensitivität der Sonikation gegenüber der Kultur einer periimplantär entnommenen Gewebeprobe (94,3 % vs. 68,6 %). Die Spezifität beider Methoden war vergleichbar hoch (98,7 % vs. 96,2 %). Die am häufigsten nachgewiesenen Erreger waren Koagulase-negative Staphylokokken und *Propionibacterium acnes*. Zudem konnten weitere Anaerobier,

Streptokokken, gramnegative Bakterien, Staphylococcus aureus und andere Mikroorganismen identifiziert werden. Andere Anzeichen einer Infektion wie Laborparameter, intraoperative Aspekte, klinische oder radiologische Befunde zeigten keine ausreichende Sensitivität, um als alleiniges Kriterium für die Diagnose einer Infektion an der Wirbelsäule genutzt werden zu können.

Als einziger Risikofaktor für das Auftreten einer Infektion an der Wirbelsäule konnte in dieser Studie eine primäre Operation über mehr als fünf Segmente nachgewiesen werden. Patientenabhängige Risikofaktoren konnten hingegen nicht ermittelt werden. Zudem zeigte sich, dass bei Revisionseingriffen innerhalb eines Jahres signifikant häufiger der Nachweis einer Infektion als einer rein aseptischen Ursache gelang.

4.1.1 Inzidenz von Infektionen an der Wirbelsäule

Insgesamt wurden 39 Infektionen diagnostiziert. Das heißt, dass etwa 33 % der Studienteilnehmer von einer Infektion betroffen waren. Davon traten 24 Infektionen innerhalb eines Jahres nach dem letzten Eingriff im selben Operationsgebiet auf und können anhand der genannten Kriterien somit den SSIs zugeordnet werden. Sie machten etwa 20 % der Studienpopulation aus, was somit im oberen Bereich dessen liegt, was andere Studien wie von Kasliwal et al. 2013 zeigten.²² Dort wird eine Inzidenz von SSIs an der Wirbelsäule in einem Bereich von 2 bis 20 % genannt. Diese Spanne zeigt, dass andere Studien wie z. B. Pereira et al. 2016 mit einer Inzidenz von 7,3 % oder Saeedinia et al. 2015 mit einer Inzidenz von 2,7 % eine niedrigere Inzidenz aufweisen.^{23,25} Anhand dieser Zahlen wird deutlich, dass das Auftreten von SSIs an der Wirbelsäule in der Literatur einer großen Varianz unterliegt, was eventuell auch darauf zurückzuführen ist, dass keine einheitlichen Standards und Kriterien zur Diagnostik einer SSI an der Wirbelsäule existieren.

Betrachtet man nur die implantatassoziierten Infektionen, so wurde diese, unabhängig vom Zeitraum zur letzten Wirbelsäulenoperation, bei 35 Patienten diagnostiziert, was etwa 30 % der Studienpopulation entspricht. In der ähnlich angelegten Studie von Sampedro et al. 2010 wurde ein Referenzwert von ca. 20 % angegeben.²⁶ Hier zeigt sich eine Diskrepanz beider Studien bei einer ähnlichen Fallzahl (112 vs. 118). Eine mögliche Erklärung hierfür könnte in einem unterschiedlichen Patientenkollektiv oder der

Verbesserung der mikrobiologischen Nachweisverfahren liegen. Die implantatassoziierten Infektionen stellten somit die am häufigsten vorzufindenden Infektionen an der Wirbelsäule in dieser Studie dar. Dies deckt sich mit den Ergebnissen von Lee et al. 2015, die nach einer posterioren lumbalen intervertebralen Fusion (PLIF) ebenfalls die implantatassoziierte Infektion als häufigste postoperative Infektion beobachteten.³⁶

Insgesamt fällt jedoch auf, dass die Anzahl der Infektionen, sowohl der SSIs als auch der implantatassoziierten Infektionen, in dieser Studie etwas höher ausfiel als in anderen Studien.

4.1.2 Risikofaktoren und Zeitpunkt des Revisionseingriffes

Zahlreiche Studien konnten unterschiedliche Risikofaktoren für das Auftreten von Infektionen an der Wirbelsäule identifizieren. In dieser Studie konnte lediglich ein operationsbedingter Risikofaktor im Sinne einer Anzahl von mehr als fünf zuvor operierten Wirbelsäulensegmenten ermittelt werden. Eine Risikoerhöhung in Abhängigkeit von der Anzahl der operierten Segmente wurde auch in anderen Studien beobachtet. Pereira et al. 2016 ermittelten eine Risikoerhöhung bei einer Operation von mehr als drei Segmenten.²³ Abdul-Jabbar et al. 2012 wiederum konnten eine Risikoerhöhung erst bei Operationen von mehr als sieben Segmenten beobachten.²⁴ Die Ergebnisse dieser aktuellen Studie liegen somit zwischen den Ergebnissen dieser beiden Studien und bestätigen zumindest, dass eine Risikoerhöhung bei mehrsegmentalen Eingriffen besteht.

Außerdem konnte in dieser Studie eine signifikante Häufung von Infektionen im Rahmen einer Revisionsoperation innerhalb des ersten Jahres nach der letzten Operation beobachtet werden. Da sich die meisten Studien ausschließlich mit SSIs auseinandersetzen, die per Definition innerhalb eines Jahres nach der letzten OP auftreten, sind Vergleichswerte schwer zu ermitteln. Kurtz et al. 2012 beschrieben jedoch ebenfalls eine Verbindung zwischen dem zeitlichen Abstand zur Indexoperation und dem Auftreten einer Infektion an der Wirbelsäule.²¹ Andere operationsabhängige Risikofaktoren wurden in der aktuellen Studie nicht untersucht, da nicht bei allen Patienten die vollständige Dokumentation (OP-Dauer, Zugang etc.) der primären OP als

Grundlage zur Auswertung vorhanden war. Jedoch zeigen andere Studien, dass z. B. der posteriore Zugang oder die OP-Dauer einen Risikofaktor für das Auftreten einer Infektion darstellen.^{21,30,32,33}

Patientenabhängige Risikofaktoren wurden in dieser Studie nicht identifiziert. Ergebnisse anderer Studien wie die von Abdul-Jabbar et al. 2012, Pull ter Gunne and Cohen 2009 oder Gerometta et al. 2012 wiesen allerdings eine Risikoerhöhung durch Diabetes mellitus nach.^{20,24,31} Weitere identifizierte Risikofaktoren anderer Studien waren beispielsweise das Rauchen, ein erhöhter ASA-Score, Alkoholabusus oder Adipositas.^{25,29,31,33}

Diese Studie bestätigt zumindest teilweise das Vorhandensein operationsbedingter Risikofaktoren wie in anderen Arbeiten identifiziert werden konnten. Patientenabhängige Risikofaktoren konnten jedoch nicht nachgewiesen werden, obwohl zahlreiche andere Studien solche beschrieben. Eine Ursache dafür könnte die geringe zugrundeliegende Fallzahl von 118 Patienten sein. Ein weiterer Grund könnte darin liegen, dass durch die erweiterte mikrobiologische Diagnostik (Sonikation) zahlreiche „stumme“ Infektionen detektiert wurden, die in anderen Studien ggf. nicht erkannt und analysiert wurden.

4.1.3 Operationsindikationen und -charakteristika

Wie auch von Yadla et al. 2015 oder Tsai et al. 2016 beschrieben, war Implantatversagen die häufigste Diagnose, die zu einer Revisionsoperation an der Wirbelsäule führte.^{13,17} Die zweithäufigste Diagnose in dieser Studienpopulation war die Degeneration benachbarter Segmente (Anschlussdegeneration), welche bislang in anderen Studien nicht als Ursache für Revisionseingriffe erwähnt wurden, was jedoch auf die unterschiedliche Klassifizierung und Dokumentation in anderen Ländern zurückzuführen sein könnte. Eine weitere häufige Diagnose, die zur Revisionsoperation führte, waren Pseudarthrosen. Eine Häufung von Infektionen als Ursache der Pseudarthrosen konnte hier jedoch nicht beobachtet werden. Dies weicht von Ergebnissen von Shifflett et al. 2016 und Wang et al. 2017 ab, die einen Zusammenhang zwischen Pseudarthrosen und Infektionen nachweisen konnten.^{54,73}

Nur bei ca. der Hälfte aller Indikationen zur Revisionsoperation zeigte sich bereits klinisch der Verdacht auf eine Infektion. Die präoperative laborchemische Untersuchung zeigte zudem keine ausreichende Sensitivität und Spezifität um bereits vor dem Revisionseingriff die Diagnose einer Infektion sicher zu gewährleisten. Jedoch zeigte das CRP im Vergleich mit der Leukozytenzahl im Serum eine höhere Sensitivität und war in der septischen Gruppe signifikant höher als in der aseptischen Gruppe. Dies bestätigt die Ergebnisse von Dobran et al. 2017, die ebenfalls ein erhöhtes CRP als möglichen Hinweis auf eine postoperative Infektion an der Wirbelsäule ermittelten.⁷⁴ Insgesamt ergab diese Studie jedoch, dass ein großer Teil der nachträglich anhand der mikrobiologischen Untersuchung des intraoperativen gewonnenen Materials diagnostizierten Infektionen präoperativ keine Anzeichen einer Infektion aufwiesen.

Die meisten Operationen fanden im Gebiet der lumbalen Wirbelsäule, unter Berücksichtigung von Eingriffen, die abschnittsübergreifend durchgeführt wurden (z.B. lumbosakral, thorakolumbal), statt. Dies ist darauf zurückzuführen, dass auch die Indexoperationen meistens die lumbale Wirbelsäule betreffen, was durch Ergebnisse des *Bundesamtes für Statistik* bestätigt wird, das Eingriffe an der lumbalen Wirbelsäule als dritthäufigste Operation überhaupt in Deutschland angibt.²

Insgesamt bestätigen die in dieser Studie beobachteten Operationsindikationen und -charakteristika größtenteils den aktuellen Stand der Forschung.

4.1.4 Mikrobiologische Untersuchungen

Die Ergebnisse dieser Studie belegen, dass die mikrobiologische Untersuchung während der Operation entnommenen Materials in Form von Gewebeproben und explantierten Fremdmaterials ein zuverlässiges diagnostisches Tool zur Erkennung einer implantatassoziierten Infektion ist. Zudem wurde in dieser Arbeit deutlich, dass die Sonikation bessere Ergebnisse in Bezug auf Sensitivität als die Kultur einer Gewebeprobe liefert. Dies deckt sich mit Ergebnissen anderer Studien, deren Forschungsschwerpunkt auf den implantatassoziierten Infektionen im Bereich der Knie- und Hüftendoprothetik lag. So wiesen z. B. Janz et al. 2013 oder Renz et al. 2015 nach, dass die Sonikation bei periprothetischen Infektionen die höchste Sensitivität der mikrobiologischen Untersuchungen hat.^{41,43} Im Bereich implantatassoziierten Infektionen

an der Wirbelsäule liefert die Literatur nur wenige Ergebnisse zum Vergleich. Eine Studie von Sampedro et al. 2010, die ähnlich wie diese Studie angelegt war, bestätigt jedoch die Ergebnisse dieser Arbeit. Die Sensitivität und Spezifität der Sonikation wurden bei Sampedro et al. 2010 mit 91 % bzw. 97 % angegeben. Für die Gewebeprobe lagen diese Werte bei 71 % für die Sensitivität und 93 % für die Spezifität.²⁶ Diese Ergebnisse unterscheiden sich nur unwesentlich von den Resultaten dieser Studie, in der für die Sonikation Werte von 94 % für die Sensitivität und ebenfalls 97 % für die Spezifität ermittelt wurden. Auch bei der Gewebeprobe liegen die Ergebnisse mit ca. 69 % für die Sensitivität und 91 % für die Spezifität in einem ähnlichen Bereich.

Die Arbeit bestätigt also insgesamt die Ergebnisse anderer Studien und zeigt, dass die Sonikation ein geeignetes diagnostisches Verfahren für die Erkennung implantatassoziiertes Infektionen ist.

4.1.5 Erregerspektrum implantatassoziiertes Infektionen

Die am häufigsten ermittelten Erreger implantatassoziiertes Infektionen in dieser Studie waren Koagulase-negative Staphylokokken (KNS) und *Propionibacterium acnes*. Bei den KNS war *Staphylococcus epidermidis* besonders oft nachzuweisen. Dieses Ergebnis deckt sich mit den Resultaten von Sampedro et al. 2010, die ebenfalls KNS und *P. acnes* als die am häufigsten auftretenden Erreger implantatassoziiertes Infektionen an der Wirbelsäule nachwies.²⁶ Dort waren jedoch *P. acnes* häufiger anzutreffen als KNS, was in dieser Studie nicht der Fall war. Auch die Ergebnisse anderer Studien wie von Shifflett et al. 2016 oder Parchi et al. 2015 decken sich mit dem hier angegebenen Erregerspektrum.^{54,55}

Insgesamt bestätigen die mikrobiologischen Befunde dieser Studie die Ergebnisse anderer wissenschaftlicher Arbeiten in Bezug auf das Erregerspektrum bei Infektionen an der Wirbelsäule.

4.2 Neue Erkenntnisse und deren Bedeutung für die Diagnostik und Therapie von SSIs an der Wirbelsäule

Diese Arbeit liefert umfangreiche Ergebnisse zu Operationsindikationen und -charakteristika bei Revisionsoperationen an der Wirbelsäule und den diagnostischen Möglichkeiten zur Erkennung von implantatassoziierten Infektionen. Dabei ergaben die Ergebnisse dieser Studie, dass präoperativ die Diagnosestellung einer Infektion anhand verschiedener Aspekte häufig nicht ausreichend sicher möglich ist. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Sonikation explantierter Implantate im Rahmen der mikrobiologischen Untersuchung die zuverlässigsten Ergebnisse liefert und eine implantatassoziierte Infektion unter Beachtung bestimmter Kriterien bei der Interpretation der Resultate mit hoher Sensitivität diagnostiziert werden kann. Daraus ergibt sich für den klinischen Alltag, dass möglichst viele Aspekte und Infektionszeichen betrachtet werden sollten, um präoperativ den Verdacht einer Infektion zu erhärten und beim Beschluss zur Revisionsoperation mit Materialausbau stets ein Einschicken dieses zur Sonikation ins Labor stattfinden sollte um eine eventuelle implantatassoziierte Infektion sicher diagnostizieren und anschließend schnell und adäquat behandeln zu können.

Außerdem bestätigte die Studie, dass die die am häufigsten auftretenden Erreger einer Infektion des verbauten Implantats physiologischer Bestandteil der Hautflora sind. Daraus ergibt sich, dass ein besonderes Augenmerk daraufgelegt werden sollte, eine Kontamination des Operationsgebietes mit diesen Keimen zu verhindern, indem sowohl intra- als auch postoperativ die höchsten hygienischen Standards eingehalten werden.

4.3 Stärken und Schwächen der Arbeit

Die Stärken dieser Studie liegen vor allem in den etablierten Untersuchungsmethoden des gewonnenen Materials. Durch die langjährige Erfahrung bei den angewandten Untersuchungen sind die ermittelten Ergebnisse als zuverlässig einzuschätzen. Zudem ist durch die enge Kooperation der Abteilung für Wirbelsäulen Chirurgie und die Infektiologen des CMSC eine hohe Expertise bei der Beurteilung der Patienten und deren klinischer und mikrobiologischer Ergebnisse gegeben. Eine weitere Stärke der Studie liegt in der Vielfältigkeit (patienteneigene Risikofaktoren, externe Risikofaktoren,

Implantat- und Operationscharakteristika, verschiedene Untersuchungsmethoden zum Erkennen einer Infektion etc.) der erhobenen Daten.

Diese Studie hat jedoch auch einige Schwächen. Zum einen sind die Datensätze einiger Patienten nicht vollständig, z.B. da bei Notfalloperationen nicht stets ein aktuelles präoperatives Labor vorlag oder da bei Patienten, die ex domo voroperiert wurden, nicht immer die exakte Anzahl der Voroperationen oder alle Details über die durchgeführten Indexeingriffe ersichtlich waren. Diese wurden jedoch teilweise mit in die Studie eingeschlossen um eine höhere Fallzahl zu generieren, jedoch können sich daraus Verzerrungen bei der statistischen Analyse ergeben haben. Zum anderen war ein einheitliches Vorgehen zum Gewinnen von mikrobiologisch zu untersuchendem Material nicht immer gewährleistet, da z.B. nicht bei jedem Patienten das Gewinnen von drei oder mehr aussagekräftigen Gewebeproben aus dem Implantatlager möglich war. Da nur Patienten mit eingeschicktem Sonikat und Gewebeprobe untersucht wurden, wurden zudem nicht alle Patienten mit einer Revisionsoperation in die Studie eingeschlossen. Dadurch kann der tatsächliche Anteil von Infektionen bei Revisionsoperationen an der Wirbelsäule von den hier ermittelten Ergebnissen abweichen. Außerdem wären weitere Untersuchungen mit einer größeren Fallzahl hilfreich, um die Ergebnisse dieser Studie zu validieren.

Bei der Untersuchung mittels Sonikation des ausgebauten Materials wurden die Ergebnisse zur Erregermenge kategorial in ‚kein Wachstum‘, ‚nach Anreicherung‘, ‚< 50 KBE‘ und ‚> 50 KBE‘ eingeteilt, was die Unterscheidung zwischen Kontamination und relevanter Keimbesiedlung der Implantate erschwert.

4.4 Schlussfolgerungen

Infektionen sind eine häufige Ursache für die Notwendigkeit einer Revisionsoperation an der Wirbelsäule. Eine eindeutige Diagnose ist im Falle einer implantatassoziierten Infektion anhand radiologischer, klinischer, labormedizinischer oder intraoperativer Befunde schwierig und nicht immer zweifelsfrei möglich, während Wundinfektionen häufig schon durch die äußere Betrachtung der Wunde oder während einer Revisionsoperation erkannt werden können. Daher ist eine mikrobiologische Untersuchung der zuvor verbauten Implantate und des intraoperativ gewonnenen

Gewebes für eine sichere Diagnosestellung und in der Folge für die schnelle Einleitung einer adäquaten Therapie, insbesondere einer erregergerechten Antibiose, von großer Bedeutung. Dabei scheint die Sonikation ein besonders geeignetes Verfahren zu sein und liefert insbesondere eine höhere Sensitivität als die mikrobiologische Untersuchung einer Gewebeprobe. Eine zusätzliche mikrobiologische und bestenfalls auch histopathologische Untersuchung von intraoperativem Gewebe macht dennoch Sinn, da so die Sensitivität weiter erhöht werden kann.

Bei der Interpretation der Ergebnisse gilt jedoch, mögliche Einflussfaktoren zu berücksichtigen, da die verwendeten Grenzwerte für eine positive Probe in dieser Studie unter anderem von bestehender oder stattgefundener Antibiose und dem gleichzeitigen Erregernachweis in einer anderen Untersuchungsmethode abhängig sind. Die bei der Sonikation verwendeten Grenzwerte in Bezug auf die als signifikant geltende Erregermenge bietet die Möglichkeit zur weiteren Erforschung, um zwischen tatsächlicher Infektion und Kontamination des Probenmaterials zu unterscheiden und Sensitivität und Spezifität dieser Methode weiter zu optimieren bzw. die Interpretation unabhängiger von anderen Faktoren zu machen und dadurch zu erleichtern. Eine sichere Diagnosestellung einer implantatassoziierten Infektion anhand einzelner Kriterien ist nach wie vor schwierig und im Falle von Low-Grade-Infektionen nicht immer eindeutig bzw. möglich. Daher sollte immer die Zusammenschau aller erwähnten Parameter und Kriterien erfolgen, da dies in den meisten Fällen eine sichere Diagnose zulässt.

Obgleich diese Studie keine signifikanten patientenabhängigen Risikofaktoren für eine Infektion ermitteln konnte, ist unter Berücksichtigung anderer Studien davon auszugehen, dass solche (wie z.B. bestimmte Vorerkrankungen, Raucherstatus, Alter u. a.) das Risiko für die Entwicklung einer Infektion erhöhen. Wie beschrieben stellen zudem die Umstände des operativen Eingriffes wie die Anzahl der operierten Segmente oder, wie in anderen Studien gezeigt, der Zugang und die OP-Dauer Risikofaktoren für eine Infektion dar.

Da die am häufigsten auftretenden Erreger einer Infektion natürlicher Bestandteil der Hautflora sind, kommt der Prävention einer Infektion besondere Bedeutung zu. Durch weitere Optimierung der sterilen Arbeitsweise während der Operation und im postoperativen stationären Verlauf könnte sich die Anzahl von Infektionen an der Wirbelsäule reduzieren lassen.

4.5 Ausblick und Bedeutung für die Praxis

Sollten sich diese Ergebnisse in nachfolgenden Studien bestätigen, wäre die Anzahl an implantatassoziierten Infektionen, die bei Revisionseingriffen an der Wirbelsäule vorliegen, höher als bisher angenommen. In diesem Falle ist die Erkennung einer solchen und insbesondere der Nachweis des zugrundeliegenden Erregers von erheblicher Bedeutung um eine erregerspezifische antibiotische Therapie einleiten zu können. Daher sollte überlegt werden, Gewebeproben und die Sonikation entnommener Implantate standardmäßig bei Revisionsoperationen der Wirbelsäule zu nutzen, da andere Anzeichen einer Infektion wie die klinische Präsentation der Patienten oder klassische Laborparameter einer Entzündung häufig keine sichere Diagnose zulassen. Eine besondere Herausforderung bei der Interpretation dieser diagnostischen Tools liegt in der Differenzierung zwischen tatsächlicher Infektion und Kontamination. Deshalb sollte darauf geachtet werden, ausreichend Material für die mikrobiologische Untersuchung zu entnehmen (bei Gewebeproben mindestens drei Proben). Für die Sonikation gestaltet sich dies jedoch schwierig, da sämtliches entnommenes Fremdmaterial meist in eine gemeinsame Sonikationsbox gegeben und anschließend untersucht wird und einheitliche Grenzwerte für die Erregerlast als Definition einer Infektion aktuell nicht gegeben sind. Hier besteht Potenzial für weitere Forschungsversuche und klinisches Management um die Sonikation als diagnostisches Tool weiter zu verbessern und unabhängiger von anderen Untersuchungen zu machen. Für den klinischen Alltag und die operative Praxis bedeutet dies, das Risiko einer Kontamination zu minimieren, routinemäßig intraoperative Proben zu gewinnen und diese zukünftig eventuell differenzierter zu untersuchen bzw. zu bewerten (z. B. entnommenes Fremdmaterial getrennt zu untersuchen).

5. Literaturverzeichnis

1. Wieser L-M, Sauermann S, Weber F. How Many Cases of Spine Surgery Are Performed in Germany? Method of Counting the Number of Cases of Spine Surgery in Germany. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2016;77:389–94.
2. Statistisches Bundesamt (Destatis). Grunddaten der Krankenhäuser 2016 2017;(12).
3. Fingar KR, Stocks C, Weiss AJ, Steiner CA. Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) Statistical Briefs, Most Frequent Operating Room Procedures Performed in U.S. Hospitals, 2003–2012: Statistical Brief #186. Agency for Healthcare Research and Quality (US). Rockville (MD), 2006.
4. Hadra BE. The classic, Wiring of the vertebrae as a means of immobilization in fracture and Potts' disease. Berthold E. Hadra. *Med Times and Register*, Vol22, May 23, 1891. *Clin Orthop Relat Res* 1975;(112):4–8.
5. Albee FH. Transplantation of a portion of the tibia into the spine for Pott's disease, A preliminary report 1911. *Clin Orthop Relat Res* 2007;460:14–6.
6. Hibbs RA. An operation for progressive spinal deformities, A preliminary report of three cases from the service of the orthopaedic hospital. 1911. *Clin Orthop Relat Res* 2007;460:17–20.
7. Malhotra D, Kalb S, Rodriguez-Martinez N, Hem DD, Perez-Orribo L, Crawford NR, Sonntag VK.. Instrumentation of the posterior thoracolumbar spine, From wires to pedicle screws. *Neurosurgery* 2014;10 Suppl 4:497-504; discussion 505.
8. King D. Internal fixation for lumbosacral fusion. *J Bone Joint Surg Am* 1948;30A:560–5.
9. Boucher HH. A method of spinal fusion. *J Bone Joint Surg Br* 1959;41-B:248–59.
10. Roy-Camille R, Saillant G, Mazel C. Internal fixation of the lumbar spine with pedicle screw plating. *Clin Orthop Relat Res* 1986;(203):7–17.
11. Dick W, Kluger P, Magerl F, Woersdörfer O, Zäch G. A new device for internal fixation of thoracolumbar and lumbar spine fractures, The 'fixateur interne'. *Paraplegia* 1985;23:225–32.
12. Kenny PJ. The treatment of fracture dislocation of the cervical spine by internal fixation. *Aust N Z J Surg* 1949;19:81–5.
13. Yadla S, Ghobrial GM, Campbell PG, Maltenfort MG, Harrop JS, Ratliff JK, Sharan AD. Identification of complications that have a significant effect on length of stay

after spine surgery and predictive value of 90-day readmission rate. *J Neurosurg Spine* 2015;23:807–11.

14. Sato S, Yagi M, Machida M, Yasuda A, Konomi T, Miyake A, Fujiyoshi K, Kaneko S, Takemitsu M, Machida M, Yato Y, Asazuma T. Reoperation rate and risk factors of elective spinal surgery for degenerative spondylolisthesis, Minimum 5-year follow-up. *Spine J* 2015;15:1536–44.

15. Scemama C, Magrino B, Gillet P, Guigui P. Risk of adjacent-segment disease requiring surgery after short lumbar fusion, Results of the French Spine Surgery Society Series. *J Neurosurg Spine* 2016;25:46–51.

16. Baranowska A, Baranowska J, Baranowski P. Analysis of Reasons for Failure of Surgery for Degenerative Disease of Lumbar Spine. *Ortop Traumatol Rehabil* 2016;18:117–29.

17. Tsai T-T, Lee S-H, Niu C-C, Lai P-L, Chen L-H, Chen W-J. Unplanned revision spinal surgery within a week: a retrospective analysis of surgical causes. *BMC Musculoskelet Disord* 2016;17:28.

18. McCormack RA, Hunter T, Ramos N, Michels R, Hutzler L, Bosco JA. An analysis of causes of readmission after spine surgery. *Spine* 2012;37:1260–6.

19. Alicia J. Mangram MD, Teresa C. Horan, MPH, CIC, Michele L. Pearson MD, Leah Christine Silver BS, William R. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999. *American Journal of Infection Control* 1999;(27):97–134.

20. Pull ter Gunne AF and Cohen DB. Incidence, prevalence, and analysis of risk factors for surgical site infection following adult spinal surgery. - PubMed - NCBI, 2009. (Accessed November 5, 2017, at <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19478664>).

21. Kurtz SM, Lau E, Ong KL, Carreon L, Watson H, Albert T, Glassman S. Infection risk for primary and revision instrumented lumbar spine fusion in the Medicare population. *J Neurosurg Spine* 2012;17:342–7.

22. Kasliwal MK, Tan LA, Traynelis VC. Infection with spinal instrumentation, Review of pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *Surg Neurol Int* 2013;4:S392-403.

23. Pereira BJA, Holanda CVM de, Ribeiro CAA, Holanda LF, Cabral CD, Carvalho LL, Oliveira JG de. Spinal surgery for degenerative lumbar spine disease, Predictors of outcome. *Clin Neurol Neurosurg* 2016;140:1–5.

24. Abdul-Jabbar A, Takemoto S, Weber MH, Hu SS, Mummaneni PV, Deviren V, Ames CP, Chou D, Weinstein PR, Burch S, Berven SH. Surgical site infection in spinal

surgery, Description of surgical and patient-based risk factors for postoperative infection using administrative claims data. *Spine* 2012;37:1340–5.

25. Saeedinia S, Nouri M, Azarhomayoun A, Hanif H, Mortazavi A, Bahramian P, Yarandi KK, Amirjamshidi A. The incidence and risk factors for surgical site infection after clean spinal operations: A prospective cohort study and review of the literature. *Surg Neurol Int* 2015;6:154.
26. Sampedro MF, Huddleston PM, Piper KE, Karau MJ, Dekutoski MB, Yaszemski MJ, Currier BL, Mandrekar JN, Osmon DR, McDowell A, Patrick S, Steckelberg JM, Patel R. A biofilm approach to detect bacteria on removed spinal implants. *Spine* 2010;35:1218–24.
27. Pull ter Gunne AF, Mohamed AS, Skolasky RL, van Laarhoven CJHM, Cohen DB. The presentation, incidence, etiology, and treatment of surgical site infections after spinal surgery. *Spine* 2010;35:1323–8.
28. Patel H, Khoury H, Girgenti D, Welner S, Yu H. Burden of Surgical Site Infections Associated with Select Spine Operations and Involvement of *Staphylococcus aureus*. *Surg Infect (Larchmt)* 2017;18:461–73.
29. Boody BS, Jenkins TJ, Hashmi SZ, Hsu WK, Patel AA, Savage JW. Surgical Site Infections in Spinal Surgery. *J Spinal Disord Tech* 2015;28:352–62.
30. Nota SPFT, Braun Y, Ring D, Schwab JH. Incidence of surgical site infection after spine surgery, What is the impact of the definition of infection? *Clin Orthop Relat Res* 2015;473:1612–9.
31. Gerometta A, Rodriguez Olaverri JC, Bitan F. Infections in spinal instrumentation. *Int Orthop* 2012;36:457–64.
32. Cooper K, Glenn CA, Martin M, Stoner J, Li J, Puckett T. Risk factors for surgical site infection after instrumented fixation in spine trauma. *J Clin Neurosci* 2016;23:123–7.
33. Tominaga H, Setoguchi T, Ishidou Y, Nagano S, Yamamoto T, Komiya S. Risk factors for surgical site infection and urinary tract infection after spine surgery. *Eur Spine J* 2016;25:3908–15.
34. Jackson KL2, Devine JG. The Effects of Obesity on Spine Surgery: A Systematic Review of the Literature. *Global Spine J* 2016;6:394–400.
35. Shimizu T, Fujibayashi S, Takemoto M, Otsuki B, Kimura H, Ota M, Kusuba A, Kim Y, Soeda T, Watanabe K, Sakamoto T, Uchikoshi A, Tsubouchi N, Matsuda S. A multi-center study of reoperations within 30 days of spine surgery. *Eur Spine J* 2016;25:828–35.

36. Lee JS, Ahn DK, Chang BK, Lee JI. Treatment of Surgical Site Infection in Posterior Lumbar Interbody Fusion. *Asian Spine J* 2015;9:841–8.
37. Bozic KJ, Kamath AF, Ong K, Lau E, Kurtz S, Chan V, Vail TP, Rubash H, Berry DJ. Comparative Epidemiology of Revision Arthroplasty, Failed THA Poses Greater Clinical and Economic Burdens Than Failed TKA. *Clin Orthop Relat Res* 2015;473:2131–8.
38. Reina N, Delaunay C, Chiron P, Ramdane N, Hamadouche M. Infection as a cause of primary total hip arthroplasty revision and its predictive factors. *Orthop Traumatol Surg Res* 2013;99:555–61.
39. Kamath AF, Ong KL, Lau E, Chan V, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ, Bozic KJ. Quantifying the Burden of Revision Total Joint Arthroplasty for Periprosthetic Infection. *J Arthroplasty* 2015;30:1492–7.
40. Renz N, Trampuz A. Periprothetische Infektionen aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Orthopädie & Rheuma* 2015;(18):20–8.
41. Renz N, Cabric S, Janz V, Trampuz A. Sonikation in der Diagnostik periprothetischer Infektionen, Stellenwert und praktische Umsetzung [Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections : Significance and practical implementation]. *Orthopade* 2015;44:942–5.
42. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections, Update in diagnosis and treatment. *Swiss Med Wkly* 2005;135:243–51.
43. Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Matziolis G, Tohtz S, Perka C. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. *Int Orthop* 2013;37:931–6.
44. Wang TY, Back AG, Hompe E, Wall K, Gottfried ON. Impact of surgical site infection and surgical debridement on lumbar arthrodesis, A single-institution analysis of incidence and risk factors. *J Clin Neurosci* 2017;39:164–9.
45. Renz N, Muller M, Perka C, Trampuz A. Implantatassoziierte Infektion - Diagnostik [Implant-associated infections - Diagnostics]. *Chirurg* 2016;87:813–21.
46. Radcliff KE, Neusner AD, Millhouse PW, Harrop JD, Kepler CK, Rasouli MR, Albert TJ, Vaccaro AR. What is new in the diagnosis and prevention of spine surgical site infections. *Spine J* 2015;15:336–47.
47. Kraft CN, Krüger T, Westhoff J, Lüring C, Weber O, Wirtz DC, Pennekamp PH. CRP and leukocyte-count after lumbar spine surgery, Fusion vs. nucleotomy. *Acta Orthop* 2011;82:489–93.

48. Piper KE, Fernandez-Sampedro M, Steckelberg KE, Mandrekar JN, Karau MJ, Steckelberg JM, Berbari EF, Osmon DR, Hanssen AD, Lewallen DG, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Huddleston PM, Dekutoski MB, Yaszemski M, Currier B, Patel R.. C-reactive protein, erythrocyte sedimentation rate and orthopedic implant infection. *PLoS ONE* 2010;5:e9358.
49. Choi MK, Kim SB, Kim KD, Ament JD. Sequential Changes of Plasma C-Reactive Protein, Erythrocyte Sedimentation Rate and White Blood Cell Count in Spine Surgery, Comparison between Lumbar Open Discectomy and Posterior Lumbar Interbody Fusion. *J Korean Neurosurg Soc* 2014;56:218–23.
50. Saleh A, George J, Faour M, Klika AK, Higuera CA. Serum biomarkers in periprosthetic joint infections. *Bone Joint Res* 2018;7:85–93.
51. Dapunt U, Bürkle C, Günther F, Pepke W, Hemmer S, Akbar M. Surgical site infections following instrumented stabilization of the spine. *Ther Clin Risk Manag* 2017;13:1239–45.
52. Portillo ME, Corvec S, Borens O, Trampuz A. *Propionibacterium acnes*, An underestimated pathogen in implant-associated infections. *Biomed Res Int* 2013;2013:804391.
53. Abdul-Jabbar A, Berven SH, Hu SS, Chou D, Mummaneni PV, Takemoto S, Ames C, Deviren V, Tay B, Weinstein P, Burch S, Liu C. Surgical site infections in spine surgery, Identification of microbiologic and surgical characteristics in 239 cases. *Spine* 2013;38:E1425-31.
54. Shifflett GD, Bjerke-Kroll BT, Nwachukwu BU, Kueper J, Burket J, Sama AA, Girardi FP, Cammisa FP, Hughes AP. Microbiologic profile of infections in presumed aseptic revision spine surgery. *Eur Spine J* 2016;25:3902–7.
55. Parchi PD, Evangelisti G, Andreani L, Girardi F, Darren L, Sama A, Lisanti M. Postoperative Spine Infections. *Orthop Rev (Pavia)* 2015;7:5900.
56. Pawar AY, Biswas SK. Postoperative Spine Infections. *Asian Spine J* 2016;10:176–83.
57. Morawietz L, Gehrke T, Classen RA, Barden B, Otto M, Hansen T, Aigner T, Stiehl P, Neidel J, Schröder JH, Frommelt L, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader ChP, Kirschner S, Lintner F, Rüter W, Skwara A, Bos I, Kriegsmann J, Krenn V. Vorschlag für eine Konsensus-Klassifikation der periprothetischen Membran gelockerter Hüft- und Knieendoprothesen [Proposal for the classification of the

periprosthetic membrane from loosened hip and knee endoprostheses]. *Pathologie* 2004;25:375–84.

- 58.** Morawietz L, Classen R-A, Schröder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara A, Neidel J, Gehrke T, Frommelt L, Hansen T, Otto M, Barden B, Aigner T, Stiehl P, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader CP, Kirschner S, Lintner F, Rüter W, Bos I, Hendrich C, Kriegsmann J, Krenn V. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J Clin Pathol* 2006;59:591–7.
- 59.** Suerbaum S, Burchard G-D, Kaufmann SHE, Schulz TF. *Medizinische Mikrobiologie und Infektiologie*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2016. ISBN: 978-3-662-48677-1.
- 60.** Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, Mandrekar JN, Patel R. Optimal Periprosthetic Tissue Specimen Number for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *J Clin Microbiol* 2017;55:234–43.
- 61.** Rak M, Kavčič M, Trebše R, ČóR A. Detection of bacteria with molecular methods in prosthetic joint infection, Sonication fluid better than periprosthetic tissue. *Acta Orthop* 2016;87:339–45.
- 62.** Trampuz A, Zimmerli W. Diagnosis and treatment of implant-associated septic arthritis and osteomyelitis. *Curr Infect Dis Rep* 2008;10:394–403.
- 63.** Tande AJ, Patel R. Prosthetic joint infection. *Clin Microbiol Rev* 2014;27:302–45.
- 64.** Shaffer WO, Baisden JL, Fernand R, Matz PG. An evidence-based clinical guideline for antibiotic prophylaxis in spine surgery. *Spine J* 2013;13:1387–92.
- 65.** Gaviola ML, McMillian WD, Ames SE, Endicott JA, Alston WK. A Retrospective Study on the Protective Effects of Topical Vancomycin in Patients Undergoing Multilevel Spinal Fusion. *Pharmacotherapy* 2016;36:19–25.
- 66.** Haimoto S, Schär RT, Nishimura Y, Hara M, Wakabayashi T, Ginsberg HJ. Reduction in surgical site infection with suprafascial intrawound application of vancomycin powder in instrumented posterior spinal fusion, A retrospective case-control study. *J Neurosurg Spine* 2018:1–6.
- 67.** Zimmerli Werner, Trampuz Andrej, Ochsner Peter E. Review article, A scholar's work is never done. *Early Medieval Europe* 2003;12:399–407.
- 68.** Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, Rao N, Hanssen A, Wilson WR. Diagnosis and management of prosthetic joint infection, Clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2013;56:e1-e25.

- 69.** Kowalski TJ, Berbari EF, Huddleston PM, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Osmon DR. The management and outcome of spinal implant infections, Contemporary retrospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2007;44:913–20.
- 70.** Messina AF, Berman DM, Ghazarian SR, Patel R, Neustadt J, Hahn G, Sibinga EM.. The management and outcome of spinal implant-related infections in pediatric patients, A retrospective review. *Pediatr Infect Dis J* 2014;33:720–3.
- 71.** Ahmed R, Greenlee JDW, Traynelis VC. Preservation of spinal instrumentation after development of postoperative bacterial infections in patients undergoing spinal arthrodesis. *J Spinal Disord Tech* 2012;25:299–302.
- 72.** Centers for Disease Control and Prevention. Guideline for Prevention of Surgical Site Infection, 1999.
- 73.** Wang T, Wang H, Yang D-L, Jiang L-Q, Zhang L-J, Ding W-Y. Factors predicting surgical site infection after posterior lumbar surgery: A multicenter retrospective study. *Medicine (Baltimore)* 2017;96:e6042.
- 74.** Dobran M, Marini A, Gladi M, Nasi D, Colasanti R, Benigni R, Mancini F, Iacoangeli M, Scerrati M. Deep spinal infection in instrumented spinal surgery, Diagnostic factors and therapy. *G Chir* 2017;38:124–9.

6. Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Justus Christian Bürger, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema *Etablierung und Validierung von diagnostischen Standards bei implantatassoziierten Infektionen der Wirbelsäulen Chirurgie* selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Grafiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§ 156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Justus Bürger hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Publikation 1: Bürger J, Akgün D, Strube P, Putzier M, Pumberger M. Sonication of removed implants improves microbiological diagnosis of postoperative spinal infections. Eur Spine J 2019;28:768–74.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, statistische Auswertung, Anfertigung von Graphen und Tabellen, Verfassen des Artikels

Publikation 2: Akgün D, Bürger J, Pumberger M, Putzier M. C-reactive protein misdiagnoses delayed postoperative spinal implant infections in patients with low-virulent microorganisms. Eur Spine J 2019.

Beitrag im Einzelnen: Konzeptionierung der Studie, Datenerhebung, statistische Auswertung

Publikation 3: Pumberger M, Bürger J, Strube P, Akgün D, Putzier M. Unexpected positive cultures in presumed aseptic revision spine surgery using sonication. Bone Joint J 2019;101-B:621–4.

Beitrag im Einzelnen: Datenerhebung, statistische Auswertung

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

7. Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

8. Publikationsliste

2019

1. Bürger J, Akgün D, Strube P, Putzier M, Pumberger M. Sonication of removed implants improves microbiological diagnosis of postoperative spinal infections. *Eur Spine J* 2019;28:768–74.
2. Akgün D, Bürger J, Pumberger M, Putzier M. C-reactive protein misdiagnoses delayed postoperative spinal implant infections in patients with low-virulent microorganisms. *Eur Spine J* 2019.
3. Pumberger M, Bürger J, Strube P, Akgün D, Putzier M. Unexpected positive cultures in presumed aseptic revision spine surgery using sonication. *Bone Joint J* 2019;101-B:621–4.

9. Danksagung

Nach Fertigstellung dieser Arbeit ist es an der Zeit, den nachstehenden Personen, ohne die diese Arbeit in der Form nicht möglich gewesen wäre, meinen tiefsten Dank auszusprechen.

In allererster Linie möchte ich mich ganz herzlich bei Herrn Prof. Dr. Michael Putzier für das Überlassen dieses Themas und die Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit bedanken. Die zu jeder Zeit schnelle und umfangreiche Hilfe bei offenen Fragen und auftretenden Problemen, die teils kritischen, jedoch stets inhaltlich orientierten und sachlichen Diskussionsrunden zur Verbesserung dieser Arbeit sowie die Akribie bei der inhaltlichen und sprachlichen Kontrolle dieser Dissertation haben die Wertigkeit dieser Arbeit um ein Vielfaches erhöht und ging stets über die normalen Pflichten eines Doktorvaters hinaus. Ich konnte dabei sowohl fachlich als auch methodisch weit über diese Arbeit hinaus viel für meine weitere berufliche und wissenschaftliche Zukunft mitnehmen. Vielen Dank.

Mein außerordentlicher Dank gilt außerdem Herrn PD Dr. Matthias Pumberger, der mir nicht nur fachlich einen Zugang zu der Thematik eröffnete und bei Fragen stets ansprechbar und hilfsbereit war, sondern mit seiner Erfahrung bei der Erstellung wissenschaftlicher Arbeiten eine große Hilfe beim Anfertigen dieser Dissertation war. Die respektvolle, freundschaftliche Zusammenarbeit bereitete mir stets große Freude und führte mich mit großer Begeisterung an das wissenschaftliche Arbeiten im Rahmen medizinischer Tätigkeit heran.

Außerdem danken möchte ich Herrn Dr. Marc Schürings für das freundliche Überlassen eines Arbeitsplatzes und das stets offene Ohr und die Hilfsbereitschaft sowohl bei inhaltlichen als auch organisatorischen Problemen und Fragestellungen – auch außerhalb der Arbeitszeit und des beruflichen Umfeldes.

Des Weiteren möchte ich Dr. Nora Renz meinen Dank aussprechen, die mir bei Fragen bezüglich Infektiologie und methodischen Fragestellungen stets eine große Hilfe und freundliche Ansprechpartnerin war. Für die Mühen und Hilfestellungen bei der Erstellung dieser Arbeit und die Geschwindigkeit, mit der meine Fragen beantwortet wurden, bin ich sehr dankbar.

Ein besonderer Dank gilt zudem Dr. med. Doruk Akgün, der mir sowohl bei der Erstellung dieser Arbeit als auch bei der Anfertigung anderer wissenschaftlicher Arbeiten nicht nur eine große Unterstützung und Hilfe, sondern auch ein Vorbild und stets ein guter Freund und Kollege war.

Außerdem danke ich Dr. Kirsten Labbus, Katharina Stahnke und Dr. Yannick Palmowski für die stets freundliche Duldung während meiner Datenerhebung in ihren Arbeitsräumen, die angenehme und lehrreiche Zusammenarbeit während meines PJ-Tertials und die Beantwortung vieler fachlicher und organisatorischer Fragen nebenbei.

Mein größter Dank gilt jedoch meiner Familie, die mir stets ein sicherer Rückhalt war und mir meinen bisherigen Lebensweg erst ermöglicht hat. Insbesondere meinen Eltern, Elke und Steffen, möchte ich an dieser Stelle für all ihre Mühen, ihre Geduld und ihre Unterstützung auf meinem bisherigen Weg und bei all meinen Vorhaben danken. Ihnen widme ich diese Arbeit.