

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
der Universität zu Köln
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. P. Eysel

**Spondylodiszitis
- frühe und späte Mortalität –
Daten einer prospektiven Studie**

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Arian Abi-Chokami
aus Hildesheim

promoviert am 09.09.2024

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln
2024

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Privatdozent Dr. med. K. Zarghooni
2. Gutachter: Universitätsprofessor Dr. med. J. A. M. Jantsch

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskriptes habe ich Unterstützungsleistungen von folgenden Personen erhalten:

Frau Dr. med. Ayla Yagdiran

Weitere Personen waren an der Erstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Daten wurden durch mich recherchiert und in Microsoft Excel 2020 tabellarisch zusammengeführt. Hierfür erfolgte die Sichtung von Arztbriefen, Laborbefunden, infektiologischen Konsilen und Auswertung radiologischer Bildgebungen (Röntgen, CT und MRT) und basierend darauf das Generieren von Scoring- Werten anerkannter Scoring-Systeme.

Der Datensatz wurde zusätzlich durch von Frau Dr. med. Ayla Yagdiran bereitgestellte Daten (Informationen zu: Erregern, Bakteriämie, extraspinalen Manifestationen, neurologischen Defiziten, operativen Interventionen, Rezidiven, Mortalität) ergänzt.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte durch Frau Dr. med. Carolyn Weber mit IBM® SPSS® Statistics Version 28.

Der Vergleich der Resultate mit bereits existierender Literatur, die Interpretation und Einordnung der Resultate in den klinischen Kontext wurden von mir vorgenommen.

Erklärung zur guten wissenschaftlichen Praxis:

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 132/2020) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Köln, den 29.01.2024

Unterschrift:

Danksagung

Zuallererst gilt ein großer Dank Univ.- Prof. Dr. med. Peer Eysel, der mir die Daten seiner Klinik zur Verfügung gestellt und die Promotion ermöglicht hat.

Ein herzlicher Dank gebührt PD Dr. med. Ayla Yagdiran. Als Betreuerin meiner Promotionsarbeit hast du mir zu jederzeit das Gefühl gegeben, in guten Händen zu sein.

Deine Unterstützung, Offenheit und unkomplizierte Art haben den Austausch über meine Forschungsthemen stets angenehm gestaltet. Dabei haben deine fachliche Expertise und dein Interesse an meinem Fortschritt meine Arbeit nachhaltig geprägt.

Des Weiteren möchte ich mich gerne bei PD Dr. med. Kourosh Zarghooni bedanken, der mir nicht nur das Thema meiner Promotion zugewiesen hat, sondern auch stets mit Rat und Tat zur Seite stand. Deine dauerhafte Verfügbarkeit und dein Engagement haben meine Forschung in entscheidendem Maße vorangetrieben.

Meine aufrichtige Dankbarkeit möchte ich gegenüber meiner Tante Mali und meinem Onkel Manucher ausdrücken. Eure großzügige Art und die Möglichkeit, während meiner Forschungsphase in Köln bei euch zu leben, haben nicht nur meinen Arbeitsalltag erleichtert, sondern auch dazu beigetragen, dass ich mich stets wohl und willkommen gefühlt habe.

Bei meiner Familie möchte ich mich in besonderem Maße bedanken. Zunächst bei meiner Schwester Helen, die sich immer Gedanken gemacht hat, wie sie mich am besten unterstützen kann und mir mit ihrer wissenschaftlichen Expertise wertvolle Tipps geben konnte. Ohne meine Eltern Beate und Mehrdad wäre das Projekt Promotionsarbeit wohl am wenigsten möglich gewesen. Eure bedingungslose Unterstützung durch die Schulzeit und das Studium haben es erst ermöglicht, dass ich meinen Beruf ausüben darf.

Abschließend danke ich Inga. Du hast mir während des gesamten Forschungszeitraums und der Verfassung der Arbeit immer den Rücken gestärkt und mich motiviert.

Inhaltsverzeichnis

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
1 ZUSAMMENFASSUNG	8
2 EINLEITUNG	10
2.1 Spondylodiszitis	11
2.1.1 Definitionen der spinalen Infektionen	11
2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie	11
2.1.3 Pathogenese	12
2.1.4 Erregerspektrum	14
2.1.5 Risikofaktoren	17
2.1.6 Lokalisationen	20
2.1.7 Klinik: Verlauf und Symptome	20
2.1.8 Diagnostisches Vorgehen	21
2.1.9 Therapie	26
2.1.10 Prognose und Mortalität	29
2.2 Fragestellungen und Ziel der Arbeit	29
3 MATERIAL UND METHODEN	31
3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv	31
3.2 Erhobene Daten	33
3.3 Verwendete Scoring-Systeme	34
3.3.1 Body-Mass-Index (BMI)	34
3.3.2 ASA-Risikoklassifikation	34
3.3.3 Eysel- & Peters - Klassifikation	36
3.3.4 Frankel- Klassifikation	37
3.4 Statistik	37
3.5 Ethik	38
3.6 Systematische Literaturrecherche	38
4 ERGEBNISSE	39

4.1	Demografische Werte	39
4.2	BMI	39
4.3	Infektionslokalisierung	40
4.4	Extraspinale Manifestationen	40
4.5	Mikrobiologische Resultate	41
4.6	Komorbiditäten	42
4.7	ASA-Risikoklassifizierung	43
4.8	Knöcherner Beteiligung nach Eysel & Peters	44
4.9	Operative Therapie	45
4.10	Neurologische Defizite nach Frankel	46
4.11	Mortalität	47
4.12	Risikofaktoren der Mortalität	47
5	DISKUSSION	49
6	LITERATURVERZEICHNIS	60
7	ANHANG	81
7.1	Abbildungsverzeichnis	81
7.2	Tabellenverzeichnis	81
8	VORABVERÖFFENTLICHUNGEN VON ERGEBNISSEN	82

Abkürzungsverzeichnis

¹⁸F-2-FDG *18F-Fluorodeoxyglucose*

95%KI *95%- Konfidenzintervall*

aHT *arterielle Hypertonie*

ASA *American Society of Anesthesiologists*

BAA *Bauchaortenaneurysma*

BMI *Body-Mass-Index*

BSG *Blutsenkungsgeschwindigkeit*

CCI *Charlson Komorbiditätsindex*

CED *Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen*

COPD *„chronic obstructive pulmonary disease“ (chronisch obstruktive Lungenerkrankung)*

CRP *C-reaktives Protein*

CT *Computertomografie*

DGAI *Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin*

DIC *„disseminated intravascular coagulation“ (disseminierte intravasale Gerinnung)*

DM *Diabetes mellitus*

E. Coli *Escherichia Coli*

EF *Ejektionsfraktion*

ESR *Erythrozytensedimentationsrate*

HIV *Humanes Immundefizienz-Virus*

HR *Hazard Ratio*

i.v. *intravenös*

IQA *Interquartilabstand*

KHK *koronare Herzkrankheit*

KoNS *Koagulase negative Staphylokokken*

MI *Myokardinfarkt*

MOTT *mycobacteria other than tuberculosis*

MRR *Mortality Rate Ratio*

MRSA *Methicillin-resistente Staphylococcus aureus*

MRT *Magnetresonanztomografie*

OR *Odds Ratio*

p *"probability"(Wahrscheinlichkeit)*

PAS-Reaktion *Periodic Acid Schiff Reaktion*

PCR *Polymerase-Kettenreaktion*

S. aureus *Staphylococcus aureus*

S. epidermidis *Staphylococcus epidermidis*

STIR-Sequenz *Short-Tau-Inversion-Recovery-Sequenz*

TIA *transitorisch ischämische Attacke*

WHO *"World Health Organisation" (Weltgesundheitsorganisation)*

1 Zusammenfassung

Die SD ist eine durch Erreger ausgelöste Wirbelsäuleninfektion. Der demografische Alterswandel und zunehmenden Multimorbidität führen zu einem Anstieg der Inzidenz. Gleichzeitig zeigt sich eine gleichbleibend hohe Mortalität. Jeder fünfte Patient verstirbt im ersten Jahr nach Diagnosestellung. Die Mortalitätsrate ist neben einer Verbesserung der Lebensqualität das wichtigste Kriterium zur Bewertung des Therapieerfolgs. Die Reduktion beider Faktoren stellt dabei einen zentralen Ansatz in der Verbesserung der Therapie dar.

In der vorliegenden Studie wurden 323 Patienten mit dem Ziel verglichen, die frühe und späte Mortalitätsrate sowie ihre prädiktiven Risikofaktoren zu identifizieren. Aus demografischen und klinischen Daten sowie relevanten Komorbiditäten konnte eine statistische Auswertung erfolgen. Die Datenerhebung erfolgte teils prospektiv, teils retrospektiv. Die meisten Patienten in unserer Studie zeigten sich in einer stark reduzierten körperlichen Verfassung (ASA > 2). Da unser Zentrum als Krankenhaus der Maximalversorgung vermeintlich kompliziertere Fälle betreut, ist es möglich, dass leichtere Krankheitsverläufe nicht ausreichend erfasst wurden. Eine multizentrische Studie unter einheitlichen diagnostischen und therapeutischen Kriterien zur Erfassung der gesamten Bandbreite an Krankheitsverläufen würde die Gesamtheit des Krankheitsbildes in der Bevölkerung vermeintlich besser abbilden.

Zusammenfassend haben wir herausgefunden, dass innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung 5 % und im Zeitraum danach bis Tag 365 weitere 14 % der Patienten verstarben. Somit ergibt sich eine 1-Jahresmortalitätsrate von 19 %. Dabei sind sowohl die frühe als auch die späte Mortalitätsrate signifikant mit patientenassoziierten Risikofaktoren verknüpft. Während die frühe Mortalität gehäuft mit *S. aureus*-Infektionen einhergeht, haben ein erhöhtes Alter, ein ASA-Score > 2 und Bakteriämien Auswirkungen auf eine späte Mortalität. Eine chronische Niereninsuffizienz steigert das Risiko innerhalb der ersten 30 Tage zu versterben, hat aber auch einen bedeutenden Einfluss auf die späte Mortalität. Da etwa ein Fünftel der Patienten im ersten Jahr nach Diagnose versterben, sollten insbesondere Patienten mit entsprechenden Risikofaktoren im Auge behalten, kontrolliert und den Risikofaktoren entgegengesteuert werden. Die chronische Niereninsuffizienz nimmt dabei als am ehesten beeinflussbare Variable einen besonderen Stellenwert ein. Jegliche Risikofaktoren für diese wie z. B. Hypertonie, Diabetes mellitus oder auch die Applikation nephrotoxischer Substanzen (z. B. bestimmter Analgetika und Antiinfektiva), gilt es zu vermeiden oder bestmöglich zu behandeln und einzustellen. Bei einem risikoadaptierten Therapie-Regime könnten sowohl die frühe als auch die späte Mortalität reduziert werden. Zur Bestätigung dieser These sind weitere prospektive

Studien notwendig, in denen ein an die Mortalitätsrisiken angepasstes Therapie-Regime gefahren und die Auswirkung auf die Mortalitätsraten untersucht werden.

Der teils retrospektive Charakter unserer Studie lässt keine sichere Einschätzung des Einflusses der anderen untersuchten Komorbiditäten auf die Mortalitätsraten bei SD zu. Weitere prospektive Untersuchungen sind nötig, um mögliche Auswirkungen von Nebenerkrankungen auf die Mortalitätsraten bei SD-Patienten aufzudecken und so zusätzliche prädiktive Risikofaktoren auszumachen.

2 Einleitung

Die Spondylodiszitis (SD) ist ein schweres klinisches Krankheitsbild der Wirbelsäule. Sie beschreibt eine Infektion der Bandscheibe sowie ihrer angrenzenden Wirbelkörpergrund- und Deckplatten^{52,82,112,197}. Unbehandelt verläuft die Erkrankung meist fatal. Vor Einführung der Antibiotikatherapien wurden Mortalitätsraten von über 70 % beschrieben^{51,138,154}. Selbst bei subakuten Verläufen stellte die radikale Exzision des betroffenen Bereichs die einzige Hoffnung auf Heilung dar¹²⁰. Auch heute noch ist die Erkrankung mit einer sowohl signifikanten Morbidität als auch Mortalität vergesellschaftet^{9,91,108,119,156,203}. Die Mortalität wird mit bis zu 24 % angegeben und ist besonders im ersten Jahr nach Diagnosestellung hoch^{1,109,234}. Parallel dazu zeigt sich ein Anstieg der Infektionsrate. Während vor zwei Jahrzehnten in den westlichen Ländern noch Inzidenzen zwischen 2,2-2,4 beschrieben wurden, zählte das Bundesamt für Statistik 2015 in Deutschland 30 Fälle auf 250.000 Menschen^{71,108,140,203}. Steigende Inzidenzen sind nicht zuletzt durch den demografischen Wandel der Gesellschaft, vermehrte Immigration aus Tuberkulose-Endemiegebieten sowie mit besseren diagnostischen Mitteln zu erklären^{91,108,156,223}. Der Anstieg der Fallzahlen gepaart mit weiterhin hohen Mortalitätsraten heben die Notwendigkeit zur Auseinandersetzung mit der Thematik hervor.

Vorangegangene Studien haben sich bereits intensiv mit dem Krankheitsbild der SD beschäftigt. In erster Linie wurden hierbei Fragen zu Ätiologie, Risikofaktoren, Pathogenese, Diagnostik und Therapie untersucht, um die Behandlung zu optimieren^{6,28,234,235,40,45,87,119,171,186,197,210}. Der Therapieerfolg wird dabei primär anhand der Heilungsrate und der Lebensqualität nach durchgemachter Infektion gemessen. Während eine frühzeitige operative Behandlung die Lebensqualität signifikant verbessern kann, zeigen sich ein fortgeschrittenes Alter, das männliche Geschlecht, erhöhte Entzündungsmarker, Immunsuppression und ein höherer CCI als patientenassoziierte Risikofaktoren für eine erhöhte Mortalität^{1,2,9,91,109,135,234}.

Nur wenige Studien haben sich derweil mit zeitraumspezifischen Mortalitätsraten befasst. Insbesondere Informationen zu prädiktiven Faktoren, die zu einer Erhöhung des Mortalitätsrisikos während unterschiedlicher Behandlungszeiträume führen, sind in der Literatur nur unzureichend zu finden. Zumeist beschränken sich die Daten auf kleine Patientenkollektive, retrospektive Analysen oder generelle Risikofaktoren, die eine SD hervorrufen könnten.

In unserer prospektiven Studie haben wir erstmals Einflüsse auf die Mortalitätsraten nach 30 Tagen (frühe – bzw. in-hospital Mortalität) und im Zeitraum danach von Tag 31 bis 365 (späte Mortalität) untersucht, mit dem Ziel, Risikofaktoren zu identifizieren und

Empfehlungen zur Therapie in diesen Zeiträumen abzuleiten, um so den Behandlungserfolg weiter zu optimieren.

2.1 Spondylodiszitis

2.1.1 Definitionen der spinalen Infektionen

Spinale Infektionen sind Entzündungen der Wirbelsäule, die allermeist durch pathogene Erreger (Bakterien, Pilze, Parasiten) verursacht werden^{6,154,201}. Je nach Beteiligung ihrer anatomischen Strukturen werden die spinalen Infektionen unterschieden. Die posterioren Wirbelsäulenstrukturen, Wirbelbogengelenke sowie Wirbelbögen sind dabei in der Regel nicht betroffen^{13,28,37,68,227}.

Die SD ist die häufigste spinale Infektion¹⁸³. Sie beginnt primär im Wirbelzwischenraum, der Bandscheibe, und breitet sich sekundär auf die benachbarten Grund- und Deckplatten aus^{52,82,112,197}. Ein isolierter Befall der Bandscheibe ist eher selten²⁸.

Im Gegensatz dazu beginnt die Spondylitis als von den Wirbelkörperabschlussplatten ausgehende primäre Infektion des Wirbelkörpers. Sie wird auch als vertebrale Osteomyelitis bezeichnet^{6,172,221}.

Da oftmals bei Diagnosestellung der spinalen Infektionen der Ausgangspunkt der Entzündung nur schwer zurückverfolgt werden kann, werden die Begriffe Spondylitis und SD häufig synonym verwendet. Ursächlich dafür sind ein unspezifischer Krankheitsverlauf und eine verzögerte Diagnose durch später einsetzende klinische Symptomatik^{43,186,221}.

Eine auf die Bandscheibe begrenzte Entzündung wird als Diszitis bezeichnet. Dabei ist die Entstehung pathophysiologisch fast ausschließlich bei vorhandenem Discus intervertebralis möglich. Da sich diese anatomische Struktur im Laufe der Entwicklung innerhalb der ersten Lebensjahre zurückbildet, ist das Krankheitsbild der Diszitis hauptsächlich in der Pädiatrie bei sehr jungen Kindern anzutreffen^{55,221}. Der Krankheitsverlauf ist im Gegensatz zu Spondylitis und SD häufig selbstlimitierend und blande⁴⁴.

2.1.2 Epidemiologie und Ätiologie

Je nach Literatur betreffen etwa 3-5 % der Osteomyelitiden die Wirbelsäule⁸⁰. Somit sind Entzündungen der Wirbelsäule verglichen mit Infektionen anderer anatomischer Strukturen verhältnismäßig selten²⁸. Die Inzidenz der SD variiert stark. In neueren Studien werden für die westlichen Industriestaaten Werte zwischen 4,7-6:100.000 und in

Japan von bis zu 7,4:100.000 beobachtet^{9,91,108,119,156}. Das Bundesamt für Statistik zählte im Jahr 2015 sogar 30 Fälle auf 250.000 Menschen²⁰³. Die Tendenz ist steigend^{91,108}. Ursächlich für die Zunahme sind mehrere Faktoren.

Zum einen lässt der demografische Wandel mit steigenden Lebenserwartungen und Multimorbidität einen Anstieg von Erkrankungen der Wirbelsäule vermuten¹⁰⁸ und somit auch eine Zunahme an chirurgischen Eingriffen ebendort¹⁵⁷. Die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer SD nach chirurgischem Eingriff hängt von der Invasivität ab und liegt mit 0,1-0,7 % bei mikrochirurgischen Eingriffen deutlich niedriger als bei makrochirurgischen Maßnahmen. Hier liegt die Infektionswahrscheinlichkeit bei etwa 1,4-3 %^{61,112,134,196}. Die relativ häufige Bandscheibenoperation zieht ein 0,2-3 %iges Risiko einer spinalen Infektion mit sich^{112,134,170,205}.

Zum anderen gibt es einen Anstieg der Tuberkulosefälle in den Industriestaaten. Dies ist größtenteils auf vermehrte Immigration aus Tuberkulose-Endemiegebieten zurückzuführen. Verlaufsformen der Tuberkulose können die Knochen betreffen. 50 % der Knochentuberkulose betreffen die Wirbelsäule. Ein direkter Zusammenhang zwischen steigender Inzidenz und intravenösen Drogenabusus, HIV-Infektionen, immunsuppressiven Therapien und besonders auch verbesserter diagnostischer Möglichkeiten ist außerdem zu betrachten^{28,63,108,152,156,183}.

Wirbelsäuleninfektionen können grundsätzlich in jedem Lebensalter auftreten, jedoch ist eine Häufung besonders zwischen dem 50. und 75. Lebensjahr zu beobachten^{6,28,235,40,45,87,119,171,186,197,210}. Bei jüngeren Erwachsenen ist die Inzidenz deutlich geringer. Im Kindesalter ist eine bimodale Häufigkeitsverteilung sichtbar. Der Großteil aller Kinder befinden sich bei Diagnosestellung im Alter zwischen 6 Monaten und 4 Jahren. Ein zweiter Häufigkeitsgipfel findet sich in der zweiten Lebensdekade^{22,27,44,55}.

Auffällig ist eine klare Geschlechterverteilung. So fallen auf jede weibliche erkrankte Person zwei bis drei männliche Patienten^{6,28,68,137,157,189,196,197,230}. Der genaue Grund hierfür ist nicht bekannt. Vermehrt bei Männern auftretende Komorbiditäten werden jedoch als Grund diskutiert¹⁰⁸.

2.1.3 Pathogenese

Eine SD kann auf zwei Wegen entstehen. Es wird zwischen endogenen und exogenen Infektionen unterschieden¹⁹⁷.

2.1.3.1 Endogene Spondylodiszitis

In den meisten Fällen liegt eine endogene SD vor¹⁴⁸. Dabei kommt es zu einer Ausbreitung des Erregers im Organismus, ausgehend von einem wirbelkörperfernen Infektionsherd.

Am häufigsten erfolgt die Ausbreitung auf arteriell-hämatogenem Weg²¹⁴. Hierbei finden sich die septischen Fokusse insbesondere im Bereich des Urogenitalsystems, dem Gastrointestinalen System, dem Herzen (Endokarditiden) und des oropharyngealen Raums^{37,155,227}. Seltener ist eine Ausbreitung auf venös-hämatogenem Weg^{37,227}.

Die Pathogenese steht im direkten Zusammenhang mit der anatomischen Versorgung der Wirbelkörper durch die Blutgefäße. Aufgrund der altersabhängigen physiologischen Veränderung der Versorgung kann man die SD im Kindesalter von denen im Erwachsenenalter unterscheiden¹⁴⁸.

Im frühen Kindesalter stellen hauptsächlich die gut vaskularisierten Bandscheiben den Ursprung der Infektion dar. Von dort aus kommt es sekundär zu einer Inflammation der anliegenden knöchernen Strukturen. Die Bandscheiben sind je nach Literatur bis maximal zum 4. Lebensjahr durch Endarterien vaskularisiert, während die Wirbelkörper selber keine Endarterien besitzen^{6,221}.

Ab dem 4. Lebensjahr kommt es zu einer progredienten Anastomisierung metaphysärer und äquatorialer Arterien bei gleichzeitiger Involution diskaler Endarterien. Die Folge ist die Bildung von Endarterien zentral sowie an den Randleisten der Wirbelkörper. Entsprechend kommt es mit steigendem Alter zu einer verminderten Gefäßversorgung der Wirbelkörper. Ein Abschluss dieses Prozesses ist bei Kindern an der Brust- und Lendenwirbelsäule im Alter von 7 Jahren zu beobachten^{6,27,44}.

Im Erwachsenenalter ist die Bandscheibe dann avaskulär und es kommt meist zu einer primären Aussaat der Erreger in die subchondralen, anterobasal gelegenen Endarterien der Wirbelkörper. Von dort aus führen sie sekundär zu einer Infektion der Bandscheibe mit typischer Charakteristik einer SD^{37,68,174,221,227}. Eine Läsion der posterioren Wirbelkörperanteile ist aufgrund der schlechten nutritiven Versorgung eher selten und wird hauptsächlich im Zusammenhang mit *Mycobacterium tuberculosis* beschrieben^{13,28,68,213,227}.

Über Anastomosen zu den Metaphysen der benachbarten Wirbelkörper kann es in Folge zusätzlich auch zu einer Inflammation dieser kommen^{112,227}.

Die Annahme einer venös-hämatogenen Ausbreitung der Erreger stützt sich auf die Tatsache, dass Infekte und Eingriffe im Urogenitalbereich zu einer SD führen können^{37,155,227}. Insbesondere der Batson-Venenplexus bei Infektionen im Beckenbereich sowie

der prevertebrale, pharyngeale Venenplexus im Kopf- und Halsbereich spielen eine wichtige Rolle^{18,37,227}. Der Batson-Venenplexus ist ein klappenloses, paravertebral gelegenes Geflecht aus Venen. Er verbindet die tiefen Thorax- und Beckenvenen mit dem internen venösen Plexus der Wirbelkörper. Insbesondere bei der Streuung von Metastasen, ausgehend von Tumoren aus dem tiefen Becken sowie Aussaat von Infektionen des Urogenitalen Systems wird ihm eine wichtige Rolle zugesprochen. Mit Anstieg des intraabdominalen Drucks (z. B. durch Husten, körperliche Anstrengung) kommt es zu einem retrograden Fluss des venösen Bluts, welcher als Folge das Eindringen von Erregern in Richtung der Wirbelsäule fördert¹⁸.

Infektionen wirbelkörpernaher Strukturen wie Ösophagus, Aorta oder der Harnblase können per continuitatem auf die Wirbelsäule übergreifen^{6,102,144,148,221,235}. Zudem werden sakrale Ulcera als Ausgangspunkt einer Infektion beschrieben^{123,140}. Diese zeichnet sich als oberflächliche, das Cortex betreffende Inflammation ohne Beteiligung der Medulla aus¹²³. Auch eine Erregerausbreitung über das Lymphsystem ist möglich^{43,148,197}.

2.1.3.2 Exogene Spondylodiszitis

Die exogene SD entsteht durch eine direkte Inokulation des betroffenen Wirbelsäulensegments nach Traumata wie Schnitt-, Stich- und Schussverletzungen oder iatrogen nach Interventionen an der Wirbelsäule und dem Spinalkanal. Zu nennen sind hier invasive spinale Diagnostiken (z. B. Myelografie¹¹⁴, Diskografie¹⁰⁵), medikamentöse Injektionen (z. B. von Kortikosteroiden epidural⁸⁶ und bei Facettengelenksinfiltrationen⁵³, epidurale Anästhesie⁸⁷), Nadelbiopsien und -punktionen sowie Katheterisierungen^{6,37,39,112,174,175,177,212,221}.

In bis zu 30 % der Fälle bleibt der Infektionsweg unklar^{6,74}.

Die Folgen der Entzündung sind die Bildung von Keilwirbeln, Kompressionsfrakturen und Hohlräumen der Wirbelkörper mit folgender Kyphosierung¹¹² und Ankylosierung der benachbarten Wirbel^{52,68,227}. Im Verlauf kann die Infektion auf das umgebende Gewebe übertreten und hier zu einer Abszedierung, insbesondere paravertebral und entlang des Psoas, führen. Eine Abszedierung entlang des Rückenmarks mit Bildung von epiduralen und subduralen Abszessen ist möglich und erhöht das Risiko für eine Meningitis und Paraplegien^{68,74,100,150,168,201}.

2.1.4 Erregerspektrum

Im Grundsatz wird die SD in zwei Arten unterteilt: eine spezifische (granulomatöse) und eine unspezifische (pyogene) Form^{8,43,81,154,194,197,221}.

Ausschlaggebend für die Zuteilung sind die ursächlichen Erregertypen. Ein Erregernachweis gelingt in bis zu 40 % der Fälle allerdings nicht ^{45,85,197}.

2.1.4.1 Unspezifische Erreger

Bei den unspezifischen Erregern der SD ist *S. aureus* der mit Abstand häufigste. Je nach Studie ist er Auslöser in 39 % ^{29,157} bis 85 % der Fälle in Europa ^{6,20,22,40,68,74,81,155,196,234}. Zu weiteren unspezifischen Erregern zählen Koagulase-negative Staphylokokken, Streptokokken, Enterokokken, Enterobacteriaceae, Anearobier und MRSA-Stämme ^{6,20,68,155,184}. Eine polymikrobielle Infektion kann in etwa 9 % der Fälle nachgewiesen werden. In ca. 86 % der Fälle liegt allerdings nur ein ursächlicher pathogener Erreger vor ¹⁵⁵.

Die jeweiligen Bakterienstämme zeigen unterschiedliche Infektionsrouten und Primärfokusse. Während *S. aureus* hämatogen in Folge von Bakteriämien auftritt, sind Infektionen mit Koagulase-negativen Staphylokokken (z. B. *S. epidermidis*) meist mit intravasalen Fremdkörpern assoziiert oder Folge einer direkten Inokulation nach vorangegangenem interventionellem Eingriff. Streptokokken und Enterokokken können gehäuft im Rahmen infektiiver Endokarditiden nachgewiesen werden. Nach Harnwegsinfektionen älterer Patienten sind häufig Enterobacteriaceae (z. B. *E. coli*) nachweisbar. Anearobier, nach intraabdominellen Infektionen oder Implantat-assoziiertes Inokulation und polymikrobielle SD sind das Ergebnis einer Infektion per continuitatem ^{80,155,184}.

Einen Sonderfall stellen SD bei Patienten mit intravenösem Drogenabusus dar. Dabei kommt es gehäuft zum Nachweis von *Pseudomonas aeruginosa* als ursächliches Pathogen ^{10,42,155,166}.

2.1.4.2 Spezifische Erreger

In den meisten Fällen ist das *Mycobacterium tuberculosis* Auslöser einer spezifischen Infektion. Aber auch andere Mykobakterien (MOTT), Spirochäten, *Brucella*-Bakterien und *Salmonella typhi* können eine spezifische SD bedingen ^{93,221}.

In seltenen Ausnahmen kommt es zu abakteriellen SD. Dabei sind Parasiten wie Echinokokken oder Mykosen wie *Candida albicans* die Auslöser der Inflammation ^{6,68,110,194,201,221}.

2.1.4.2.1 Tuberkulöse vertebrale Osteomyelitis

Die tuberkulöse vertebrale Osteomyelitis ist vorwiegend in Ländern mit hoher Tuberkulose Prävalenz verbreitet. Dazu zählen insbesondere Entwicklungsländer, in denen der

Zugang zu Gesundheitsvorsorge wie Testungen und Behandlungen nicht suffizient möglich sind. Herauszuheben sind hier südostafrikanische Staaten (z. B. Südafrika, Somalia), südostasiatische Staaten (z. B. Indonesien und Philippinen) und südwest-/zentralasiatische Staaten (z. B. Indien, Pakistan, China) ²⁴¹.

Im Rahmen der Migration aus solchen Ländern, Globalisierung und der Verbreitung des HIV als Risikofaktor für Tuberkulose ist ein Anstieg der Inzidenzzahlen in den westlichen Ländern zu beobachten ^{56,153,156,182,213,215,224}. Schätzungsweise 10 Millionen Neuinfektionen weltweit hat es allein im Jahr 2019 gegeben ²⁴¹.

Während in Entwicklungsländern häufig junge Menschen betroffen sind, findet sich in den westlichen Industrieländern eine bimodale Altersverteilung mit jungen Erwachsenen (überwiegend Immigranten) auf der einen und älteren Patienten mit vermutlicher Reaktivierung einer latenten Tuberkulose auf der anderen Seite ^{184,213}.

Etwa 1-3 % der Patienten mit Tuberkulose leiden unter einer Beteiligung des Skelettsystems, davon betreffen etwa 50 % die Wirbelsäule ^{5,56,215}. Damit ist die spinale Tuberkulose aufgrund der hohen absoluten Zahl an Erkrankten die am häufigsten weltweit vorkommende chronische Wirbelsäuleninfektion ⁵. Besonderheiten sind unter anderem eine häufige Beteiligung mehrerer Wirbelkörper – im Durchschnitt 1.8-3.5 ^{68,213}. Die thorakale Wirbelsäule und der thorakolumbale Übergang sind dabei am häufigsten betroffen ^{32,40,56,213}. Außerdem kommt es im Vergleich zur pyogenen SD zu einer vermehrten Destruktion der befallenen Wirbelkörper, einer vermehrten Beteiligung der posterioren Wirbelsäulensegmente, einer verminderten Destruktion der Bandscheibe sowie in 20-90 % zu einer Bildung paravertebraler Abszesse ^{13,32,40,68,194,213}.

2.1.4.2.2 Brucellose und Pilzkrankungen

Infolge der Ingestion unbehandelter Milch, kontaminierter tierischer Produkte und Tierkontakt kann es zu einer systemischen Infektion mit Bakterien der Gattung *Brucella* kommen. Eine sekundäre Übertragung auf verschiedene Organsysteme ist möglich. Eine Beteiligung der Knochen und Gelenke, meist in Form von Sakroiliitis und Spondylitis, sind dabei die häufigste fokale Komplikation ^{58,68,76}. Als Folge kann es vor allen Dingen bei älteren Menschen zum klinischen Bild einer SD kommen ^{24,115}.

In den westlichen Industriestaaten eher selten, sollte die endemische Zoonose besonders in Entwicklungsländern, mediterranen Regionen und Regionen des Mittleren Ostens in Erwägung gezogen werden ¹¹⁵.

Durch Mykosen verursachte SD sind generell selten. Sie werden hauptsächlich bei immunsupprimierten Patienten beobachtet. Durch die steigende Zahl dieses Patientenkollektivs ist auch ein Anstieg der pilzbedingten SD beschrieben^{40,63,156}. In 71 % der Fälle in einer Studie zur Aspergillus Osteomyelitis waren Männer mittleren Alters betroffen⁶³.

2.1.5 Risikofaktoren

Die Wahrscheinlichkeit, eine SD zu erleiden, erhöht sich signifikant mit Vorhandensein gewisser Risikofaktoren. Eine sinnvolle Einteilung ergibt sich aus der S2k- Leitlinie zur Diagnostik und Therapie der SD (2020)⁸⁰. Es werden patienten-assoziierte Faktoren von operationsbedingten Faktoren unterschieden.

Die patienten-assoziierten Faktoren beinhalten sowohl biografische als auch modifizierbare Risikofaktoren und begünstigende Erkrankungen. Einer der wichtigsten biografischen Risikofaktoren ist ein fortgeschrittenes Alter. Das Durchschnittsalter bei Erkrankung liegt zwischen 50,4 und 69,2 Jahren und die meisten Infektionen in der 5. bis 7. Lebensdekade^{1,6,210,235,9,28,40,45,87,119,186,197}. Die Inzidenz ab dem 60. Lebensjahr ist im Vergleich zur Gesamtbevölkerung deutlich erhöht^{89,119}. Eine steigende Inzidenz wird im direkten Zusammenhang mit dem demografischen Wandel und Multimorbidität im Alter gesehen. Diese führen einen Anstieg von Wirbelsäulenerkrankungen und Interventionen an der Wirbelsäule mit sich^{108,157}. Zusätzlich führt die Immunseneszenz im Alter zu einer gesteigerten Anfälligkeit für Infektionen⁸⁵. Eine erhöhte Inzidenz bei jungen Erwachsenen zwischen 20 und 40 Jahren wird im Zusammenhang mit i.v.-Drogenabusus als Risikofaktor gesehen^{19,37,68,145,155,194}.

In fast allen Studien konnte ein Unterschied im Vorkommen der SD abhängig vom Geschlecht festgestellt werden. Männer sind meist signifikant häufiger betroffen^{1,6,197,210,230,9,28,68,137,157,168,189,196}. Vermehrt auftretende Komorbiditäten bei Männern werden als Grund diskutiert¹⁰⁸.

Schon früh wurde ein vorliegender Diabetes mellitus als begünstigende Erkrankung identifiziert. 14,8-31 % der SD-Patienten leiden daran. In den Referenzpopulationen werden signifikant niedrigere Zahlen beschrieben^{9,84,87,109,119,145,163,186,210}. Eine Begründung hierfür ist die Prädisposition für Infektionen, insbesondere mit *S. aureus*¹⁸⁶. Durch eine veränderte Funktion der Neutrophilen und einer verminderten Fähigkeit zur Chemotaxis kommt es zu einer Abnahme der Immunkompetenz und das Infektionsrisiko steigt^{15,151}.

Eine verminderte humorale und zelluläre Immunantwort spielt auch bei HIV-Infektionen, Langzeittherapien mit Kortikosteroiden sowie Mangelernährung eine wichtige Rolle. Alle drei Faktoren erhöhen die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer SD^{26,28,37,69,158,224}. Während eine Mangelernährung insbesondere durch eine verminderte Aufnahme von

Proteinen unter anderem zu einer Abnahme der Zellbildung der T-Lymphozyten und zu einer beeinträchtigten Zytokinproduktion führt, kommt es bei einer HIV-Infektion zu einer Dysfunktion und Abnahme der Zellzahl von Leukozyten^{37,69}. Zusätzlich führt die resultierende Immunsuppression sowie Leben in oder Herkunft aus Endemiegebieten zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit einer Infektion mit Tuberkulose und damit erhöhter Wahrscheinlichkeit einer tuberkulösen, vertebralen Osteomyelitis^{56,153,154,156,182,184,213,215}. So sind beispielsweise HIV-Patienten elffach häufiger von einer spinalen Tuberkulose betroffen als nicht-HIV-infizierte Patienten²²⁴.

Alkoholismus führt durch eine Suppression des Immunsystems zu einer erhöhten Infektanfälligkeit^{17,136,145,206}. Studien bestätigen den Einfluss chronischen Alkoholkonsums auf die Entwicklung einer SD^{1,109,119,139,148,154,235}. Ebenso scheinen alkoholische Lebererkrankungen, Leberzirrhose sowie chronische Lebererkrankungen wie die Hepatitis C einen Risikofaktor darzustellen^{1,9,91,109,139,157}.

Außerdem spielen Pathologien des Herzkreislaufsystems eine Rolle. Vaskuläre Veränderungen und damit auch die Risikofaktoren für die Entstehung solcher (Diabetes, Rauchen/ Nikotinabusus, Adipositas, Hypercholesterinämie etc.⁶²) werden ebenso als weitere Prädisposition für eine SD angesehen wie eine Herzinsuffizienz^{1,91,186}. In einer groß angelegten japanischen Studie fand man bei 0,9 % erkrankten Patienten ein Aortenaneurysma⁹. In selbiger Studie wurde der signifikante Einfluss von Hämodialyse beschrieben, welche zuvor bei 7,4 % der Erkrankten durchgeführt worden war. Die Wichtigkeit der Rolle chronischer Nierenerkrankungen wurde zudem in anderen Studien untersucht und mit einem Einfluss auf die Ausbildung einer SD in Verbindung gebracht^{157,210}. Die Odds Ratio in größeren Studien bewegte sich dabei zwischen 1,88⁹¹ und 10,1¹.

Ein sehr bedeutender Risikofaktor sind vorausgegangene nicht-spinale Infektionen als primärer Fokus. Von dort aus kann es zu einer Aussaat der Erreger mit Ansiedlung im Bereich der Wirbelsäule kommen. Allen voran sind hier urogenitale Infektionen^{4,79,119,148,184} und Endokarditiden^{9,87,113,148,168}, aber auch Entzündungen des Weichgewebes (z. B. Abszesse, Cellulitis) und Bakteriämien zu nennen^{22,28,45,85,145,186}.

Weitere begünstigende Erkrankungen sind maligne Tumorerkrankungen und rheumatische Erkrankungen^{1,9,87,139}.

Auf der anderen Seite gibt es operationsbedingte Risikofaktoren. Dabei sind sowohl wirbelsäulennahe als auch wirbelsäulenerne Operationen relevant. Viszerale Eingriffe sowie Eingriffe im Urogenitalbereich (Operationen wie z. B. Prostatektomie und Instrumen-

tierung wie z. B. Katheterisierung oder Zystoskopien) sind häufige Quellen einer primären Infektion, welche auf hämatogenem Weg eine Aussaat an die Wirbelsäule zur Folge haben können ^{79,119,148,221}.

Nach interventionellen Eingriffen an der Wirbelsäule kommt es vermehrt zu einer Inokulation mit infektiösen Erregern ^{6,19,37,39,112,145,174,177,221}. Operationsbedingte Faktoren haben einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit einer Kontamination. Diese bedingen sich häufig gegenseitig. So wurden beispielsweise Übergewicht und die Verteilung des Fettgewebes als Risikofaktoren für Infektionen nach spinalen Eingriffen identifiziert ^{99,147,158,200,228}. Durch eine dickere subkutane Hautschicht ist der Zugang zum Operationsgebiet erschwert und ein größeres Operationsfenster wird benötigt. Die Folgen sind ein erhöhtes Gewebetrauma und eine verlängerte Operationszeit. Beides führt zu einem erhöhten Blutverlust. Zusätzlich sind häufigere Revisionsoperationen bei Übergewichtigen aufgrund von Bandscheibenvorfällen zu beobachten. Gewichtsbedingter Stress auf die Wirbelsäule spielt dabei die entscheidende Rolle. Alle genannten Faktoren führen jeweils zu einer Steigerung des Infektionsrisikos nach spinalen Operationen ^{99,158,193,228,231}. Allgemein anerkannte Risikofaktoren der Medizin wie unsteriles Arbeiten oder Weglassen der prophylaktischen perioperativen Antibiotikagabe bei invasiveren Eingriffen sind der Vollständigkeit halber zu erwähnen ²⁰⁰.

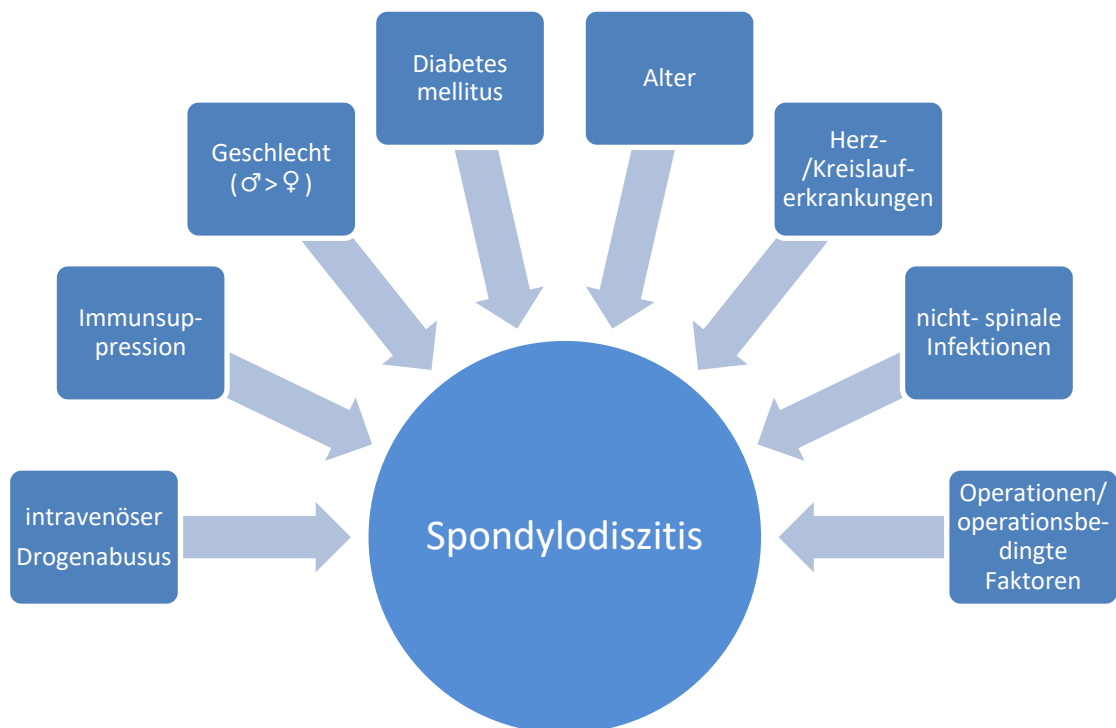


Abbildung 1.: Risikofaktoren der Spondylodiszitis

2.1.6 Lokalisationen

Die SD kann jeden Abschnitt der Wirbelsäule betreffen. Es fällt jedoch eine klare Häufigkeitsverteilung auf. Die lumbale Wirbelsäule ist mit Abstand am häufigsten betroffen. In mehr als der Hälfte der Fälle manifestiert sich die Infektion hier. Mit abnehmender Häufigkeit sind die Brustwirbelsäule (etwa 30 %) sowie die Halswirbelsäule (etwa 10 %) betroffen. Ein Befall des Sakrums wird nur selten beschrieben^{5,20,22,28,37,93,119,155,168,234}. Ausnahmen stellen tuberkulöse SD mit überwiegendem Befall der Brustwirbelsäule und des thorakolumbalen Übergangs dar^{32,40,56,213}.

2.1.7 Klinik: Verlauf und Symptome

Fast alle Patienten klagen über unspezifische Rückenschmerzen. Die meisten Studien zeigen eine Prävalenz von über 85 %^{12,20,171,210,28,40,45,111,126,155,157,168}. Die Schmerzlokalisierung steht im direkten Zusammenhang mit dem befallenen Segment und präsentiert sich auf dessen Höhe¹⁰¹. Entsprechend ist der Lendenbereich am häufigsten betroffen, gefolgt vom Brustwirbelbereich und dem Halswirbelbereich (vgl. Kapitel 2.1.6)^{5,22,28,37,93,119,155,168}. Carragee³⁰ ergänzt dabei, dass die Patienten in seiner Studie, die nicht über Schmerzen klagten, entweder unter Demenz litten oder im Koma lagen.

Die Schmerzen können akut einsetzen oder allmählich auftreten und sich über Wochen und Monate verschlimmern¹⁸⁴. Mit physischer Aktivität insbesondere Lauf auf den Fersen oder bei Perkussion beziehungsweise Kompression der Wirbelsäule, kann es zu einer Schmerzexazerbation kommen^{95,140,184,186,196,197}. Nachts kommt es häufig zu einer Aggravation der Schmerzen^{10,68,184}. Bei Kindern kann sich die Schmerzsymptomatik auch in den Beinen, der Hüfte, abdominal oder als generelle Beschwerden darstellen. Aufgrund der noch nicht ausreichend entwickelten verbalen Fähigkeiten bei Kleinkindern ist die explizite Schmerzäußerung schwer. Häufig wird das Krabbeln, Sitzen oder Laufen verweigert. In der klinischen Untersuchung fällt eine eingeschränkte Beweglichkeit im betroffenen Wirbelsäulensegment auf^{21,27,44,55,106,107,184}.

Zweithäufigstes Symptom ist Fieber. Generell variiert die Prävalenz je nach Studie stark mit Werten zwischen 18 % und 80 %^{30,168,171,210}. Mylona et al.¹⁵⁵ (n = 800) und Taylor et al.²¹⁰ (n = 2125) beschreiben in ihrem jeweiligen Review eine Prävalenz von 60 % bzw. 35 %. Eine Maskierung des Fiebers durch die antipyretische Wirkung eingenommener Analgetika scheint zum Teil möglich^{154,184}.

Ein weiteres häufiges Symptom stellen neu aufgetreten neurologische Defizite dar. Diese treten insbesondere bei Übergang der Infektion auf das umgebende Gewebe auf. Es kann dann zu einer Abszedierung paravertebral und entlang des Psoas kommen. Die

Folge sind Radikulopathien, sensible- und motorische Defizite der Extremitäten und abnorme Reflexantworten. Auch die Bildung von epiduralen und subduralen Abszessen ist möglich. Sie können ebenso wie Sequester oder Granulationsgewebe zu einer Beteiligung des Spinalkanales mit Kompression des Rückenmarks und der Blutgefäße führen und erhöhen das Risiko für ein Kaudasyndrom mit Blasen- und Mastdarminkontinenz, Meningitis, und/oder Para- oder Tetraplegie. Die Differenzierung zu Personen mit neurologischen Defiziten bei anderen spinalen Diagnosen ohne Infektion ist insgesamt erschwert und sollte kritisch hinterfragt werden ^{20,48,155,157,168,201,68,74,95,100,118,140,141,150}.

Weitere Symptome sind generelles Unwohlsein, Übelkeit, Erbrechen, Müdigkeit, paravertebrale Muskelkrämpfe, Nachtschweißigkeit und im späteren Verlauf Gewichtsverlust bis hin zur Anorexie ^{22,28,140,144,175,184,186,201,213,37,40,68,87,93,95,106,113}.

2.1.8 Diagnostisches Vorgehen

Bis zu 80 % der Menschen leiden in ihrem Leben an einer Episode von Schmerzen im unteren Rücken ^{54,180}. Die SD weist eine niedrige Prävalenz unter den zu Rückenschmerzen führenden Erkrankungen auf. Deshalb rückt sie besonders bei älteren Menschen meist erst verspätet in den diagnostischen Fokus ¹⁹⁶. Die Zeit zwischen Eintreten der Symptome und Diagnose variiert stark und bewegt sich im Durchschnitt etwa zwischen 34 ⁸⁹ und 55 Tagen ^{145,210}. Neben einer umfangreichen Anamnese zu den bekannten Risikofaktoren (vgl. Kapitel 2.1.5) sind insbesondere eine detaillierte klinische Untersuchung mit Augenmerk auf den typischen Symptomen (vgl. Kapitel 2.1.7) sowie laborchemische, mikrobiologische und bildgebende Diagnostik zielführend. In Zusammenschau der Befunde kann die Verdachtsdiagnose meist bestätigt werden.

2.1.8.1 Bildgebende Verfahren

2.1.8.1.1 Konventionelles Röntgen

Das konventionelle Röntgen in zwei Ebenen ist Mittel der Wahl bei Patienten mit unklarer Schmerzsymptomatik der Wirbelsäule. Es ist kostengünstig, weitgehend verfügbar und ermöglicht die Beurteilungen weiterer Differenzialdiagnosen wie osteoporotischer Frakturen oder Knochenmetastasen. Auch wenn die Aufnahme zu Beginn der Erkrankung unauffällig sein kann, ist sie zur Verlaufsbeurteilung wichtig ^{23,37,78,81,101,197}. Mit fortschreitendem Krankheitsverlauf lassen sich diverse radiologische Veränderungen beobachten. Während in frühen Stadien noch kaum Veränderungen sichtbar sind, kommt es mit der Zeit zu einer Höhenminderung des Wirbelkörperzwischenraums. Etwa zwei bis acht Wochen nach Einsetzen der Symptomatik lassen sich die angrenzenden Endplatten un-

scharf begrenzt darstellen. Im weiteren Verlauf kommt es häufig zu einem Verlust insbesondere der ventralen Knochensubstanz mit Folge segmentaler kyphotischer Fehlbildungen und knöchernen Umbauten. Zuletzt kommt es meist zur Fusion der betroffenen Wirbelkörper mit Folge der Ankylosierung^{3,6,175,201,208,235,52,66,69,107,110,112,130,137}. Besonders die Spondylitis tuberculosa wird mit angulären kyphotischen Fehlstellungen assoziiert⁶. Insgesamt weist das konventionelle Röntgen eine Sensitivität von 58-82 %, Spezifität von 57 % und Genauigkeit von 73 % auf^{28,149}. Falsch-positive Ergebnisse werden besonders im Zusammenhang mit degenerativen Erkrankungen und abgeheilten Osteomyelitiden gesehen¹⁴⁹.

2.1.8.1.2 MRT

Bei Verdacht auf SD ist die Magnetresonanztomografie als Goldstandard zur Diagnostik anzusehen. Die zusätzliche Gabe von gadoliniumhaltigem Kontrastmittel erhöht die Sensitivität weiter. Sowohl die Darstellung der kompletten Wirbelsäule als auch weiterer anatomischer Strukturen wie des Epiduralraums, des Rückenmarks und des angrenzenden Gewebes ermöglicht die frühzeitige Erkennung eines Infektionsherds^{6,28,68,148,149,197,201}.

Neben einer Höhenminderung der Bandscheibe, Endplattendestruktionen und -erosionen sowie Zeichen paraspinal entzündeten Gewebes lassen sich je nach Gewichtung typische Veränderungen darstellen. Signalalterationen der Bandscheibe und angrenzender Wirbelkörper zeigen sich sowohl in der T1-Sequenz (hypointens) als auch in der T2- und STIR-Sequenz (hyperintens). Sie entstehen aufgrund der Bildung von Ödemen im jeweiligen Bereich. Zusätzlich kommt es im Großteil der Fälle zu einer randständigen Kontrastmittelanreicherung der Bandscheibe, aber auch diffuse sowie fokale Anreicherungen werden beschrieben. Ein Verschwinden der Aussparung des Nucleus pulposus in der T2-Gewichtung wird häufig beobachtet^{6,97,125,137,201,208,212,235}.

Die Alterationen bleiben auch nach Abheilung der Infektion zunächst bestehen. Erste Anzeichen der Heilung sind eine Abnahme des entzündeten Gewebes. Auch eine Signalintensivierung entlang der Läsion deutet in der T1-Gewichtung auf den Heilungsprozess hin. Nach Ausheilung zeigt sich ein im Vergleich zum gesunden Knochenmark verstärktes T1-gewichtetes Signal. Dieses ist Zeichen einer fettigen Degeneration und verminderter Knochenmarksaktivität. Verminderte Gadolinium-Anreicherung kann außerdem als Heilungszeichen interpretiert werden^{201,208,212}.

Die Untersuchung hat eine Sensitivität von 92-100 %, eine Spezifität von 83-97 % und eine Genauigkeit von 94-95 %^{43,116,125,149,207}.

2.1.8.1.3 Computertomografie

Die Computertomografie ist der MRT in den Faktoren Sensitivität und Spezifität bei SD unterlegen. Dennoch eignet sie sich besser zur Beurteilung der knöchernen Strukturen als die MRT oder das konventionelle Röntgen. Sequester, pathologische Verkalkungen, Erosionen und Destruktionen der Endplatten können bereits frühzeitig sichtbar gemacht werden^{28,68,97,127,156,197,201,221}. Besonders dünn-schichtige Kollimatoren zeichnen die Prozesse sehr detailliert ab⁶. Abszesse und neurale Strukturen sind nach Kontrastmittelgabe sichtbar, können jedoch nicht so gut detektiert werden wie in der MRT^{68,137,197,201}. Bei Kontraindikation für eine Bildgebung mit MRT, z. B. bei Herzschrittmachern oder Metallimplantaten ist die Computertomografie indiziert und eine wichtige Ergänzung zum konventionellen Röntgen^{23,197}. Zur Verlaufsbeurteilung ist die CT nicht geeignet²⁰¹. Ein wichtiges Einsatzfeld der CT bleiben CT-gesteuerte, perkutane Biopsien. Sie erlauben eine sichere und einfache Biopsie durch präzise Abbildung des zu biopsierenden Bereichs. Außerdem ist die Drainage von Abszessen oder angesammelten Flüssigkeiten möglich^{57,97,127,154,156,201}.

2.1.8.1.4 Nuklearmedizinische Verfahren

Bei der Skelettszintigrafie können infektiöse Herde sowie Herde mit einem erhöhten Knochenstoffwechsel detektiert werden. Injizierte Radiopharmazeutika reichern sich vor allem abhängig von der Osteoblastenaktivität und der Durchblutung an den Knochen an. Daraufhin kann die von ihnen abgegebene Strahlung mithilfe einer Gammakamera aufgenommen werden und spiegelt somit die Stoffwechselaktivität im jeweiligen Bereich wider. Verstärkte Strahlung spricht dabei für eine erhöhte Aktivität^{23,49,156,160}.

Bei Verdacht auf Osteomyelitis wird normalerweise eine 3-Phasen-Szintigrafie durchgeführt^{49,156,160}. In jeder Phase wird die abgegebene Strahlung gemessen. Die erste Phase beschreibt die Perfusion. Die zweite Phase, Blutpoolphase, die Verteilung im Gewebe und die dritte Phase den Knochenstoffwechsel^{49,156,187}. Eine Infektion oder Knochenmarksentzündung, gekennzeichnet durch fokale Hyperperfusion, fokale Hyperämie und lokal erhöhten Stoffwechsel, führt entsprechend zu einer erhöhten messbaren Strahlung in allen drei Phasen^{156,160,187}.

Bei generellen Osteomyelitiden (nicht nur vertebrale) weist die Szintigrafie sehr gute diagnostische Ergebnisse auf¹⁸⁷. Bei vertebralen Osteomyelitiden allein sind Sensitivität und Spezifität niedriger. Die verwendeten Tracer haben einen großen Einfluss auf beide Werte. Mit Technetium-99m markiertes Methylendiphosphat weist eine hohe Sensitivität (90-93 %) für entzündliches Geschehen auf, bei gleichzeitig niedriger Spezifität (78 %) und Genauigkeit (86 %) ^{28,66,149,154,156}. In Kombination mit einer Gallium-67-Szintigrafie

steigen Sensitivität und Spezifität weiter an ^{23,38,49,149,154}. Dahingegen spielt die Indium-111-markierte Leukozytenszintigrafie trotz sehr hoher Spezifität bei einer niedrigen Sensitivität nur eine untergeordnete Rolle ^{161,216,225}.

Nachteilig sind die unpräzise Lokalisierung des entzündlichen Prozesses durch eine geringe Auflösung, erschwerte Differenzierung von Differenzialdiagnosen (z. B. Trauma, maligne Geschehen, degenerative Prozesse), eine zum Teil relativ hohe Strahlenexposition sowie der hohe Zeitaufwand der Untersuchung ^{23,49,121,190,201}. Entsprechend wird aufgrund der Alternativen heutzutage die Szintigrafie eher seltener genutzt ¹⁵⁶.

Die Fluor-18-markierte Positronen-Emissions-Tomografie funktioniert nach dem Prinzip der Szintigrafie. Die Aufnahme von Glukose ist bei aktivierten Entzündungszellen gesteigert. Durch Injektion von ¹⁸F-2-FDG kann die pathologische gesteigerte Glukosenutzung entzündlicher Prozesse nachgewiesen werden ^{160,190}. In Studien zeigte sich eine Sensitivität bei Osteomyelitiden von 97-100 %, Spezifität von 81-88 % und eine Genauigkeit von 86 % ^{173,190,229}.

Vorteile gegenüber den anderen nuklearmedizinischen Verfahren sind die hohe Auflösung, welche eine Differenzierung von Knochen- und Weichteilinfektion erlaubt sowie die relativ schnelle Untersuchungsdauer (2-4 Stunden). Nachteilig sind jedoch die hohen Kosten, begrenzte Verfügbarkeit der Untersuchung sowie die eingeschränkte Spezifität gegenüber malignen Prozessen. Nichtsdestotrotz ist die Untersuchung aufgrund der exzellenten Sensitivität besonders vielversprechend bei schwer zu diagnostizierenden Patientengruppen ^{104,121,154,160,190,191,229}.

Die Kombination der Untersuchung mit einer CT verspricht eine signifikant verbesserte Diagnostik (Sensitivität 96-100 %, Spezifität 83,3-95 %, Genauigkeit 90,9 %). Die Lokalisation der Entzündungsherde kann noch besser erfasst werden. Implantat-bedingte Artefakte stellen kaum ein Problem dar ^{116,156,173}.

2.1.8.2 Erregernachweis

Ein Grundpfeiler der Diagnostik ist der Erregernachweis. Er ist notwendig, um eine suffiziente und im optimalen Falle kalkulierte Antibiotikatherapie durchführen zu können und damit den Behandlungserfolg maßgeblich zu beeinflussen ^{101,148}. Mit in der heutigen Zeit zunehmenden antibiotischen Resistenzen steigt die Relevanz der Identifikation des Pathogens ^{68,133}. Neben Blutkulturen können auch Urinkulturen und Gewebeproben einen Hinweis auf den ursächlichen Erreger liefern ^{4,30,37,87,148}.

Blutkulturen sind der einfachste Weg, ein Pathogen zu identifizieren. Als nicht-invasives diagnostisches Mittel ist es zudem kostengünstig, frei verfügbar und birgt so gut wie

keine Risiken⁶⁸. Ein erfolgreicher Erregernachweis gelingt bei einer pyogenen vertebra-
len Osteomyelitis laut dem Review von Mylona et al.¹⁵⁵ in etwa 58 % der Fälle. Der Wert
variiert dabei je nach zu Grunde liegender Studie stark (30-83 %) ^{30,40,74,145,155,157,168,202,234,237}. Einen negativen Einfluss auf den erfolgreichen Nachweis hat
eine zuvor stattgefundenene Antibiotikatherapie ^{101,111,156,197}.

In der Literatur wird die Abnahme von mindestens 3 sterilen Blutkulturpaaren (aerob und
anaerob) innerhalb von 24 Stunden empfohlen ^{80,101,148,236}. Ein Erregernachweis ist auch
bei afebrilen Patienten, Patienten ohne Schüttelfrost sowie antibiotisch-anbehandelten
Patienten möglich, weshalb bereits der Verdacht auf SD die Abnahme von Blutkulturen
rechtfertigt ^{101,148}.

Bei negativen Blutkulturen beziehungsweise bei nicht plausiblen Erregern ist die Biopsie
als folgender diagnostischer Schritt indiziert. Die Gewebeentnahme erfolgt meist zu-
nächst CT-gesteuert und wird bei ausbleibendem Erregernachweis in offen-chirurgi-
schen Verfahren durchgeführt. Letztere zeigen nicht zuletzt wegen der großen Masse
entnommenen Gewebes den größten Erfolg (bis zu 80 %) einen Erreger zu detektieren
^{64,68,101,148,155,156,197,236}. Die Entnahme mehrerer Biopsien zur Erhöhung der diagnostischen
Trefferquote ist sinnvoll ^{68,101}.

Falls keine Detektion eines Pathogens gelungen ist, sollte die empirische Antibiotikathe-
rapie gegebenenfalls für einige Tage unterbrochen und der erneute mikrobiologische
Nachweis angestrebt werden. Die Angaben zur Dauer der Unterbrechung variieren.
Gammel et al.⁶⁵ beschreiben eine Pause von mindestens 24-48 Stunden, während am
Universitätsklinikum Köln als Hausstandard mindestens 48 Stunden angestrebt werden
^{148,184,197,236}.

Die histo- bzw. zytopathologische Untersuchung des biopsierten Materials kann zwi-
schen pyogenen, granulomatösen und tumorösen Prozessen unterscheiden und den
Verdacht einer SD zusätzlich untermauern oder auch schwächen. Pathognomonische
Veränderungen sind die Invasion von Entzündungszellen, Bildung von Granulationsge-
webe, fibrotische Umbauten, Proliferation und Thrombosierung von Blutgefäßen mit ge-
gebenenfalls begleitender Nekrose sowie der direkte Nachweis infektiöser Erreger
^{68,83,129,156,192}. Letztere werden durch spezielle Färbungen wie der Ziehl-Neelsen-Färbung
bei Mykobakterien oder der PAS-Reaktion bei Pilzen sichtbar ^{68,130,221}.

2.1.8.3 Laborchemisch

Zu den initialen laborchemischen Tests gehört die Bestimmung gängiger Entzündungs-
parameter. Dazu gehören die ESR/BSG, das CRP und die Leukozytenzahl ^{37,68,81,148,197}.
Die Bestimmung von Procalcitonin hat nur eine zweitrangige Bedeutung ^{50,96,143}.

Die Blutsenkungsreaktion ist ein sensitiver, jedoch unspezifischer biochemischer Marker für eine stattfindende Infektion^{37,68,81,148,186}. Sie korreliert mit dem Maß der Immunantwort³⁷. Insbesondere bei akutem Krankheitsbild kann es zu einem massiven Anstieg des Entzündungsparameters kommen^{81,197}. Eine Korrelation zum Schweregrad der Infektion besteht dabei nicht^{31,68}. Eine um über 25 % fallende ESR im ersten Behandlungsmonat ist ein gutes Zeichen für den Behandlungserfolg. Erhöhte Werte schließen diesen jedoch nicht aus^{30,31}. Bei Kindern spielt die ESR, anders als bei Erwachsenen, eine wichtige Rolle in der Diagnostik. Sie ist der sensibelste Entzündungsmarker bei Vorliegen einer SD²³³.

Das CRP wird zumeist als diagnostischer Marker präferiert. Ein Abfall gibt eher eine Rückmeldung über den Erfolg einer Therapie als bei der ESR^{10,88,223}. Als Akute-Phase-Protein steigt das CRP bei immunkompetenten Menschen innerhalb von 6 Stunden nach bakterieller Infektion an¹⁰. Hohe CRP- Werte führen zu einer schnelleren Diagnose⁹⁴. Nichtsdestotrotz treten sowohl erhöhte CRP-Werte als auch erhöhte ESR-Werte regelrecht nach operativen Eingriffen an der Wirbelsäule ohne Infektion auf und sind nicht als pathognomonisch zu betrachten. Das CRP normalisiert sich deutlich schneller postoperativ^{10,124,178}.

Auch wenn die Leukozytenzahl nur in etwa 30-60 % der Fälle erhöht ist, kann sie weitere Auskunft über den Therapieerfolg liefern^{10,68,93}.

Bei einem subakut oder chronisch verlaufenden Prozess kann ein Anstieg der Infektionsparameter ausbleiben^{81,148}.

2.1.9 Therapie

Nach Sicherung der Diagnose erfolgt unmittelbar die Einleitung der Therapie. Eine frühe Diagnose und damit auch eine frühe Therapie verbessern das Outcome sowie die Lebensqualität signifikant^{42,69,97}.

Die Behandlung der SD zeichnet sich durch einen multimodalen Therapieansatz aus. Im Mittelpunkt stehen neben der Erregereradikation insbesondere eine adäquate Schmerztherapie, die Linderung neurologischer Defizite sowie der Erhalt bzw. die Wiederherstellung der Wirbelsäulenstabilität^{8,68,81,197,236}.

Sehr unterschiedliche Krankheitsverläufe, eine heterogene Datenlage, inhomogene Patientenkollektive und eine Vielzahl an Behandlungsmöglichkeiten erschweren die Wahl der Therapie. Die Evidenzgrade sind meist niedrig. Ein standardisierter Behandlungsalgorithmus ist entsprechend nicht etabliert. Vielmehr basieren Therapieentscheidungen auf retrospektiven Analysen und Expertenmeinungen^{8,81,101,148,183,197,236,238}.

Entzündungsparameter und klinisches Bild des Patienten können Auskunft über den Behandlungserfolg liefern und sollten wöchentlich überprüft werden ^{19,70}.

2.1.9.1 Nicht-operative Therapie

Bei Verdacht auf SD sollte die stationäre Aufnahme des Patienten erfolgen. Mit Sicherung der Diagnose und nach vorheriger Keimbestimmung muss mit einer antibiogrammgerechten, intravenösen antimikrobiellen Therapie begonnen werden. Bei stark beeinträchtigten Patienten (z. B. bei Neutropenie oder Sepsis) sollte bereits nach Abnahme der Blutkulturen oder der Gewebeprobe eine empirische Antibiotikatherapie gestartet werden ^{70,81,148,197,236}. Diese richtet sich nach den häufigsten Erregern *S. aureus* und gram-negative Organismen (insbesondere *E. coli*), der wahrscheinlichen Ätiologie der Infektion sowie der vermuteten Eintrittspforte ^{68,70,81,101,197,236}.

Bei der Wahl der antiinfektiven Therapie sind neben der Resistenzlage der Erreger auch pharmakokinetische Faktoren wie die Knochenpenetration und somit die Bioverfügbarkeit, Verabreichungsformen, Toxizität und Kosten zu beachten ^{68,70,101,122}.

Für die Länge der antiinfektiven Therapie einer pyogenen SD liegen diverse Studien vor, die Empfehlungen aussprechen. Die Empfehlungen reichen von 4-6 ^{176,186} Wochen bis zu 12 Wochen ^{101,163,238}. Therapieversagen wird vermehrt bei einer parenteralen Gabe von unter 4 Wochen gesehen ¹⁸⁶. Die Gleichwertigkeit einer 6-wöchigen gegenüber einer 12-wöchigen Therapie stellte sich in der bisher einzigen randomisierten prospektiven Studie heraus und entspricht der aktuellen leitliniengerechten Antibiotikatherapie ^{20,80}. Patienten mit Risikofaktoren wie Abszessen, MRSA-Infektion, chronischem Nierenversagen oder spinalen Implantaten, sollten gegebenenfalls eine länger andauernde Therapie erhalten ^{80,117,163,197,238–240}.

Nach mindestens 2-4 Wochen intravenöser Antibiotikatherapie kann eine Umstellung auf orale Antibiotika erfolgen. Voraussetzungen hierfür sind eine deutliche Verbesserung des klinischen Bildes des Patienten, eine Normalisierung oder stark verbessernde Tendenz der Entzündungswerte oder die Gabe von antibiotisch-wirksamen Medikamenten mit einer hohen oralen Bioverfügbarkeit ^{14,47,68,197,236}. Bei hoher oraler Bioverfügbarkeit der Antibiotika besteht kein signifikanter Unterschied zur parenteralen Gabe. Gleichzeitig kann so die Hospitalisierungszeit deutlich reduziert werden ¹³¹.

Ausnahmen stellen Infektionen mit spezifischen Erregern dar. Die tuberkulöse SD ist in der Regel nicht fulminant und nur langsam fortschreitend. Die mikrobiologische Diagnostik kann abgewartet und die tuberkulostatische Therapie nach Bestätigung des Erregers eingeleitet werden ²³⁶. Die Therapie der Wahl entspricht dem Standard der pulmonalen Tuberkulose. Die Gesamtdauer von 6-9 Monaten zeigt sich gleichwertig mit längeren

Therapien und wird von der WHO empfohlen^{46,226}. Nach einer 2-monatigen Vierfachtherapie mit Isoniazid, Rifampicin, Pyrazinamid und Ethambutol erfolgt die Umstellung auf Isoniazid und Rifampicin für weitere 4-7 Monate²¹³.

Mykotische Infektionen sind schwer zu diagnostizieren und zu therapieren. Die Datenlage ist begrenzt. Die therapeutische Überlegung ist hier ein frühzeitig intervenierender Eingriff zusätzlich zu einer erregergerechten antimykotischen Therapie^{132,159,195}.

Die spinale Brucellose wird ebenfalls antimikrobiell behandelt. Die Dauer der Behandlung variiert zwischen 6 Wochen und 6 Monaten^{11,162,209}.

Neben der antimikrobiellen Therapie stehen bei der konservativen Behandlung eine adäquate Schmerztherapie sowie eine Ruhigstellung des betroffenen Wirbelsäulensegments im Mittelpunkt^{73,81,197,236}. Eine spezielle Schmerztherapie ist in der Literatur nicht beschrieben. Dennoch ist eine angemessene analgetische Behandlung wichtig. Diese richtet sich nach dem WHO-Stufenschema⁸⁰. Zusätzlich kann der Schmerz durch Ruhigstellung mithilfe einer Orthese kontrolliert werden. Aufgrund der Nebeneffekte einer Immobilisierung wird eine Bettruhe für maximal zwei Wochen empfohlen. Bei Übersteigerung dieses Zeitraums ist die Gefahr für weitere Erkrankungen wie tiefen Beinvenenthrombosen, Dekubitalulcera, Pneumonien und Lungenembolien stark erhöht. Sollte es nach vier bis sechs Wochen nicht zu einer Besserung unter konservativer Therapie gekommen sein (z. B. bei Progression der Wirbelkörperdestruktion, ausbleibende klinische Besserung, fehlende Knochenfusion), muss eine operative Therapie in Erwägung gezogen werden^{197,236}.

2.1.9.2 Operative Therapie

In der Regel sind konservative therapeutische Maßnahmen bei frühzeitig diagnostizierter SD ausreichend^{35,238}. Unter bestimmten Umständen ist jedoch eine Operation indiziert. Dazu zählen neurologische Defizite, Sepsis, unklare Ätiologie des spinalen Prozesses, starke Knochendestruktion und biomechanische Instabilität, bereits bestehende oder zu erwartende Deformitäten (z. B. segmentale Kyphose), intraspinale, raumfordernde Prozesse wie spinale Abszesse, Malignitätsverdacht sowie Nichtansprechen auf die konservative Behandlung. Zusätzlich sollte ein operativer Eingriff bei schwer einstellbarer Schmerzsymptomatik und nicht zufriedenstellender Adhärenz des Patienten erwogen werden^{35,72,81,197,236}.

Die operative Versorgung der SD kann auf unterschiedliche Art und Weise erfolgen. Das betroffene Segment sowie die Schwere der Destruktion bestimmen hierbei die Wahl des Eingriffs²³⁶.

Neben neueren minimal invasiven Techniken bestehen weiterhin die klassischen offenen Eingriffe. Eine Unterteilung erfolgt hier je nach Zugangsweg in ventral und dorsal sowie kombiniert ventrodorsal bzw. dorsoventral. Die Operationen werden entweder einzeitig oder zweizeitig durchgeführt. Alle Varianten bergen ihre individuellen Vorteile ^{8,35,183,236}.

2.1.10 Prognose und Mortalität

Nicht zuletzt durch die Möglichkeit von gezielten Antiinfektiva-Therapien hat sich das Outcome stark verbessert ¹⁸⁶. Eine frühe Diagnosestellung und Therapiebeginn sind dabei entscheidend ^{42,45,69,73,97,186,198}. Auch die Lebensqualität nach abgeschlossener Therapie ist deutlich höher. Verglichen mit der Allgemeinbevölkerung sind hier jedoch weiterhin Defizite zu beobachten ^{230,234}. Vor allem persistierende neurologische Beschwerden und Schmerzen werden beschrieben ^{45,73,82,186,217,230}.

Die Mortalitätsrate liegt je nach Studie bei 2,1-24 % ^{2,9,91,128,135,155,164,171,234}. Eine genaue Aussage ist aufgrund der unterschiedlichen Studiendesigns und Zeitintervalle schwer zu treffen. Außerdem haben unter anderem ein höheres Alter, ein erhöhter CCI, Immunkompression und Komorbiditäten einen signifikanten Einfluss auf das Outcome ^{69,135,145}.

Die Rezidivrate liegt je nach Studie bei bis zu 14 % ^{35,145,155,171,197}.

2.2 Fragestellungen und Ziel der Arbeit

In dieser Arbeit sollten potenzielle Risikofaktoren der SD identifiziert werden, die einen Einfluss auf eine frühe und/ oder späte Mortalität haben könnten. Die frühe Mortalität wurde definiert als Tod im Zeitraum bis Tag 30 nach Erstdiagnose. Die späte Mortalität entspricht einem Versterben im Zeitraum zwischen Tag 31 und Tag 365 nach Erstdiagnose.

Ein besonderes Augenmerk lag entsprechend auf den folgenden Fragen:

- (1) Wie hoch ist die frühe Mortalitätsrate? Wie hoch ist die späte Mortalitätsrate?
- (2) Gibt es Faktoren, die mit einer erhöhten Früh- und Spätmortalität einhergehen?
- (3) Worin unterscheiden sich frühe und späte Mortalität voneinander bzw. von der Gesamtheit?

(4) Lassen sich unabhängige, prädiktive Risikofaktoren für eine frühe oder späte Mortalität ableiten?

3 Material und Methoden

3.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Die Arbeit basiert auf prospektiv gesammelten Daten des europäischen Wirbelsäulenregisters, ehemals „Spine Tango“ und später des deutschen Wirbelsäulenregisters der Deutschen Wirbelsäulengesellschaft (= DWG), die im Zeitraum von 2008 bis 2020 erhoben wurden. Hierbei handelt es sich um Daten von Patienten im Alter über 18 mit Diagnosen einer vertebrealen Osteomyelitis. Diagnostiziert wurde die Erkrankung in der orthopädischen und unfallchirurgischen Abteilung der Universitätsklinik Köln anhand von klinischer Symptomatik (charakteristischer Rücken-, und/ oder Beinschmerz), radiologischer Bildgebung (charakteristische MRT oder durch CT aufgedeckte Bandscheibendestruktion oder eine typische Abszedierung) und mikrobiologischer Untersuchung.

Zuvor wurden die Diagnosen interdisziplinär sowohl von infektiologischer als auch orthopädischer Seite besprochen und bestätigt. Fragwürdige Fälle wurden nicht mit einbezogen. Patienten ohne vorherige antiinfektive Behandlung, die keine CRP-Erhöhung hatten und bei denen kein ursächliches Pathogen identifiziert werden konnte, wurden exkludiert. Außerdem wurden Patienten mit einer histopathologisch wahrscheinlicheren Differenzialdiagnose (wie z. B. bei erosiver Osteochondrosis oder Tumorerkrankungen) ausgeschlossen. Die Plausibilität und Relevanz der detektierten Pathogene wurden gemeinsam mit einem Infektiologen verifiziert. Während bei niedrig- virulenten Organismen (z. B. Koagulase-negative Staphylokokken oder Propionibakterien) mindestens ein zweimaliger Erregernachweis zur Bestätigung der Infektion notwendig war, reichte bei virulenten Organismen wie *S. aureus* und gram-negativen Bakterien ein einmaliger Nachweis aus. Entsprechend den Leitlinien erfolgte nach Identifikation des Pathogens eine an den Erreger angepasste Antiinfektiva-Therapie. Eine Ausnahme stellten schwere Sepsen dar. Hier wurde aufgrund der Dringlichkeit bereits präoperativ mit einer empirischen Therapie begonnen. Ebenso wurde bei fehlendem Erregernachweis eine empirische Therapie initiiert. Aufgrund niedriger MRSA-Raten in Deutschland bestand diese aus einer Kombination von Ceftriaxon und Flucloxacillin.

Grundsätzlich erfolgte postoperativ eine zweiwöchige intravenöse Antibiotikatherapie. Anschließend wurde die Therapie oralisiert und je nach Schweregrad der Erkrankung, Therapieansprechen und Risikofaktoren (z. B. Infektionen durch Fremdmaterial) für sechs bis zwölf Wochen oralisiert. Die Oralisierung erfolgte durch antiinfektive Medikamente mit hoher Bioverfügbarkeit.

Ausnahmen stellten unter anderem komplizierte Verläufe, wie parallel verlaufende Endokarditiden, *S. aureus*-Bakteriämien und disseminierte Infektionen als Komplikationen,

aber auch die Behandlungen spezifischer Mikroorganismen dar. Ersteres erforderte eine verlängerte intravenöse Therapie und Letzteres ein nach Leitlinien an den Erreger angepasstes Therapieschema.

Der Therapieerfolg wurde anhand klinischer und laborchemischer Parameter festgemacht. Schmerzlinderung und signifikante Reduktion der Entzündungswerte, insbesondere des CRP, deuteten auf ein Ansprechen der Therapie hin. Bei unveränderten Parametern wurde ein Kontroll-MRT durchgeführt.

Die Entscheidung zur operativen Versorgung der SD wurde anhand genau definierter Kriterien festgelegt. Sofern keine knöchernen Destruktionen, Instabilität der Wirbelsäule oder Empyeme ersichtlich waren, wurde ein konservativer Therapieansatz gewählt. Die Hauptgründe für chirurgische Interventionen waren neurologische Defizite. Aber auch fortschreitende Deformierungen der Wirbelsäule, (schmerzhaft) Wirbelsäuleninstabilität, intraspinale Empyeme oder erfolglose konservative Behandlungen indizierten eine Operation. Patienten mit progredienten neurologischen Defiziten wurden dabei immer sofort operativ behandelt. Je nach Beteiligung anatomischer Strukturen wurden entweder ein intraspinales Débridement bei Abszessen oder Empyemen oder zusätzlich bei Wirbelkörperdestruktion und/ oder Instabilität eine interkorporelle Fusion durchgeführt. Bei einer höhergradigen Destruktion der ventralen Wirbelkörper, welche von dorsaler Seite aus nicht zu rekonstruieren waren, wurde ein zweizeitiger Eingriff durchgeführt. In einer ersten Sitzung erfolgten Débridement und Instrumentierung und in der zweiten Sitzung über einen ventralen Zugang eine Korporektomie/ Spondylodese mit Implantation eines Beckenkammtransplantats, eines intervertebralen Cages oder eines Wirbelkörperersatzes.

3.2 Erhobene Daten

Die Patientendaten konnten nach Sichtung der Patientenakte aus den Arztbriefen, den Laborbefunden, den infektiologischen Konsilen sowie der radiologischen Bildgebung (Röntgen, CT und/ oder MRT) entnommen werden. Dabei wurden folgende Parameter prospektiv erhoben:

- Demografische Daten (Geburtsdatum, Geschlecht)
- Body-Mass-Index (BMI)
- Stationäres Aufnahmedatum & Länge des Aufenthalts
- Lokalisierung (Betroffene/s Wirbelsäulensegment/e anhand des konventionellen Röntgenbildes bei Erstaufnahme)
- American Society of Anesthesiologists (ASA)-Risikoklassifikation (Einschätzung anhand der körperlichen und geistigen Verfassung des Patienten)

Zusätzlich wurden Informationen zu den folgenden Parametern erhoben

- Manifestationen (Empyem und Psoasabszess: Beurteilung anhand der MRT, Endokarditis: Beurteilung durch Kardiologen anhand TTE und/oder TEE)
- Keimspektrum (Auslösendes Pathogen: Beurteilung anhand positiver Blutkultur oder PCR-Nachweis in Blutprobe, Eiter, Bandscheibe, Knochengewebe, Rückenmarksflüssigkeit)
- Vorliegen einer Bakteriämie (Beurteilung anhand positiver Blutkultur)
- Neurologische Defizite gemäß der Frankel-Klassifikation (vgl. Kapitel 3.3.4)
- Operative Therapie: Dauer bis zum operativen Eingriff und Art des Eingriffs (einzeitig oder mehrzeitig)
- Todeszeitpunkte
- Komorbiditäten:
 - o Diabetes mellitus
 - o maligne Erkrankungen
 - o COPD
 - o CED
 - o Herzinsuffizienz
 - o Chronische Niereninsuffizienz
 - o Endokarditis
 - o Alkoholismus
 - o Drogenabhängigkeit

3.3 Verwendete Scoring-Systeme

3.3.1 Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI ermöglicht die Bewertung des Körpergewichts (m = Masse in kg) in Bezug auf die Körpergröße (l = Länge in m). Er kann Hinweise über den jeweiligen Ernährungsstatus liefern und berechnet sich wie folgt: $BMI = \frac{m}{l^2}$.

Er wird basierend auf der WHO-Definition vereinfacht in 4 Kategorien dargestellt ²⁴²:

Tabelle 1.: BMI- Klassifikation

BMI ($\frac{kg}{m^2}$)	Charakteristika
<18,5	Untergewichtig
18,5-24,9	Normalgewichtig
25-29,9	Übergewichtig
>30	Adipös

3.3.2 ASA-Risikoklassifikation

Die ASA-Risikoklassifikation ist ein Scoring-System, das die Einteilung von Patienten nach ihrer körperlichen Verfassung vornimmt ^{90,185}. Tabelle 2 zeigt die Zuteilungskriterien der jeweiligen Risikoklasse.

Tabelle 2.: ASA-Risikoklassifikation (vgl. Irlbeck et al.⁹⁰)

ASA-Klasse	DGAI 2010	ASA 2014
I	Normaler, gesunder Patient	Gesund, Nichtraucher, kein oder minimaler Alkoholkonsum
II	Patient mit leichter Allgemeinerkrankung (z. B. gut eingestellter Hypertonus, schwach ausgeprägter Diabetes)	Raucher, regelmäßiger Alkoholkonsum (z. B. zu sozialen Anlässen), Schwangerschaft, Adipositas (BMI 30–40 kg/m ²), gut eingestellter DM oder aHT, leichte Lungenerkrankung
III	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung (z. B. Angina pectoris, früherer Myokardinfarkt, COPD)	Schlecht eingestellter DM oder aHT, COPD, BMI ≥ 40 kg/m ² , Hepatitis, Drogenmissbrauch (einschließlich Alkohol), Schrittmacher, reduzierte myokardiale EF, terminale Niereninsuffizienz mit Dialysepflichtigkeit, Apoplex, TIA, MI oder KHK mit Stent-Versorgung >3 Monate zurückliegend
IV	Patient mit schwerer Allgemeinerkrankung, die eine ständige Lebensbedrohung darstellt (z. B. chronische Herzinsuffizienz, Nierenversagen)	MI, Apoplex, TIA oder KHK mit Stent-Versorgung <3 Monate zurückliegend, schwere Herzklappenvitien, Herzinsuffizienz mit stark reduzierter EF, Sepsis, DIC, akutes Nierenversagen
V	Moribunder Patient, von dem nicht erwartet wird, dass er ohne Operation überlebt (z. B. rupturiertes BAA)	Rupturiertes abdominales/thorakales Aortenaneurysma, schweres Polytrauma, intrakranielle Blutung mit Hirndruck/Mittellinien-Shift, kritische Darmischämie, Multiorganversagen
VI	Hirntoter Organspender	–

3.3.3 Eysel- & Peters - Klassifikation

Eysel & Peters⁵² haben die nativradiologischen Veränderungen bei SD zusammenfassend in vier nativradiologische Stadien unterteilt.

Tabelle 3.: Eysel- & Peters - Klassifikation

Stadium	Charakteristika
I	Erniedrigung des Wirbelkörperzwischenraums resultierend aus einem Druckverlust durch die stattfindende Bandscheibenentzündung
II	Erosion der an die Bandscheibe angrenzenden Grund- und/ oder Deckenplatten als Zeichen einer fortschreitenden Entzündung
III	Kyphotische oder auch skoliotische Deformierung im betroffenen Wirbelsäulenabschnitt
IV	Ankylosierung der angrenzenden Wirbelkörper infolge reaktiver Knochenumbauten mit Fusion der Knochen. Es kommt zu einer kyphotischen Fehlstellung.

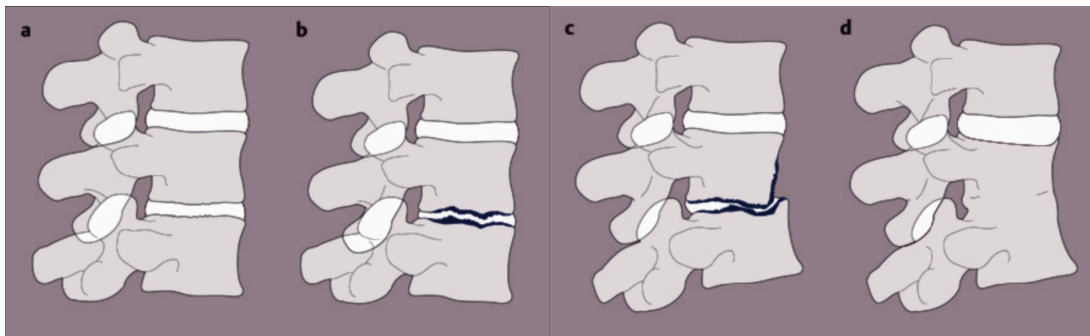


Abbildung 2.: Schematische Stadieneinteilung der SD nach Eysel & Peters¹⁶⁷

3.3.4 Frankel- Klassifikation

Die Frankel- Klassifikation klassifiziert die Rückenmarksfunktion durch die Beurteilung von neurologischen und funktionalen Defiziten in 5 Grade ⁶⁰.

Tabelle 4.: Frankel- Klassifikation

Frankel - Grad	Beschreibung
A	Kompletter Verlust motorischer & sensorischer Funktionen
B	Kompletter motorischer-, inkompletter sensorischer Funktionsverlust
C	Starker, inkompletter motorischer Funktionsverlust. Funktion nicht ausreichend für praktisches Nutzen
D	Leichter, inkompletter motorischer Funktionsverlust. Funktion ausreichend für praktisches Nutzen
E	Keine neurologischen Defizite

3.4 Statistik

Die Datenerhebung erfolgte systematisch in Microsoft Excel 2020. Die Ergebnisse aus den Tabellen konnten verglichen, gegenübergestellt und statistisch ausgewertet werden.

Alle statistischen Analysen wurden mit IBM® SPSS® Statistics Version 28 durchgeführt. Sofern nicht anders genannt, wurde das Streuungsmaß des jeweiligen Wertedurchschnitts der erhobenen Variabel mithilfe von +/- Standardabweichungen oder des Interquartilabstands gemäß ihrer Normalverteilung angegeben und in ungepaarten T-Tests oder Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Diskrete Variablen wurden in Prozentzahlen angegeben und mithilfe des Pearson-Chi-Quadrat-Tests geprüft. Sofern die Gültigkeitsbedingungen nicht getroffen werden konnten (z. B. mangelnde Stichprobengröße), erfolgte die Anwendung des exakten Fisher-Tests. Fehlende Daten wurden nicht ersetzt, sondern als zufällig fehlend angesehen. Alle p-Werte sind zweiseitig.

Log-Rank-Tests wurden durchgeführt, um festzustellen, ob es Unterschiede hinsichtlich der langfristigen Mortalität bei Patienten mit bzw. ohne definierte Eigenschaften gibt. Zu den untersuchten Parametern gehörten das Vorliegen einer Bakteriämie, einer chronischen Niereninsuffizienz, ein Alter > 70 Jahre und ein ASA-Score > 2. Die zugehörigen

Wahrscheinlichkeiten wurden zur Auswertung per Kaplan-Meier Methode analysiert und grafisch in einer Überlebenszeitkurve dargestellt.

Potenzielle Risikofaktoren der Frühmortalität wurden anhand logistischer Regression ausgewertet. Potenzielle Risikofaktoren der Spätmortalität mithilfe der Cox-Regression.

Nach univariater Analyse wurden alle unabhängigen Variablen mit einem p-Wert unter 0.05 aufgenommen und in einem multivariablen Model in einer Vorwärtsselektion (Likelihood-Ratio $p_{in} = 0.05$) analysiert und die jeweilige Odds-Ratio bei Frühmortalität und Hazard-Ratio bei Spätmortalität mit entsprechendem 95%-Konfidenzintervall und p-Werten dargestellt.

3.5 Ethik

Das Einverständnis zur Durchführung der Studie wurde durch die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der Universität Köln erteilt (09-182).

3.6 Systematische Literaturrecherche

Um die Ergebnisse mit aktuellen Studien und dem derzeitigen Forschungsstand der Erkrankung zu vergleichen, erfolgte eine systematische Literaturrecherche mittels PubMed® sowie die Studie der aktuellen SD-Leitlinie (Stand Juni 2022).

4 Ergebnisse

Im Zeitraum von 2008 bis 2020 wurde 323 Patienten mit bestätigter Diagnose einer SD in der Universitätsklinik Köln behandelt. Die grundlegenden Eigenschaften sind im Folgenden dargestellt. Vermeintlich auffällige Resultate finden eine zusätzliche Erwähnung im Fließtext.

4.1 Demografische Werte

Von allen eingeschlossenen Patienten waren 207 (64 %) männlich. Das Durchschnittsalter betrug 69 Jahre. Etwa 58 % waren bei ihrer Erstdiagnose zwischen 60 und 79 Jahren. 66 % der von Spätmortalität betroffenen Patienten waren älter als 70 Jahre ($p = 0.007$).

Tabelle 5.: Auswertung demografischer Werte

Alter (Jahre)	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
Durchschnittsalter [IQA]	69 [60; 76]	67 [78; 82]	0.010	74 [66; 79]	<0.001
Alter > 70 n (%)	152/323 (47)	11/17 (65)	0.134	29/44 (66)	0.007
Male n (%)	207/323 (64)	11/17 (65)	0.956	24/44 (55)	0.156

4.2 BMI

Der durchschnittliche BMI-Wert der behandelten Personen lag bei 26 (IQA: 23; 30). 57 % der Patienten waren übergewichtig.

Tabelle 6.: Auswertung BMI

BMI	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
Median [interquartile range]	26 [23; 30]	24 [20; 31]	0.453	26 [22; 31]	0.664
BMI > 25 n (%)	164/288 (57)	7/14 (50)	0.591	22/38 (58)	0.899

4.3 Infektionslokalisierung

In 78 % der Fälle war die Infektion auf ein Wirbelsäulensegment begrenzt. Dabei war in den meisten Fällen die Lendenwirbelsäule befallen (64 %), gefolgt von Brustwirbelsäule (28 %) und Halswirbelsäule (3 %). Bei 5 % der Patienten kam es zu einem Befall von mehr als einem Wirbelsäulenabschnitt.

Tabelle 7.: Auswertung Infektionslokalisierung

Lokalisierung	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
Unisegmental	253/323 (78)	14/17 (82)	0.672	35/44 (80)	0.833
Multisegmental	70/323 (22)	3/17 (18)	0.672	9/44 (20)	0.833
Halswirbelsäule n (%)	10/322 (3)	0/17 (0)	0.294	1/44 (2)	0.721
Brustwirbelsäule n (%)	90/322 (28)	6/17 (35)	0.498	17/44 (39)	0.089
Lendenwirbelsäule n (%)	207/322 (64)	10/17 (59)	0.629	22/44 (50)	0.033
Mehrere Wirbelsäulenabschnitte n (%)	15/322 (5)	1/17 (6)	0.812	4/44 (9)	0.172

4.4 Extraspinale Manifestationen

Bei 33 % der Patienten konnten parallel zur SD Empyeme nachgewiesen werden. 22 % der Patienten hatten Psoasabszesse. Im Kollektiv der Frühmortalität lag der Wert bei 35 % ($p = 0.185$), bei der Spätmortalität bei 36 % ($p = 0.011$).

Keiner der frühmortalen Patienten hatte eine Endokarditis. Bei 16 % ($p = 0.004$) der spätmortalen Patienten ließ sich eine Entzündung der Herzinnenhaut nachweisen. Insgesamt lag die Rate an Endokarditiden bei etwa 3 %.

Tabelle 8.: Auswertung extraspinale Manifestationen

Extraspinale Manifestationen	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
Endokarditis n (%)	17/322 (3)	0/17 (0)	0.169	7/44 (16)	0.004
Psoasabszess n (%)	70/322 (22)	6/17 (35)	0.185	16/44 (36)	0.011
Empyem n (%)	108/322 (33)	7/17 (41)	0.487	13/44 (30)	0.556

4.5 Mikrobiologische Resultate

Ein erfolgreicher Pathogen-Nachweis gelang in 73 % der Fälle. Bei frühmortalen Patienten war dies in 88 % ($p = 0.117$) der Fälle möglich. 48 % der diagnostizierten Erreger konnten im Blut nachgewiesen werden. Somit hatten 36 % der Gesamtheit eine Bakteriämie. Im Kollektiv der Frühmortalität lag der Wert bei 65 % ($p = 0.011$). Spätmortale Patienten zeigten in 59 % ($p = < 0.001$) der Fälle eine Blutstrominfektion.

Tabelle 9.: Auswertung Erregernachweis & Bakteriämie

	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
Pathogen detektiert n (%)	236/323 (73)	15/17 (88)	0.117	33/44 (75)	0.756
Bakteriämie n (%)	113/322 (35)	11/17 (65)	0.009	26/44 (59)	< 0.001

Häufigster Erreger war mit 41 % der Fälle *S. aureus*, gefolgt von Koagulase-negativen Staphylokokken (22 %), Gram-negativen Spezies (9 %), Enterokokken Spezies (8 %) und Mykobakterien (4 %). Weitere Erreger sind Tabelle 10 zu entnehmen.

In der Gruppe der frühmortalen Patienten war *S. aureus* für 73 % ($p = < 0.001$) der Infektionen verantwortlich. Bei den spätmortalen Patienten waren 55 % der SD auf eine *S. aureus*- Infektion zurückzuführen.

Tabelle 10.: Auswertung der nachgewiesenen Erreger

	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
S. aureus n (%)	95/231 (41)	11/15 (73)	0.009	17/31 (55)	0.095
KoNS n (%)	51/231 (22)	2/15 (13)	0.373	5/31 (16)	0.391
Gram-negative Spezies n (%)	20/231 (9)	1/15 (7)	0.769	2/31 (7)	0.626
Enterokokken Spezies n (%)	18/231 (8)	0/15 (0)	0.112	3/31 (10)	0.683
Mykobakterien n (%)	8/231 (4)	0/15 (0)	0.296	1/31 (3)	0.937
Propionibacterium Spezies n (%)	9/231 (4)	0/15 (0)	0.267	0/31 (0)	0.104
Anaerobes n (%)	9/231 (4)	0/15 (0)	0.267	0/31 (0)	0.104
Streptokokken Spezies n (%)	17/231 (7)	1/15 (7)	0.914	3/31 (10)	0.609
Candida Spezies n (%)	1/231 (1)	0/15 (0)	0.524	0/31 (0)	0.351
Corynebacterium Spezies n (%)	1/231 (0.4)	0/15 (0)	0.714	0/31 (0)	0.591

4.6 Komorbiditäten

Tabelle 11.: Anzahl Komorbiditäten

Anzahl Komorbiditäten	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
0 n (%)	110/323 (34)	2/17 (12)	0.046	5/44 (11)	<0.001
1 n (%)	96/323(30)	5/17 (29)	0.977	12/44 (27)	0.702
≥ 2 n (%)	117/323 (36)	10/17 (59)	0.046	27/44 (61)	<0.001

Informationen zu Komorbiditäten lagen für 323 Patienten vor.

77 Patienten (24 %) litten an einem Diabetes mellitus. Während die Rate der Patienten mit einem Diabetes mellitus im frühmortalen Kollektiv der Gesamtheit (24 %) entsprach, zeigten 36 % ($p = 0.036$) der spätmortalen Patienten dieses Krankheitsbild.

16 % aller Patienten hatten eine Herzinsuffizienz. Dabei standen 29 % ($p = 0.169$) Betroffene im frühmortalen Kollektiv 30 % ($p = 0.011$) im spätmortalen Kollektiv gegenüber.

Eine chronische Niereninsuffizienz lag bei 15 % der an SD erkrankten Patienten vor. Mit 53 % ($p < 0.001$) war dieses Krankheitsbild bei mehr als der Hälfte der frühmortalen Patienten vertreten. Im spätmortalen Kollektiv lag die Rate bei 32 % ($p < 0.001$).

Von einer chronisch-obstruktiven Lungenerkrankung waren insgesamt 10 % der Patienten betroffen. Dabei zeigten 12 % ($p = 0.832$) der frühmortalen und 23 % ($p = 0.008$) der spätmortalen Patienten dieses Krankheitsbild.

Weitere relevante Komorbiditäten der Gesamtheit waren ein zu Grunde liegendes malignes Geschehen (21 %), rheumatische Erkrankungen (7 %), Alkoholsucht (7 %) und Drogenabhängigkeit (3 %). Die absoluten Zahlen sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Tabelle 12.: Auswertung Komorbiditäten

Komorbiditäten	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
Diabetes mellitus n (%)	77/323 (24)	4/17 (24)	0.975	16/44 (36)	0.036
Maligne Tumorerkrankungen n (%)	68/323 (21)	6/17 (35)	0.164	11/44 (25)	0.490
Rheumatische Erkrankungen n (%)	22/323 (7)	1/17 (6)	0.873	4/44 (9)	0.534
Herzinsuffizienz n (%)	53/323 (16)	5/17 (29)	0.169	13/44 (30)	0.011
COPD n (%)	33/323 (10)	2/17 (12)	0.832	10/44 (23)	0.008
Chronische Niereninsuffizienz n (%)	49/323 (15)	9/17 (53)	< 0.001	14/44 (32)	< 0.001
Alkoholsucht n (%)	24/323 (7)	0/17 (0)	0.100	5/44 (11)	0.312
Drogenabhängigkeit n (%)	11/323 (3)	0/17 (0)	0.271	0/44 (0)	0.070

4.7 ASA-Risikoklassifizierung

Die ASA-Klassifizierung lag für 308 Patienten vor. 56 % davon wurden in die Klasse 3 eingeordnet. Weitere 30 % wurden der Klasse 2 zugesprochen. Die restlichen Patienten wurden auf die Klassen 4 (10 %) und 1 (4 %) aufgeteilt. Keiner der Patienten gehörte der Klasse 5 oder 6 an.

Sowohl im Kollektiv der frühmortalen Patienten ($p = 0.253$) als auch der Spätmortalen ($p = 0.055$) wurde niemand der ASA-Klasse 1 zugeordnet. Während 30 % aller Patienten der Klasse 2 angehörten, waren 6 % ($p = 0.017$) der frühmortalen und 7 % ($p < 0.001$) der spätmortalen Patienten dieser Klasse zugehörig. Sowohl in der ASA-Klasse 3 als auch der ASA-Klasse 4 übertrafen die Raten der früh- und spätmortalen Kollektive die der Gesamtheit an SD erkrankten Personen. 63 % (frühmortal) bzw. 67 % (spätmortal) stehen hier 56 % (gesamt) in der Klasse 3 gegenüber. 31 % (frühmortal) sowie 26 % (spätmortal) stehen 10 % der insgesamt der Klasse 4 zugeordneten Patienten gegenüber.

Tabelle 13.: Auswertung ASA - Risikoklassifizierung

ASA score	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
1 n (%)	12/308 (4)	0/16 (0)	0.253	0/43 (0)	0.055
2 n (%)	91/308 (30)	1/16 (6)	0.017	3/43 (7)	<0.001
3 n (%)	173/308 (56)	10/16 (63)	0.600	29/43 (67)	0.108
4 n (%)	32/308 (10)	5/16 (31)	0.018	11/43 (26)	0.002

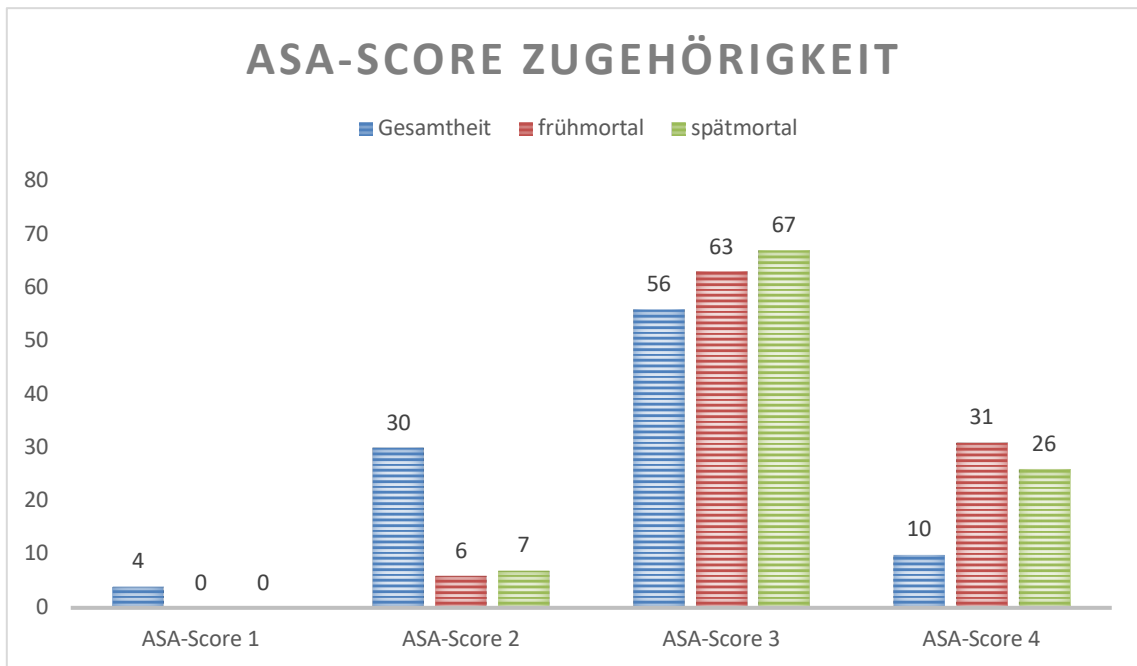


Abbildung 3.: Verteilung nach ASA-Risikoklassifizierung

4.8 Knöcherne Beteiligung nach Eysel & Peters

9 % der Fälle ließen sich dem Stadium I zuordnen. Hier war nativradiologisch keine knöcherne Beteiligung der Wirbelkörper ersichtlich. In den restlichen Fällen war eine Destruktion der Wirbelkörper nachweisbar. 37 % zeigten gleichzeitig eine Kyphosierung und waren somit dem Stadium III zuzuordnen. Die verbleibenden 53 % waren kongruent mit Stadium II. Eine Ankylosierung im Sinne von Stadium IV war bei keinem Patienten zu sehen.

Dem Stadium 1 wurden 13 % ($p = 0.611$) der frühmortalen Patienten zugeordnet. Keiner der 43 spätmortalen Patienten in dem Stadium war ohne knöcherne Beteiligung der Wirbelkörper ($p = 0.003$). Gleichzeitig zeigen 60 % der spätmortalen Patienten eine knöcherne Beteiligung mit Kyphosierung (Stadium 3). Dem gegenüber stehen 37 % im frühmortalen Kollektiv und 39 % der Gesamtheit.

Tabelle 14.: Auswertung nach Eysel- & Peters - Klassifikation

Stadium (Eysel/Peters)	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
I n (%)	28/318 (9)	2/16 (13)	0.611	0/43 (0)	0.003
II n (%)	167/318 (53)	8/16 (50)	0.836	17/43 (40)	0.067
III n (%)	123/318 (39)	6/16 (37)	0.921	26/43 (60)	0.002

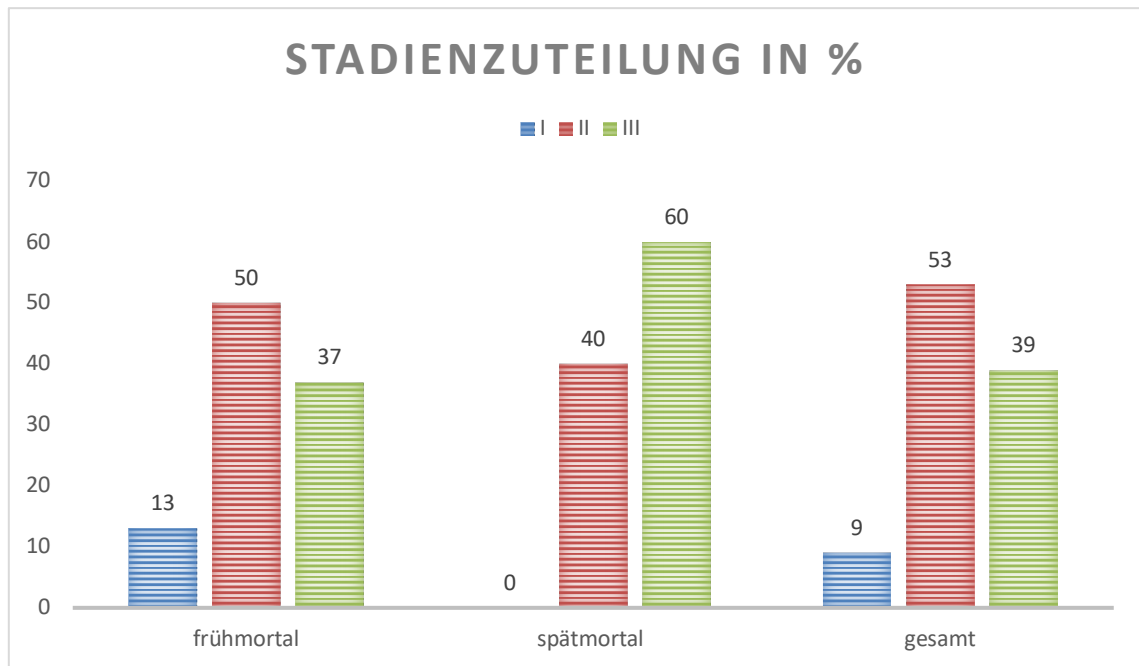


Abbildung 4.: Stadienzuteilung nach Eysel & Peters in %

4.9 Operative Therapie

Insgesamt wurden 323 (88 %) Patienten operativ versorgt. Die durchschnittliche Zeit zwischen stationärer Aufnahme ins Krankenhaus bis zur operativen Intervention betrug 4 Tage. 47 % der operativen Behandlungen wurden in einem einzeitigen Verfahren durchgeführt. Bei den frühmortalen Patienten lag die Rate an einzeitigen Eingriffen bei 75 % ($p = 0.022$), bei den spätmortalen Patienten bei 32 % ($p = 0.444$).

Tabelle 15.: Auswertung Operative Therapie

	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
Operative Therapie n (%)	284/323 (88)	16/17 (94)	0.379	35/44 (80)	0.066
Tage bis zur Operation, Median [IQA]	4 [2.0- 8.0]	5 [2; 20]	0.233	4 [2; 9]	0.478
Einzeitige operative Eingriffe n (%)	132/279 (47)	12/16 (75)	0.022	14/44 (32)	0.444

4.10 Neurologische Defizite nach Frankel

Tabelle 16.: Auswertung nach Frankel - Klassifikation

Neurologisches Defizit (Frankel) n (%)	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
A	4/323 (1)	0/17 (0)	0.509	1/44 (2)	0.542
B	17/323 (5)	4/17 (24)	0.008	7/44 (16)	0.004
C	27/323 (8)	1/17 (6)	0.691	4/44 (9)	0.852
D	26/323 (8)	1/17 (6)	0.725	2/44 (5)	0.325
E	249/323 (77)	11/17 (65)	0.234	30/44 (68)	0.130

Der Großteil der Patienten wurde der Klasse E nach Frankel zugeteilt. 77 % der 323 Patienten hatte keine neurologischen Defizite. 8 % wurden in die Klasse D eingestuft. Weitere 8 % in die Klasse C, 5% in die Klasse B und 1 % in die Klasse A.

Neurologische Defizite im Sinne der Klasse A waren selten (1 % der Gesamtheit). Während keiner der frühmortalen Patienten neurologische Defizite im Sinne der Klasse A aufwies, wurde ein Patient und somit etwa 2 % ($p = 0.542$) der Spätmortalen dieser Klasse zugeordnet. Während nur 5 % der gesamten Patienten der Klasse B zugeteilt wurden, lag die Zahl im frühmortalen Kollektiv bei 24 % und bei 16 % im Spätmortalen. Weitere Zahlen sind Tabelle 16 zu entnehmen.

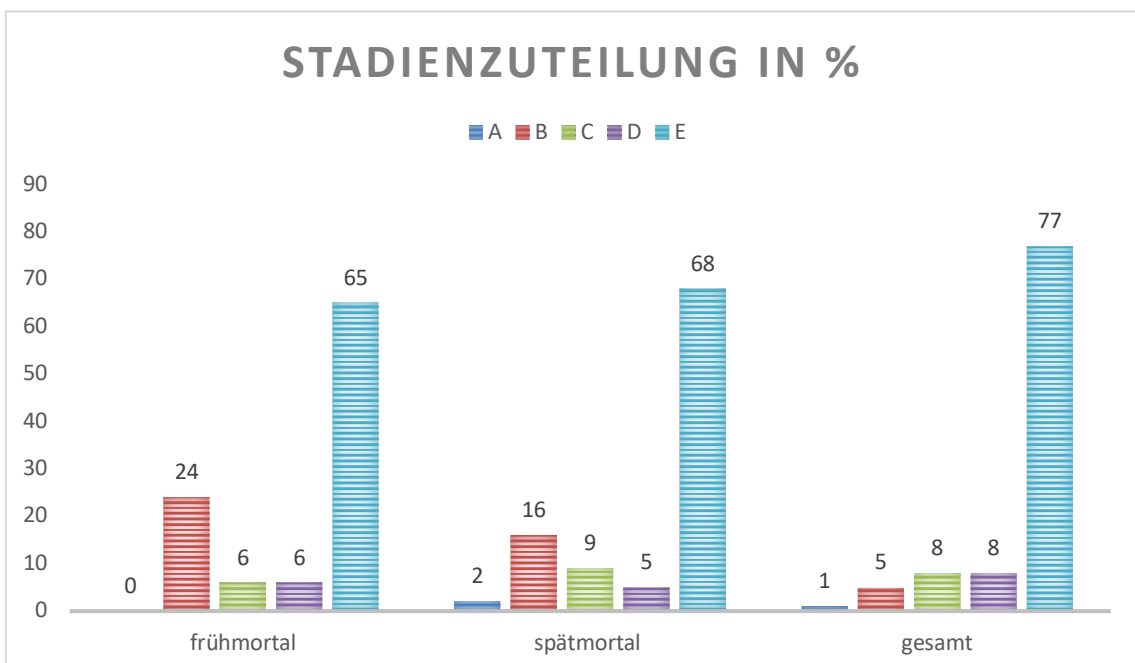


Abbildung 5.: Verteilung nach Frankel-Klassifikation

4.11 Mortalität

In 323 Fällen konnte eine Aussage zur Mortalität getroffen werden. 61 Patienten verstarben innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung. Das heißt, die 1-Jahresmortalitätsrate lag bei 18,85 %.

17 Patienten waren von einer frühen Mortalität betroffen. Das entspricht einer Rate von etwa 5,3 %. Dem gegenüber stehen 44 Patienten, die von einer späten Mortalität betroffen waren. Entsprechend sind 13,6 % der Patienten im Zeitraum zwischen den Tagen 31 und 365 verstorben.

Reinfektionen gab es im Kollektiv der frühmortalen Patienten nicht. 5 % der spätmortalen Patienten hatten eine erneute SD. Insgesamt waren 7 % der Patienten von einer Reinfektion betroffen.

Tabelle 17.: Auswertung Mortalität und Reinfektionen

	Gesamt	Frühmortal	p-Wert	Spätmortal	p-Wert
Reinfektion n (%)	24/323 (7)	0/17 (0)	0.100	2/44 (5)	0.405
1-Jahresmortalität n (%)	61/323 (19)	17/323 (5)		44/323 (14)	

4.12 Risikofaktoren der Mortalität

Unsere multivariable Analyse ergab, dass sowohl eine chronische Niereninsuffizienz (OR: 9.073; 95%KI: 4.186-19.666; $p < 0.001$) als auch eine Infektion mit dem virulenten Bakterium *S. aureus* (OR: 6.081; 95%KI: 2.491-14.844; $p < 0.001$) einen signifikanten Einfluss auf die Mortalität innerhalb der ersten 30 Tage nach Diagnosestellung hatten.

Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz waren zudem in geringerem Maße mit einer späten Mortalität assoziiert (HR: 1.95; 95%KI: 1.254-3.032; $p = 0.003$). Weitere Einflussgrößen auf die späte Mortalität waren ein Alter über 70 Jahren (HR: 2.417; 95%KI: 1.575-3.708; $p < 0.001$), ein ASA-Score über 2 (HR: 5.237; 95%KI: 2.588-10.597; $p < 0.001$) und eine Bakteriämie (HR: 1.829; 95%KI: 1.238-2.701; $p = 0.002$).

In Abbildung 6 finden sich die Kaplan-Meyer-Schätzer für die Faktoren Bakteriämie (a), chronische Niereninsuffizienz (b), Alter (c) und ASA-Score (d).

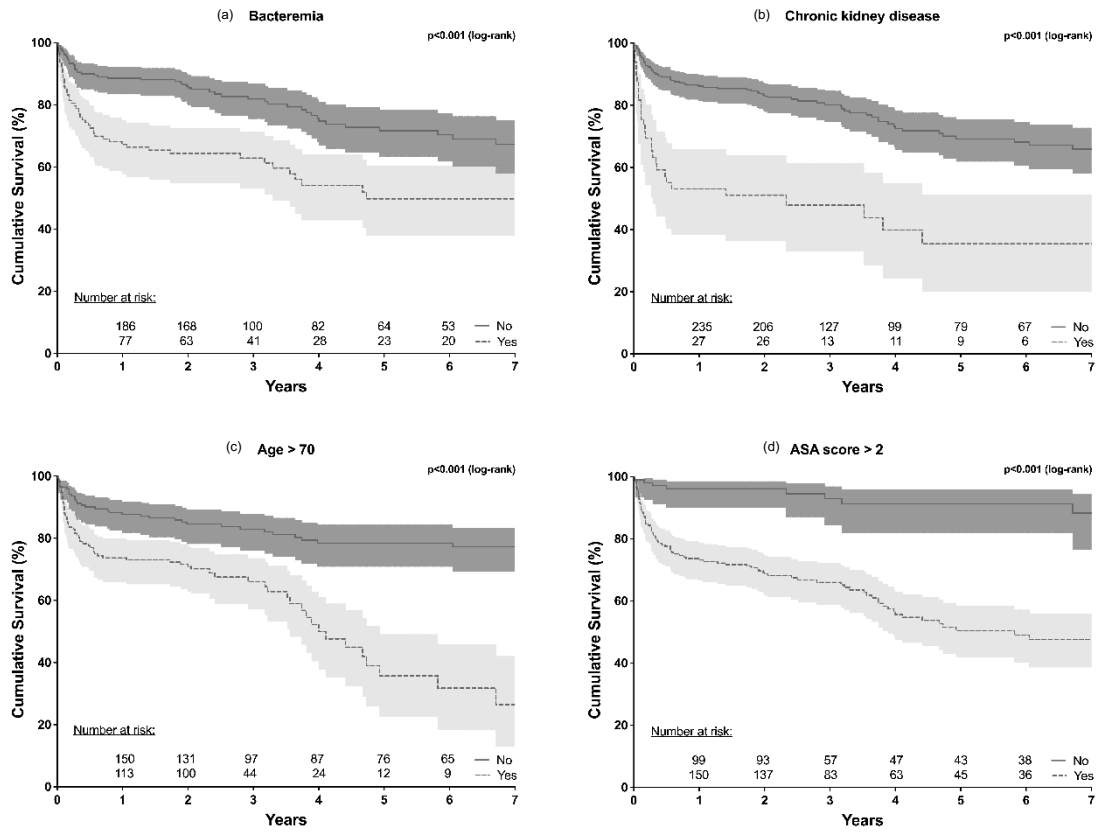


Abbildung 6.: Kaplan-Meier-Schätzer für frühe- und späte Mortalität basierend auf unabhängigen Prädiktoren

5 Diskussion

Mit der Studie zur frühen und späten Mortalität bei SD wurde erstmals ein prospektiver Ansatz zur Erfassung zeitraumspezifischer Mortalitätsraten und ihrer prädiktiven Risikofaktoren verfolgt. Insgesamt liegen der Forschungsarbeit Daten von 323 erkrankten, erwachsenen, in der Universitätsklinik Köln behandelten Patienten zugrunde. Neben demografischen Aspekten wurden klinische Charakteristika der individuellen Krankheitsverläufe analysiert und im Folgenden präsentiert.

Mit einer Inzidenz von bis zu 7,4 ist die SD eine seltenere Wirbelsäulenerkrankung. Das Krankheitsbild betrifft besonders ältere Menschen. In unserem Patientengut betrug das Durchschnittsalter bei Erstdiagnose 69 Jahre (IQA: 60; 76). Dies deckt sich mit anderen Studien, die eine Häufung in der 6.-8. Lebensdekade beschreiben ^{6,28,235,40,45,87,119,171,186,197,210}. Besonders der demografische Wandel wird in den westlichen Industrienationen als Ursache für steigende Fallzahlen ausgemacht. Eine zunehmende Lebenserwartung und damit wachsende Multimorbidität stehen im Vordergrund. Diese sind nicht nur unabhängige Risikofaktoren einer Infektion, sondern führen auch zu vermehrten chirurgischen Eingriffen am Bewegungsapparat ^{108,157}.

Wie auch in der Literatur waren bei uns mit 64 % der Patienten deutlich mehr Männer als Frauen betroffen ^{1,6,197,210,230,9,28,68,137,157,168,189,196}. Der Zusammenhang wird in der höheren Anzahl an Komorbiditäten vermutet. Auch höhere BMI-Werte als Maß des Ernährungszustands bei Männern als bei Frauen könnten einen Einfluss haben ^{188,204}. Übergewicht selbst wurde als Risikofaktor bereits identifiziert ^{7,112,139}. In unserer Studie lag der durchschnittliche BMI-Wert bei 26 (IQA: 23; 30) und somit im übergewichtigen Bereich. Aufgrund eines BMI-Durchschnitts von 26 in der deutschen Allgemeinbevölkerung lassen sich hier aber keine Rückschlüsse ziehen ²⁰⁴.

Bei mehr als der Hälfte unserer Patienten zeigte sich ein Befall des lumbalen Wirbelsäulenabschnitts (64 %). Thorakale Infektionen traten bei 28 % auf und der Halswirbelbereich war in 3 % der Fälle betroffen. Der Befall eines einzelnen Wirbelsäulensegments trat bei uns häufiger auf (78 %) als die Beteiligung Mehrerer. Die Verteilung deckt sich mit anderen Studien, in denen unspezifische Erreger die Krankheitsursache waren ^{5,20,22,28,37,93,119,155,168,234}. Der gehäufte Befall lumbaler Segmente wird unter anderem mit einer im Alter durch Degeneration zunehmende Revaskularisierung der lumbalen Bandscheiben in Verbindung gebracht. Ein Übertritt auf den Knochen bei hämatogener Pathogenese ist durch höhere Blutvolumenflüsse in kaudalen Ebenen vereinfacht möglich ^{6,80}. Anders ist es bei spezifischen Erregern. Mykobakterien führen besonders zu einem Befall der Brustwirbelsäule und des thorakolumbalen Übergangs ^{32,40,56,213}. Ein Grund hierfür könnte der Befall mediastinaler Lymphknoten bei einer pulmonalen Tuberkulose

sein. Von hier ist ein Übergang der Infektion auf die Wirbelkörper über die Lymphbahnen möglich²¹³.

In unserer Studie konnten wir bei 73 % der Infektionen einen ursächlichen Erreger nachweisen. Die Nachweisquoten anderer Autoren variieren zwischen 30 und 83 %^{30,40,74,145,155,157,168,202,234,237}. Gleichzeitig zeigte sich mit 88 % ($p = 0.117$) eine erhöhte Nachweisrate im Kollektiv der Frühmortalität. Eine im Vergleich höhere Erregerlast bei bereits schnell fortgeschrittener Infektion könnte den gesteigerten Nachweiserfolg begründen. Ein fehlender Keimnachweis schließt eine bakterielle Infektion keineswegs aus. Gründe können eine niedrige Erregerlast im Blut oder der Gewebeprobe, zum Beispiel bei Probenentnahme nach begonnener antiinfektiver Behandlung sein^{45,85,197}. Im Vergleich der Literatur zeigen sich derweil zur heutigen Zeit hin steigende Nachweisquoten. Das heutige Verständnis der Relevanz eines positiven Erregernachweises, neuere Technologien und verbesserte Nachweismöglichkeiten könnten dies erklären.

Etwa die Hälfte aller Erreger (48 %) in unserer Studie wurden im Sinne einer Bakteriämie im Blut detektiert. *S. aureus* ist laut Literatur der häufigste Auslöser einer hämatogenen Infektion und gleichzeitig auch der am meisten nachgewiesene Erreger bei SD^{6,20,22,40,68,74,81,155,196,234}. Dieser machte in unserer Arbeit 41 % der Mikroorganismen aus. Generell entspricht unser Erregerspektrum der Verteilung anderen Studien in westlichen Ländern¹⁵⁵. Die mit Fremdkörper- Infektionen und Inokulation assoziierten Koagulase-negativen Staphylokokken¹⁸⁴ (22 %) sowie gramnegative Species (9 %) und Enterokokken (8 %) waren weitere Pathogene. Nur etwa 4 % der Erreger waren spezifische Erreger, drei Viertel davon Mykobakterien. Der Grund für den geringen Anteil an spezifischen Erregern könnten niedrige Tuberkuloseraten in Deutschland sein²⁵. Ein Anstieg der Tuberkulosefälle in den westlichen Ländern ist unter anderem aufgrund der Globalisierung und damit zunehmender Migration von Menschen aus Tuberkulose- Endemiegebieten zu erwarten^{56,153,156,182,213,215,224}. Als Folge wird wahrscheinlich auch die tuberkulöse SD in Zukunft präsenter sein.

Streptokokken machten 7 % der nachgewiesenen Erreger aus. Sie treten ebenso wie Enterokokken gehäuft im Rahmen infektiwer Endokarditiden auf und werden mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung gebracht¹¹³. Eine Aussage hierzu lässt sich aufgrund unseres Studiendesigns nicht treffen. Allerdings wiesen 5 % aller Patienten in unserer Arbeit eine parallel verlaufende Endokarditis auf. Die Raten in der Literatur liegen mit Ausnahme der Studie von Pigrau et al.¹⁶⁸ (30,8 %) meist unter 11 %^{9,71,87,219}. Auffällig war bei uns eine signifikant erhöhte Rate an Endokarditiden in der von Spätmortalität betroffenen Patientengruppe. Diese lag bei 16 % ($p = 0.004$), während keiner der 17 frühmortalen Patienten eine Endokarditis zeigte. Viezens et al.²¹⁹ konnten ebenso wie

wir keinen Einfluss der Endokarditis auf die Mortalität bei SD nachweisen. Dennoch kommt es durch die Diagnose der Herzinnenhautentzündung zu einer signifikanten Verzögerung des operativen Eingriffs und zu einer insgesamt verlängerten Hospitalisierung. Weitere extraspinale Manifestationen waren Empyeme, die bei 33 % der Patienten nachgewiesen wurden, sowie Psoasabszesse (22 % der Patienten). Andere Studien zeigten ähnliche Raten ^{135,145,164,202,219}. Im Vergleich zur Gesamtheit war in unserer Studie die relative Zahl an Psoasabszessen in der im ersten Jahr verstorbenen Gruppen merklich höher. Während sich mit 16 von 44 (36 %) spätmortalen Patienten sogar eine signifikant erhöhte Rate an Abszedierungen zeigte ($p = 0.011$), konnte im frühmortalen Kollektiv bei 6 von 17 (35 %) erkrankten Patienten keine Signifikanz nachgewiesen werden ($p = 0.185$). Es lässt sich allerdings mutmaßen, dass dies mit der geringen Grundgesamtheit der frühmortalen Gruppe zusammenhängt. Abszesse können Zeichen für ein fortgeschrittenes Entzündungsgeschehen und somit als Komplikation einer Infektion gewertet werden ¹⁶⁴. Eine erhöhte Wahrscheinlichkeit beim Vorliegen dieser Komplikation zu versterben, erscheint logisch. Vermehrte operative Eingriffe zur Abszessausträumung und die Schwierigkeit einer Eradikation des Erregers bei nachweislich häufigeren Reinfektionen ¹⁴⁵, könnten dies begründen.

Frangen et al.⁵⁹ beschreiben Abszesshäufigkeiten von bis zu 59 %. Unter anderem durch den dabei entstehenden Druck auf das Rückenmark kann es zu neurologischen Ausfällen kommen ⁸. Sowohl sensorische als auch motorische Ausfälle sind nicht unüblich. 23 % unserer Patienten waren davon betroffen. Die Schweregrade variierten. Nach Frankel wurden 8 % der Patienten dem Grad D zugeteilt, 8 % dem Grad C, 5 % Grad B und in 1 % der Fälle lag eine komplette Querschnittslähmung vor. Der Rest der Patienten hatte diesbezüglich keine Einschränkungen. Vergleichbare Ergebnisse und Erkenntnisse wurden in anderen Arbeiten bereits beschrieben ¹⁷⁹. Auffällig ist, dass bei uns die im ersten Jahr verstorbenen Patienten vermehrt an stärkeren neurologischen Defiziten litten. Hier lässt sich ein Shift in der Verteilung vermuten. Während gemessen an ihrem Anteil an der Gesamtheit weniger Patienten mit Grad E (77 % der Gesamtheit; frühmortal: 65 %, spätmortal: 68 %) und D (8 % der Gesamtheit; frühmortal: 6 %; spätmortal: 5 %) im ersten Jahr verstarben, zeigte sich mit einer Zugehörigkeit von 24 % ($p = 0.008$) der frühmortalen und 16 % ($p = 0.004$) der spätmortalen Patienten zum Grad B (5 % der Gesamtheit) eine im Verhältnis deutlich erhöhte Sterberate. 2 % der spätmortalen Patienten waren dem Grad A (1 % der Gesamtheit) zugeteilt. In der multivariablen Analyse ließ sich hier jedoch keine Signifikanz nachweisen ($p = 0.721$).

Neurologische Ausfälle können nicht nur durch Abszesse bedingt sein. Im Spinalkanal verlaufende Nervenleitungen werden unter anderem durch das knöcherne Gerüst der

Wirbelsäule, Bänder und Muskeln geschützt. Bei einer spinalen Instabilität kann diese Schutzfunktion zum Teil nicht mehr gewährleistet werden⁹². Eysel & Peters⁵² haben eine segmentale Instabilität in ihrer Klassifikation zur nativradiologischen Einteilung der SD als fortgeschrittenes Krankheitsstadium mit vermehrtem Substanzverlust beschrieben (s. Kapitel 3.3.3). Ihre Einteilung zeigte bei uns keinen relevanten Unterschied in der Zuordnung der Patienten zwischen dem frühmortalen Kollektiv und der Gesamtheit. In den Fokus rückt die Klassifikation beim spätmortalen Kollektiv. Im Gegensatz zu den anderen beiden Gruppen ist hier auffällig, dass keiner der Verstorbenen dem Stadium 1 entsprach (0/44; $p = 0.003$) und somit immer eine knöcherne Beteiligung der Wirbelkörper präsent war. Auch im zweiten Stadium ist der Anteil geringer (40 % vs. 50 % bzw. 53 %), jedoch nicht signifikant. Dafür ist eine Instabilität im Sinne einer segmentalen Kyphosierung der Wirbelsäule mit einem Anteil von 60 % ($p = 0.002$) deutlich höher als in der frühmortalen Gruppe (37 %) und der Gesamtheit (39 %). Es lässt sich vermuten, dass eine Wirbelsäuleninstabilität im Krankheitsverlauf ein Risikofaktor für Mortalität sein kann. In den ersten 30 Tagen stehen jedoch andere Faktoren im Vordergrund.

Relevante neurologische Ausfälle werden als Hauptindikation zur operativen Therapie angesehen. Aber auch eine erfolglose konservative Therapie, Wirbelsäuleninstabilität, (Prä-)Sepsis, eine knöcherne Destruktion der Wirbelsäule und intraspinale Emyeme oder ventrale und paravertebrale Abszesse > 2,5 cm sollen laut aktueller Leitlinie operativ versorgt werden^{8,80,81}. 88 % unserer Patienten wurden einer Operation unterzogen. Damit liegt die Rate deutlich höher als in den meisten anderen Arbeiten. Mylona et al.¹⁵⁵ haben in ihrem Review eine Eingriffsrate von 48 % beschrieben, zählten allerdings auch Biopsien dazu. Mögliche Gründe für die hohe Quote werden im Verlauf der Arbeit diskutiert. 47 % der Patienten wurden mehreren operativen Eingriffen unterzogen. Eine signifikant hohe Quote an einzeitigen Eingriffen in der frühmortalen Gruppe (75 %; $p = 0.022$) lässt sich mit dem kritischen Zustand des Kollektivs bei Versterben innerhalb der ersten 30 Tage erklären, sodass womöglich Folgeoperationen aufgrund des schlechten Gesundheitszustands kontraindiziert waren.

In den allermeisten Fällen einer SD reicht ein konservatives Vorgehen aus^{35,37,238}. Eine antimikrobielle Therapie, adäquate Schmerztherapie und Ruhigstellung des betroffenen Segments stehen im Mittelpunkt^{73,81,197,236}.

Viele Studien haben sich mit Vorerkrankungen bei SD und ihrem Einfluss auf die Entwicklung der Infektion beschäftigt. Typischerweise zeigt sich die SD vermehrt bei Menschen mit Komorbiditäten. Etwa jeder vierte (24 %) unserer Patienten war diabeteskrank, 21 % hatten eine bösartige Tumorerkrankung, 16 % eine Herzinsuffizienz und 15 % eine

chronische Niereninsuffizienz, 10 % eine COPD, jeweils 7 % eine rheumatische Erkrankung oder Alkoholsucht und 3 % waren drogenabhängig. Das gesteigerte Infektionsrisiko durch die genannten Erkrankungen ist bekannt. Diabetes wurde schon früh als begünstigende Erkrankung identifiziert. Andere Autoren beschreiben Häufigkeiten von bis zu 31 %. Auch die anderen Nebenerkrankungen entsprechen in der Häufigkeitsverteilung den anderen Studien^{9,84,87,109,119,145,163,186,210}.

Auf der anderen Seite sind Risikofaktoren, die die Mortalitätsrate einer SD beeinflussen erst wenig erforscht. Akiyama et al.⁹ beschrieben, dass ein bestehender Diabetes, Leberzirrhose, Hämodialyse, malignes Tumorleiden und infektionsbedingte Endokarditiden das Risiko während des Krankenhausaufenthalts (durchschnittliche Liegezeit 48 Tage (IQA: 25–79)) zu versterben, signifikant erhöhen. Infektionsbedingte Endokarditiden wurden bereits von Koslow et al.¹¹³ mit einer erhöhten Sterblichkeit in Verbindung gebracht. Kehrer et al.¹⁰⁹ fanden in ihrer Studie neurologische Defizite und Abszesse innerhalb des ersten Jahres nach Diagnosestellung und Alkoholabhängigkeit als langfristige Risikofaktoren, welche zum Tod nach SD führen können. Zudem zeigte sich bei Loibl et al.¹³⁵ eine höhere Mortalität während der Hospitalisierung (durchschnittliche Liegezeit 31,5 Tage) bei einem CCI von ≥ 2 sowie einem CRP-Wert von ≥ 100 mg/l. In den meisten Arbeiten werden nur die Gesamtmortalität, die Krankenhaussterblichkeit oder die 1-Jahresmortalität beschrieben. Ein direkter Vergleich unserer Forschungsarbeit mit den zuvor genannten Studien ist aufgrund der unterschiedlichen Endpunkte kritisch zu betrachten.

Die frühe und späte Mortalitätsrate betrug bei uns etwa 5 % bzw. 14 %. Somit ergibt sich eine 1-Jahres-Mortalitätsrate ca. 19 %. Dieser Wert ist im Vergleich zu den meisten anderen Studien hoch. Die Raten liegen in Studien, welche nach Einführung von Antibiotikatherapien untersucht wurden, zwischen 2,1 und 24 %^{2,9,91,128,135,155,164,171,234}. Dabei fällt auf, dass besonders Studien mit einer hohen Zahl an Interventionen hohe Mortalitätsraten aufweisen^{128,202,234}. Mit Blick auf die bereits genannte hohe Zahl an operativen Eingriffen in unserer Studie (284/323) lässt sich die Mortalitätsrate vermutlich mit der Schwere der Krankheitsverläufe erklären und unterstreicht die Rolle eines Krankenhauses der Maximalversorgung. Die medizinischen Möglichkeiten erlauben es hier besonders komplexe Patienten zu behandeln, die in peripheren Kliniken nicht ausreichend versorgt werden können.

Ein weiteres Indiz hierfür könnte die Dringlichkeit zum Eingriff sein. Im Schnitt betrug die Zeit bis zum Eingriff nur 4 Tage (IQA: 2.0-8.0) und zeugt von einer geplanten Einweisung oder stark exazerbierten Fällen. In der Regel vergehen mehrere Wochen bis zur Diagnosefindung und anschließender Behandlung^{29,89,145,210}. Bekräftigt wird die Annahme

außerdem durch die Einteilung unserer Patienten in die ASA-Risikoklassifizierung. Lediglich 4 % der Patienten waren gesund und der ASA-Klasse 1 zugeordnet. Während 30 % leichte Allgemeinerkrankungen aufwiesen, wurden mehr als die Hälfte der Patienten (56 %) der Klasse 3 mit schweren Allgemeinerkrankungen zugeordnet, weitere 10 % sogar als lebensbedroht der Klasse 4 zugeschrieben. Kritisiert wird allerdings die fehlende Trennschärfe zwischen den Klassen. So kann es sein, dass verschiedene Ärzte den gleichen Patienten je nach eigener Erfahrung unterschiedlich einschätzen und so fraglich signifikante Studienergebnisse insbesondere in Bezug auf die Mortalität erzielt werden^{77,90}. Nichtsdestotrotz ist ein höherer ASA-Wert vor chirurgischen Eingriffen bei spinalen Deformitäten sowohl mit vermehrten postoperativen Komplikationen als auch einer höheren Mortalitätsrate assoziiert^{165,199}. Auch bei der SD geht ein höherer ASA-Wert mit einem schlechteren Outcome einher²³². Dies bestätigte sich in unserer Studie. Keiner der im ersten Jahr verstorbenen Patienten hatte einen ASA-Score von 1 (frühmortalen Gruppe: $p = 0.253$; spätmortalen Gruppe: $p = 0.055$). Auch ein ASA-Score von 2 wurde nur bei einem von 16 (6 %; $p = 0.017$) Patienten im frühmortalen und 3 von 43 (7 %; $p < 0.001$) Patienten im spätmortalen Kollektiv erhoben. 63 % (frühmortal) und 67 % (spätmortal) sind einem ASA-Score von 3 zuzuordnen. 31 % (frühmortal, $p = 0.018$) und 26 % (spätmortal, $p = 0.002$) einem Score von 4 und damit im Verhältnis jeweils signifikant mehr als in der Gesamtheit unserer Patienten. In der multivariablen Analyse ließ sich bei einem ASA-Wert > 2 ein signifikanter Einfluss auf die späte Mortalitätsrate nachweisen (HR: 5.237; 95%KI: 2.588-10.597; $p < 0.001$). Dabei gilt es zusätzlich sowohl den Einfluss von Nebenerkrankungen als auch eines fortgeschrittenen Alters auf die Zuteilung der ASA-Klasse zu beachten^{185,199}.

Letzteres erhöht auch als unabhängiger Faktor das Risiko einer späten Mortalität. Ein Alter über 70 Jahren konnte in unserer Studie als prädiktiver Faktor für ein Versterben zwischen Tag 30 und Tag 364 (HR: 2.417, 95%KI: 1.575-3.708; $p < 0.001$) ausgemacht werden. Die Wahrscheinlichkeit im höheren Alter zu versterben, ist bekannt und steigt exponentiell von Jahr zu Jahr³⁴. Der signifikante Einfluss des Alters auf das Überleben nach SD-Diagnose wurde bereits in der Analyse von Kehrer et al.¹⁰⁹ beschrieben. Sie wiesen eine erhöhte 1-Jahres-Sterblichkeit ab einem Alter von 65 Jahren nach. Akiyama et al.⁹ und Loibl et al.¹³⁵ beschreiben einen signifikanten Einfluss ab dem 60. Lebensjahr auf das Versterben im Krankenhaus. Ab diesem Alter konnten Issa et al.⁹¹ in ihrer epidemiologischen Analyse signifikant steigende Wahrscheinlichkeiten eines generellen Versterbens bei SD nachweisen. Die Begründung für den Einfluss des Alters liegt in der steigenden Multimorbidität. Mit steigendem Alter kommt es zu einer Häufung von Nebenerkrankungen. Charlson et al.³³ beschrieben bereits den Einfluss diverser Komorbiditäten auf die 1-Jahresmortalität in der Allgemeinbevölkerung.

Wir konnten in unserer multivariablen Analyse nachweisen, dass eine chronische Niereninsuffizienz ein prädiktiver Faktor sowohl für die frühe als auch die späte Mortalität bei SD darstellt. Die Wahrscheinlichkeit zu versterben, verneunfacht sich etwa im ersten Monat (OR: 9.073; 95%KI: 4.186-19.666; $p < 0.001$) und ist auch im Zeitraum danach bis Tag 365 noch signifikant erhöht (HR: 1.95; 95%KI: 1.254-3.032; $p = 0.003$). Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Vettivel et al.²¹⁸, die einen Einfluss der renalen Insuffizienz auf das Versterben in den ersten 30 Tagen nachweisen konnten (OR: 6.72; 95%KI: 0.64–70.26), allerdings nicht auf die 1-Jahresmortalität. Die Kohorte war in der Studie mit nur 76 Patienten jedoch sehr klein. In einer groß angelegten epidemiologischen Analyse konnten Issa et al.⁹¹ ein chronisches Nierenversagen mit einer erhöhten Mortalität in Verbindung bringen, allerdings unabhängig vom Zeitraum nach Diagnosestellung (OR= 1.88; 95% CI, 1.73–2.04; $P < 0.01$). Aagaard et al.¹ beschreiben in ihrer retrospektiven Kohortenanalyse ebenfalls einen starken Einfluss von Nierenversagen auf die Sterblichkeit. Der durchschnittliche Nachverfolgungszeitraum lag hier bei fast 5 Jahren. Sie konnten einen Anstieg des Sterberisikos um mehr als das 5fache (MRR: 5.39; 95%KI: 2.02–14.35) beobachten. Bains et al.¹⁶ haben in ihrer Arbeit explizit den Einfluss einer chronischen Niereninsuffizienz auf die Mortalität nach Wirbelsäulenoperationen erforscht und der Niereninsuffizienz ebenfalls eine besondere Rolle zugesprochen.

Ein Grund für den Einfluss der Niereninsuffizienz könnte ein durch sie geschwächtes Immunsystem sein. Eine schlechtere Filtrationsrate kann unter anderem das Ausscheiden von (bakteriellen) Toxinen und Zytokinen vermindern und den Heilungsprozess erschweren²¹¹. Ein weiterer Punkt ist, dass einige Antiinfektiva aufgrund ihrer nephrotoxischen Wirkung in der medikamentösen Therapie kontraindiziert sind und sich so die Möglichkeiten einer optimalen antiinfektiven Therapie verringern. Aber auch in Folge der Insuffizienz häufig auftretende kardiovaskuläre Erkrankungen sowie die Assoziation mit einem höheren Lebensalter und diversen Komorbiditäten dürfte das Mortalitätsrisiko zusätzlich steigern. Warum die chronische Niereninsuffizienz einen deutlich stärkeren Einfluss auf die frühe als auf die späte Mortalität hat, ist derweil schwer zu beantworten. Ein Zusammenhang zum Zeitpunkt der Erstdiagnose scheint nachvollziehbar. In unserer Arbeit erfolgte meist sehr zeitnah der operative Eingriff. Das von der Operation selbst ausgehende erhöhte peri- und postoperative Mortalitätsrisiko bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist bekannt^{142,146}.

Der chronischen Niereninsuffizienz sollte eine gesonderte Rolle im Therapiemanagement zugesprochen werden. Eine möglichst optimale Behandlung der Vorerkrankung parallel zur Therapie der SD ist angebracht und könnte die Mortalitätsrate maßgeblich beeinflussen. Risikofaktoren, die zu einer Verschlechterung der Nierenleistung führen

könnten, sollten identifiziert und möglichst reduziert oder eliminiert werden. Dazu gehören unter anderem neben einer optimalen Einstellung des Blutzuckers bei einem bestehenden Diabetes, die Einstellung des Blutdrucks und das Meiden nephrotoxischer Substanzen^{98,243}. Insbesondere Letzteres spielt in der Therapie der SD eine wichtige Rolle. Eine adäquate Schmerztherapie ist eine der Säulen in der Behandlung. Im WHO-Stufenschema sind Nicht-Opioidanalgetika als Basistherapeutika vorgesehen. Zu ihnen gehören die Nicht-steroidalen Antirheumatika. Sie können eine Schädigung der Niere hervorrufen und sind mit Bedacht zu verwenden. Auch im Rahmen der antiinfektiven Therapie eingesetzte Substanzen sollten hinsichtlich ihrer Nephrotoxizität geprüft und wenn nötig auf Alternativpräparate zurückgegriffen werden^{98,243}.

Weitere Nebenerkrankungen fielen gehäuft im spätmortalen Kollektiv auf. 36 % hatten einen nachgewiesenen Diabetes mellitus ($p = 0.036$) und 30 % eine Herzinsuffizienz ($p = 0.011$). Kehrer et al.¹⁰⁹ fanden in ihrer multivariablen Analyse einen signifikanten Einfluss des Diabetes mellitus auf die 1-Jahresmortalität (HR=2.4, 95%KI: 1.3–4.4). Auch Akiyama et al.⁹ zeigten den Einfluss der Stoffwechselerkrankung auf die Krankenhaus-Mortalität (OR 2.37; 95%KI: 1.89-2.89, $p < 0.001$). In unserer multivariablen Analyse konnten wir dies ebenso wie Vettivel et al.²¹⁸ nicht eindeutig für die untersuchten Zeiträume nachweisen. Auch eine bestehende Herzinsuffizienz wurde bereits zuvor mit einer erhöhten Sterbewahrscheinlichkeit bei SD-Erkrankung in Verbindung gebracht⁹¹. Jedoch konnte bisher wie auch bei uns keine Signifikanz für die frühe oder späte Mortalität abgeleitet werden.

Ein zweiter Faktor mit signifikantem Einfluss auf die frühe Mortalitätsrate ist eine Infektion mit *S. aureus*. Das Bakterium erhöht die Wahrscheinlichkeit im ersten Monat nach Diagnose zu versterben um das sechsfache (OR: 6.081; 95%KI: 2.491-14.844; $p < 0.001$). Einen Einfluss auf die späte Mortalitätsrate konnten wir nicht nachweisen. Bereits in anderen Studien wurde der Erreger mit einer höheren Sterberate in Verbindung gebracht. So berichteten Loibl et al.¹³⁵ bereits 2014 einen nicht-signifikanten Trend zu einer höheren Mortalitätsrate bei Patienten mit *S. aureus*-Infektion und Stangenberg et al.²⁰², dass insbesondere hämatogen detektierte *S. aureus* die Mortalität stark beeinflussen. Zu ähnlichen Erkenntnissen kamen auch Jung et al.¹⁰³, bei denen es in etwa 48% der Fälle von *S. aureus*-Bakteriämien mit SD zu einem Therapieversagen kam. Zudem haben Aagaard et al.² in einer groß angelegten, retrospektiven Studie den Nachweis erbracht, dass eine erhöhte Mortalität ab einem Jahr nach Erstdiagnose herrscht. Vollständigkeithalber sei trotzdem erwähnt, dass Kehrer et al.¹⁰⁹ eine *S. aureus*- Infektion nicht mit einer erhöhten 1-Jahresmortalität in Verbindung bringen konnten.

Die Begründung für höhere Mortalitätsraten könnte im Wesentlichen von zwei Punkten abhängen. Zum einen sind *S. aureus*-Infektionen mit mehr infektbedingten Komplikationen, einer erhöhten Morbidität und einer niedrigeren Lebensqualität nach durchgemachter Krankheit vergesellschaftet^{2,135,202}. Jeder der genannten Aspekte dürfte das Sterberisiko im weiteren Lebensverlauf maßgeblich beeinflussen.

Zum anderen könnte die Pathogenese der SD bei *S. aureus*-Infektionen eine entscheidende Rolle spielen. Der Erreger wird besonders mit hämatogenen Infektionen assoziiert. Zwar konnten wir keinen Einfluss von Bakteriämien auf die frühe Mortalität finden, jedoch zeigt sich die späte Mortalität signifikant von ihnen beeinflusst (HR: 1.829; 95%KI: 1.238-2.701; $p = 0.002$). Stangenberg et al.²⁰² beschrieben in einer erst kürzlich erschienenen Studie bereits den signifikanten Einfluss der Blutstrominfektion auf die Mortalitätsrate.

Bakteriämien sind häufig die Folge eines metastasierenden Primärfokus. Im Gegensatz zu lokalen Infektionen kommt es dabei zu einer höheren Belastung des Immunsystems mit zum Teil fatalen Folgen. Eine komplette Eradikation des *S. aureus* erscheint besonders bei bestehender Methicillin- Resistenz schwierig. Der Heilungsprozess gestaltet sich kompliziert. Nicht selten kommt es zum Therapieversagen oder zum Rückfall mit sekundärer Bakteriämie^{20,74,103,156,168,181,222}. Die Verzögerung durch Letzteres könnte die erhöhte Wahrscheinlichkeit einer späten Mortalität nach initialer Bakteriämie erklären.

Die Pathogenität von *S. aureus* wird unter anderem durch seine Virulenzfaktoren verstärkt, die ihm die Fähigkeit zur Abszessformierung geben^{36,164}. Abszesse selbst wurden bereits als prädiktiver Risikofaktor für ein früheres Versterben ausgemacht¹⁰⁹.

Eine Verringerung der Infektionsraten mit *S. aureus* sowie die Verhinderung oder frühestmögliche Detektion einer Bakteriämie könnten sowohl die frühe als auch die späte Mortalität bei SD reduzieren. Goto et al.⁶⁷ beschreiben in ihrer Studie eine deutliche Reduktion der frühen Mortalität bei SD- unabhängigen *S. aureus*-Bakteriämien allein anhand evidenzbasierter Therapie- und Pflegealgorithmen. Zu ihnen zählten neben der Durchführung einer Echokardiografie (OR: 0.73; 95%-KI: 0.68-0.78), eine erregergerechte Antibiotikatherapie (OR: 0.74; 95%-KI: 0.68-0.79) und die Konsultation eines Infektiologen (OR: 0.61; 95%-KI: 0.56-0.65). In Kombination aller drei Mittel konnten sogar noch bessere Ergebnisse erzielt werden (OR: 0,33; 95%-KI: 0,30–0,36). Auch Vogel et al.²²⁰ und Hagel et al.⁷⁵ bestätigten die Rolle der Mitbehandlungen durch einen Infektiologen und unterstrichen zudem die Wichtigkeit von Folgeblutkulturen zur Therapiekontrolle und frühzeitigen Detektion von Komplikationen.

Generell ist die Bedeutung von Blutkulturen in der Diagnostik hervorzuheben. Sie kann Hinweise zur Ätiologie der Erkrankung liefern und ist meist Grundlage der Therapie²⁰².

Eine initiale empirische Behandlung senkt die Wahrscheinlichkeit eines Pathogennachweises stark ²⁰². Sofern es die Gesundheitssituation des Patienten zulässt, sollte eine antimikrobielle Therapie erst nach Erregernachweis initiiert werden ^{80,81,189,236}. Bei Nachweis von Erregern im Blut ist eine gezielte, symptomorientierte Fokussuche mithilfe bildgebender Diagnostik, die sofortige Fokussanierung sowie Einleitung einer aggressiven medikamentösen Therapie mit hochdosierten, parenteralen Gabe wirksamer Antibiotika wichtig ^{41,75}. Ein besonderes Augenmerk sollte auf die mit *S. aureus* assoziierten Primärfokuse gerichtet werden. Hierzu zählen Infektionen im Bereich des Urogenitalsystems, des Gastrointestinalsystems, des Herzens, des oropharyngealen Raums, der Haut oder Katheter-assoziierte Infektionen ^{37,155,169,181,227}.

Unter anderem eine nicht adäquate Eradikation des Primärfokus kann zu einem erneuten Aufflammen einer SD führen. Bei 24 (7 %) unserer Patienten kam es zu einer Reinfektion. In der Literatur werden bis zu 14 % Rezidive beschrieben ^{35,145,155,171,197}. Die niedrigeren Reinfektionsraten in unserem frühmortalen (0 %) und spätmortalen Kollektiv (5 %) lassen sich mit dem durch ein früheres Versterben verkürzten Nachverfolgungszeitraum erklären, welcher die Wahrscheinlichkeit für ein erneutes Auftreten der Infektion reduziert.

Obwohl wir die Studie mit Daten eines einzigen Krankenhauses durchgeführt haben, konnte eine sehr hohe Fallzahl an Patienten die Signifikanz der analysierten Parameter untermauern. Das prospektive Design der Studie hat es ermöglicht, vermutete prädiktive Risikofaktoren zu erfassen und zu analysieren. Das Nutzen von etablierten Scores wie der ASA-Risikoklassifikation als Tool zur Beurteilung des körperlichen (präoperativen) Zustands oder der Frankel-Klassifikation zur Beurteilung von Rückenmarksverletzungen steigert die Aussagekraft. Uns ist es gelungen, Parameter zu detektieren, die zu verschiedenen Zeitpunkten der Nachbehandlung signifikant zum Versterben der Patienten beitragen und dessen Betrachtung zukünftig ein höheres Maß an Aufmerksamkeit zuteilwerden sollte.

Die Erhebung der Komorbiditäten erfolgte retrospektiv. Durch die prospektive Untersuchung dieser Parameter könnte ein noch höherer Einfluss dieser auf die Mortalitätsrate aufgedeckt werden. Somit bleibt eine Dunkelziffer an nicht detektierten Komorbiditäten, welche nicht in der Auswertung berücksichtigt werden konnten. Gleichzeitig wäre eine Differenzierung der chronischen Niereninsuffizienz in ihre unterschiedlichen Schweregrade sinnvoll, um den genauen Einfluss noch weiter zu qualifizieren.

Limitierungen der Studie sind unter anderem die Patientenauswahl. Bei unserem Patientengut handelt es sich um Fälle, die in einem Klinikum der Maximalversorgung behan-

delt wurden. Oftmals werden hier kompliziertere Fälle betreut bzw. Patienten, die aufgrund ihres schlechten Zustandes aus kleineren Krankenhäusern übernommen wurden. Die Zahl einfacher Verläufe in Anfangsstadien ist vermeidlich niedriger. Somit mag das Krankheitsbild nicht in seiner vollen Breite erfasst und analysiert werden.

6 Literaturverzeichnis

1. AAGAARD, T., ROED, C., DAHL, B. & OBEL, N. *Long-term prognosis and causes of death after spondylodiscitis: A Danish nationwide cohort study. Infect. Dis. (Auckl).* **48**, 201–208 (2016).
2. AAGAARD, T., ROED, C., LARSEN, A. R., PETERSEN, A., DAHL, B., SKINHØJ, P. & OBEL, N. *Long-term mortality after Staphylococcus aureus spondylodiscitis: A Danish nationwide population-based cohort study. J. Infect.* **69**, 252–258 (2014).
3. ABE, E., YAN, K. & OKADA, K. *Pyogenic vertebral osteomyelitis presenting as single spinal compression fracture: a case report and review of the literature. Spinal Cord* **38**, 639–644 (2000).
4. ABLIN, G. & ERICKSON, T. C. *Osteomyelitis of Cervical Vertebrae (and Quadriplegia) Secondary to Urinary Tract Infection. J. Neurosurg.* **15**, 455–459 (1958).
5. ACOSTA, F. L., CHIN, C. T., QUIÑONES-HINOJOSA, A., AMES, C. P., WEINSTEIN, P. R. & CHOU, D. *Diagnosis and management of adult pyogenic osteomyelitis of the cervical spine. Neurosurg. Focus* **17**, 1–9 (2004).
6. AHLHELM, F., KELM, J., NAUMANN, N., SHARIAT, K., GRUNWALD, I., REITH, W. & NABHAN, A. *Spondylitis/Spondylodisitis. Radiologe* **46**, 480–485 (2006).
7. AKBAR, M., LEHNER, B., DOUSTDAR, S., FÜRSTENBERG, C. H., HEMMER, S., BRUCKNER, T., CARSTENS, C. & WIEDENHÖFER, B. *Pyogene Spondylodisitis der Brust- und Lendenwirbelsäule. Orthopade* **40**, 614–623 (2011).
8. AKBAR, M., SOBOTTKE, R., LEHNER, B., EICHLER, M., WANG, H., CARSTENS, C. & WIEDENHÖFER, B. *Pyogene Spondylodisitis. Orthopade* **41**, 749–758 (2012).
9. AKIYAMA, T., CHIKUDA, H., YASUNAGA, H., HORIGUCHI, H., FUSHIMI, K. & SAITA, K. *Incidence and risk factors for mortality of vertebral osteomyelitis: a retrospective analysis using the Japanese diagnosis procedure combination database. BMJ Open* **3**, e002412 (2013).
10. AN, H. S. & SELDOMRIDGE, J. A. *Spinal Infections. Clin. Orthop. Relat. Res.* **444**, 27–33 (2006).
11. ARIZA, J., BOSILKOVSKI, M., CASCIO, A., COLMENERO, J. D., CORBEL, M. J., FALAGAS, M. E., MEMISH, Z. A., ROUSHAN, M. R. H., RUBINSTEIN, E., SIPSAS, N. V., SOLERA, J., YOUNG, E. J. & PAPPAS, G. *Perspectives for the Treatment of Brucellosis in the 21st Century: The Ioannina Recommendations. PLoS Med.* **4**,

e317 (2007).

12. ASAMOTO, S., DOI, H., KOBAYASHI, N., ENDOH, T., SAKAGAWA, H., IWANAGA, Y., IDA, M. & JINBO, H. *Spondylodiscitis: diagnosis and treatment. Surg. Neurol.* **64**, 103–108 (2005).
13. BABINCHAK, T. J., RILEY, D. K. & ROTHERAM, JR., E. B. *Pyogenic Vertebral Osteomyelitis of the Posterior Elements. Clin. Infect. Dis.* **25**, 221–224 (1997).
14. BABOUEE FLURY, B., ELZI, L., KOLBE, M., FREI, R., WEISSER, M., SCHÄREN, S., WIDMER, A. F. & BATTEGAY, M. *Is switching to an oral antibiotic regimen safe after 2 weeks of intravenous treatment for primary bacterial vertebral osteomyelitis? BMC Infect. Dis.* **14**, 226 (2014).
15. BAGDADE, J. D., ROOT, R. K. & BULGER, R. J. *Impaired Leukocyte Function in Patients with Poorly Controlled Diabetes. Diabetes* **23**, 9–15 (1974).
16. BAINS, R. S., KARDILE, M., MITSUNAGA, L., CHEN, Y., HARRIS, J., PAXTON, E. & MAJID, K. *Does chronic kidney disease affect the mortality rate in patients undergoing spine surgery? J. Clin. Neurosci.* **43**, 208–213 (2017).
17. BARR, T., HELMS, C., GRANT, K. & MESSAOUDI, I. *Opposing factors of Alcohol on the Immune System. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* **10**, 242–251 (2016).
18. BATSON, O. V. *THE FUNCTION OF THE VERTEBRAL VEINS AND THEIR ROLE IN THE SPREAD OF METASTASES. Ann. Surg.* **112**, 138–149 (1940).
19. BERBARI, E. F., KANJ, S. S., KOWALSKI, T. J., DAROUICHE, R. O., WIDMER, A. F., SCHMITT, S. K., HENDERSHOT, E. F., HOLTOM, P. D., HUDDLESTON, P. M., PETERMANN, G. W. & OSMON, D. R. *2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. Clin. Infect. Dis.* **61**, e26–e46 (2015).
20. BERNARD, L. ET AL. *Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. Lancet* **385**, 875–882 (2015).
21. BIANCHINI, S., ESPOSITO, A., PRINCIPI, N. & ESPOSITO, S. *Spondylodiscitis in Paediatric Patients: The Importance of Early Diagnosis and Prolonged Therapy. Int. J. Environ. Res. Public Health* **15**, 1195 (2018).
22. BONFIGLIO, M., LANGE, T. A. & KIM, Y. M. *THE CLASSIC: Pyogenic Vertebral Osteomyelitis. Clin. Orthop. Relat. Res.* **444**, 4–8 (2006).

23. BOUTIN, R. D., BROSSMANN, J., SARTORIS, D. J., REILLY, D. & RESNICK, D. *UPDATE ON IMAGING OF ORTHOPEDIC INFECTIONS*. *Orthop. Clin. North Am.* **29**, 41–66 (1998).
24. BOZGEYIK, Z., OZDEMIR, H., DEMIRDAG, K., OZDEN, M., SONMEZGOZ, F. & OZGOCMEN, S. *Clinical and MRI findings of brucellar spondylodiscitis*. *Eur. J. Radiol.* **67**, 153–158 (2008).
25. BRODHUN, B., ALTMANN, D., HAUER, B. & HAAS, W. *Bericht zur Epidemiologie der Tuberkulose in Deutschland für 2020*. Robert Koch Inst. (2020).
26. BRONER, F. A., GARLAND, D. E. & ZIGLER, J. E. *Spinal infections in the immunocompromised host*. *Orthop. Clin. North Am.* **27**, 37–46 (1996).
27. BROWN, R., HUSSAIN, M., MCHUGH, K., NOVELLI, V. & JONES, D. *Discitis in young children*. *J. Bone Jt. Surg.* **83**, 106–111 (2001).
28. BUTLER, J. S., SHELLY, M. J., TIMLIN, M., POWDERLY, W. G. & O'BYRNE, J. M. *Nontuberculous Pyogenic Spinal Infection in Adults*. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **31**, 2695–2700 (2006).
29. CARRAGEE, E. J. *The Clinical Use of Magnetic Resonance Imaging in Pyogenic Vertebral Osteomyelitis*. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **22**, 780–785 (1997).
30. CARRAGEE, E. J. *Pyogenic Vertebral Osteomyelitis**. *J. Bone Jt. Surg.* **79**, 874–80 (1997).
31. CARRAGEE, E. J., KIM, D., VAN DER VLUGT, T. & VITTUM, D. *The Clinical Use of Erythrocyte Sedimentation Rate in Pyogenic Vertebral Osteomyelitis*. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **22**, 2089–2093 (1997).
32. CHANG, M.-C., WU, H. T. H., LEE, C.-H., LIU, C.-L. & CHEN, T.-H. *Tuberculous Spondylitis and Pyogenic Spondylitis*. *Spine (Phila. Pa. 1976)*. **31**, 782–788 (2006).
33. CHARLSON, M. E., POMPEI, P., ALES, K. L. & MACKENZIE, C. R. *A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation*. *J. Chronic Dis.* **40**, 373–383 (1987).
34. CHARLSON, M., SZATROWSKI, T. P., PETERSON, J. & GOLD, J. *Validation of a combined comorbidity index*. *J. Clin. Epidemiol.* **47**, 1245–1251 (1994).
35. CHEN, W.-H., JIANG, L.-S. & DAI, L.-Y. *Surgical treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis with spinal instrumentation*. *Eur. Spine J.* **16**, 1307–1316 (2007).
36. CHENG, A. G., DEDENT, A. C., SCHNEEWIND, O. & MISSIAKAS, D. *A play in four acts:*

- Staphylococcus aureus* abscess formation. *Trends Microbiol.* **19**, 225–232 (2011).
37. CHEUNG, W. Y. & LUK, K. D. K. *Pyogenic spondylitis*. *Int. Orthop.* **36**, 397–404 (2012).
 38. CHOONG, K., MONAGHAN, P., MCGUIGAN, L. & MCLEAN, R. *Role of bone scintigraphy in the early diagnosis of discitis*. *Ann. Rheum. Dis.* **49**, 932–934 (1990).
 39. CHRISTIAN, S., KRAAS, J. & CONWAY, W. F. *Musculoskeletal Infections*. *Semin. Roentgenol.* **42**, 92–101 (2007).
 40. COLMENERO, J. D., JIMENEZ-MEJIAS, M. E., SANCHEZ-LORA, F. J., REGUERA, J. M., PALOMINO-NICAS, J., MARTOS, F., HERAS, J. G. D. L. & PACHON, J. *Pyogenic, tuberculous, and brucellar vertebral osteomyelitis: a descriptive and comparative study of 219 cases*. *Ann. Rheum. Dis.* **56**, 709–715 (1997).
 41. CORRAH, T. W., ENOCH, D. A., ALIYU, S. H. & LEVER, A. M. *Bacteraemia and subsequent vertebral osteomyelitis: a retrospective review of 125 patients*. *QJM* **104**, 201–207 (2011).
 42. COTTLE, L. & RIORDAN, T. *Infectious spondylodiscitis*. *J. Infect.* **56**, 401–412 (2008).
 43. CRAMER, J., HAASE, N., BEHRE, I. & OSTERMANN, P. A. W. *Spondylitis und Spondylodisitis*. *Trauma und Berufskrankheit* **5**, 336–341 (2003).
 44. CUSHING, A. H. *Diskitis in Children*. *Clin. Infect. Dis.* **17**, 1–6 (1993).
 45. D'AGOSTINO, C., SCORZOLINI, L., MASSETTI, A. P., CARNEVALINI, M., D'ETTORRE, G., VENDITTI, M., VULLO, V. & ORSI, G. B. *A Seven-Year Prospective Study on Spondylodiscitis: Epidemiological and Microbiological Features*. *Infection* **38**, 102–107 (2010).
 46. DARBYSHIRE, J. *Five-year assessment of controlled trials of short-course chemotherapy regimens of 6, 9 or 18 months' duration for spinal tuberculosis in patients ambulatory from the start or undergoing radical surgery*. *Int. Orthop.* **23**, 73–81 (1999).
 47. DARLEY, E. S. R. *Antibiotic treatment of Gram-positive bone and joint infections*. *J. Antimicrob. Chemother.* **53**, 928–935 (2004).
 48. DAVIS, W. T., APRIL, M. D., MEHTA, S., LONG, B. & SHROYER, S. *High risk clinical characteristics for pyogenic spinal infection in acute neck or back pain: Prospective cohort study*. *Am. J. Emerg. Med.* **38**, 491–496 (2020).

49. DONOHOE, K. J. *SELECTED TOPICS IN ORTHOPEDIC NUCLEAR MEDICINE. Orthop. Clin. North Am.* **29**, 85–101 (1998).
50. DUBOST, J.-J., LOPEZ, J., PEREIRA, B., COUDERC, M., TOURNADRE, A. & SOUBRIER, M. *Serum procalcitonin measurement is not a useful biomarker in the detection of primary infectious spondylodiscitis. Jt. Bone Spine* **84**, 503–504 (2017).
51. DUFEK, P., SALIS-SOGLIO, G. & BOZDECH, Z. *Die unspezifische bakterielle Spondylitis - eine Analyse von 32 Fällen. Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* **125**, 255–261 (2008).
52. EYSEL, P. & PETERS, K. M. *Spondylodiszitis. in Bakterielle Infektionen der Knochen und Gelenke* (eds. Peters, K. M. & Klosterhalfen, B.) 52–68 (Enke, 1997).
53. FALAGAS, M. E., BLIZIOTIS, I. A., MAVROGENIS, A. F. & PAPAGELOPOULOS, P. J. *Spondylodiscitis after facet joint steroid injection: A case report and review of the literature. Scand. J. Infect. Dis.* **38**, 295–299 (2006).
54. FATOYE, F., GEBRYE, T. & ODEYEMI, I. *Real-world incidence and prevalence of low back pain using routinely collected data. Rheumatol. Int.* **39**, 619–626 (2019).
55. FERNANDEZ, M., CARROL, C. L. & BAKER, C. J. *Discitis and vertebral osteomyelitis in children: An 18-year review. Pediatrics* **105**, 1299–1304 (2000).
56. FERRER, M. F., TORRES, L. G., RAMÍREZ, O. A., ZARZUELO, M. R. & DEL PRADO GONZÁLEZ, N. *Tuberculosis of the spine. A systematic review of case series. Int. Orthop.* **36**, 221–231 (2012).
57. FORRESTER, D. M. *Infectious spondylitis. Semin. Ultrasound, CT MRI* **25**, 461–473 (2004).
58. FRANCO, M. P., MULDER, M., GILMAN, R. H. & SMITS, H. L. *Human brucellosis. Lancet Infect. Dis.* **7**, 775–786 (2007).
59. FRANGEN, T. M., KÄLICHE, T., GOTTWALD, M., ANDEREYA, S., ANDRESS, H.-J., RUSSE, O. J., MÜLLER, E. J., MUHR, G. & SCHINKEL, C. *Die operative Therapie der Spondylodiszitis. Unfallchirurg* **109**, 743–753 (2006).
60. FRANKEL, H. L., HANCOCK, D. O., HYSLOP, G., MELZAK, J., MICHAELIS, L. S., UNGAR, G. H., VERNON, J. D. S. & WALSH, J. J. *The value of postural reduction in the initial management of closed injuries of the spine with paraplegia and tetraplegia. Spinal Cord* **7**, 179–192 (1969).
61. FRASER, R., OSTI, O. & VERNON-ROBERTS, B. *Discitis after discography. J. Bone Joint Surg. Br.* **69-B**, 26–35 (1987).

62. FRISHMAN, W. H., SOKOL, S., ARONSON, M. K., WASSERTHEIL-SMOLLER, S. & KATZMAN, R. *Risk factors for cardiovascular and cerebrovascular diseases and dementia in the elderly. Curr. Probl. Cardiol.* **23**, 1–62 (1998).
63. GAMALETSSOU, M. N., RAMMAERT, B., BUENO, M. A., MORIYAMA, B., SIPSAS, N. V., KONTOYIANNIS, D. P., ROILIDES, E., ZELLER, V., PRINAPORI, R., TAJ-ALDEEN, S. J., BRAUSE, B., LORTHOLARY, O. & WALSH, T. J. *Aspergillus osteomyelitis: Epidemiology, clinical manifestations, management, and outcome. J. Infect.* **68**, 478–493 (2014).
64. GASBARRINI, A., BORIANI, L., SALVADORI, C., MOBAREC, S., KRESHAK, J., NANNI, C., ZAMPARINI, E., ALBERGHINI, M., VIALE, P. & ALBISINNI, U. *Biopsy for suspected spondylodiscitis. Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **16 Suppl 2**, 26–34 (2012).
65. GEMMEL, F., DUMAREY, N. & PALESTRO, C. J. *Radionuclide imaging of spinal infections. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **33**, 1226–1237 (2006).
66. GOLD, R. H., HAWKINS, R. A. & KATZ, R. D. *Bacterial osteomyelitis: findings on plain radiography, CT, MR, and scintigraphy. Am. J. Roentgenol.* **157**, 365–370 (1991).
67. GOTO, M., SCHWEIZER, M. L., VAUGHAN-SARRAZIN, M. S., PERENCEVICH, E. N., LIVORSI, D. J., DIEKEMA, D. J., RICHARDSON, K. K., BECK, B. F., ALEXANDER, B. & OHL, M. E. *Association of Evidence-Based Care Processes With Mortality in Staphylococcus aureus Bacteremia at Veterans Health Administration Hospitals, 2003-2014. JAMA Intern. Med.* **177**, 1489 (2017).
68. GOULIOURIS, T., ALIYU, S. H. & BROWN, N. M. *Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. J. Antimicrob. Chemother.* **65 Suppl 3**, iii11-24 (2010).
69. GOVENDER, S. *Spinal infections. J. Bone Joint Surg. Br.* **87-B**, 1454–1458 (2005).
70. GRADOS, F., LESCURE, F. X., SENNEVILLE, E., FLIPO, R. M., SCHMIT, J. L. & FARDELLONE, P. *Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. Jt. Bone Spine* **74**, 133–139 (2007).
71. GRAMMATICO, L., BARON, S., RUSCH, E., LEPAGE, B., SURER, N., DESENCLOS, J. C. & BESNIER, J. M. *Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002–2003. Epidemiol. Infect.* **136**, 653–660 (2008).
72. GUERADO, E. & CERVÁN, A. M. *Surgical treatment of spondylodiscitis. An update. Int. Orthop.* **36**, 413–420 (2012).
73. GUPTA, A., KOWALSKI, T. J., OSMON, D. R., ENZLER, M., STECKELBERG, J. M.,

- HUDDLESTON, P. M., NASSR, A., MANDREKAR, J. M. & BERBARI, E. F. *Long-Term Outcome of Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: A Cohort Study of 260 Patients. Open Forum Infect. Dis.* **1**, ofu107 (2014).
74. HADJIPAVLOU, A. G., MADER, J. T., NECESSARY, J. T. & MUFFOLETTO, A. J. *Hematogenous Pyogenic Spinal Infections and Their Surgical Management. Spine (Phila. Pa. 1976).* **25**, 1668–1679 (2000).
75. HAGEL, S., KAASCH, A., WEIS, S., SEIFERT, H., PLETZ, M. & RIEG, S. *Staphylococcus-aureus-Blutstrominfektion – eine interdisziplinäre Herausforderung. AINS - Anästhesiologie · Intensivmed. · Notfallmedizin · Schmerztherapie* **54**, 206–216 (2019).
76. HASHEMI, S. H., KERAMAT, F., RANJBAR, M., MAMANI, M., FARZAM, A. & JAMAL-OMIDI, S. *Osteoarticular complications of brucellosis in Hamedan, an endemic area in the west of Iran. Int. J. Infect. Dis.* **11**, 496–500 (2007).
77. HELKIN, A., JAIN, S. V., GRUESSNER, A., FLEMING, M., KOHMAN, L., COSTANZA, M. & COONEY, R. N. *Impact of ASA score misclassification on NSQIP predicted mortality: a retrospective analysis. Perioper. Med.* **6**, 1–6 (2017).
78. HELLER, M., DAVIS, K., RAUSCHMANN, M. & VOGL, T. *Radiologische Bildgebung der Spondylodiszitis. Die Wirbelsäule* **01**, 245–254 (2017).
79. HENRIQUES, C. Q. *Osteomyelitis as a complication in urology with special reference to the paravertebral venous plexus. Br. J. Surg.* **46**, 19–28 (2005).
80. HERREN, C. & VON DER HÖH, N. *Diagnostik und Therapie der Spondylodiszitis – S2k-Leitlinie.* (2020).
81. HERREN, C., JUNG, N., PISHNAMAZ, M., BREUNINGER, M., SIEWE, J. & SOBOTTKE, R. *Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. Dtsch. Arztebl. Int.* **114**, 875–882 (2017).
82. HEYDE, C. E., BOEHM, H., EL SAGHIR, H., TSCHÖKE, S. K. & KAYSER, R. *Surgical treatment of spondylodiscitis in the cervical spine: a minimum 2-year follow-up. Eur. Spine J.* **15**, 1380–1387 (2006).
83. HEYER, C. M., BRUS, L.-J., PETERS, S. A. & LEMBURG, S. P. *Efficacy of CT-guided biopsies of the spine in patients with spondylitis – an analysis of 164 procedures. Eur. J. Radiol.* **81**, e244–e249 (2012).
84. VON DER HOEH, N. H., VOELKER, A., HOFMANN, A., ZAJONZ, D., SPIEGL, U. A., JARVERS, J.-S. & HEYDE, C.-E. *Pyogenic Spondylodiscitis of the Thoracic Spine: Outcome of 1-Stage Posterior Versus 2-Stage Posterior and Anterior Spinal*

- Reconstruction in Adults. World Neurosurg.* **120**, e297–e303 (2018).
85. HOFMANN, W. *Chamäleon Spondylodiszitis. Nervenarzt* **89**, 705–718 (2018).
 86. HOOTEN, W. M., MIZERAK, A., CARNS, P. E. & HUNTOON, M. A. *Discitis after Lumbar Epidural Corticosteroid Injection: A Case Report and Analysis of the Case Report Literature. Pain Med.* **7**, 46–51 (2006).
 87. HOPKINSON, N., STEVENSON, J. & BENJAMIN, S. *A case ascertainment study of septic discitis: clinical, microbiological and radiological features. QJM* **94**, 465–70 (2001).
 88. HSIEH, P. C., WIENECKE, R. J., O'SHAUGHNESSY, B. A., KOSKI, T. R. & ONDRA, S. L. *Surgical strategies for vertebral osteomyelitis and epidural abscess. Neurosurg. Focus* **17**, 1–6 (2004).
 89. HUTCHINSON, C., HANGER, C., WILKINSON, T., SAINSBURY, R. & PITHIE, A. *Spontaneous spinal infections in older people. Intern. Med. J.* **39**, 845–848 (2009).
 90. IRLBECK, T., ZWIßLER, B. & BAUER, A. *ASA-Klassifikation. Anaesthesist* **66**, 5–10 (2017).
 91. ISSA, K., DIEBO, B. G., FALON, M., NAZIRI, Q., POURTAHERI, S., PAULINO, C. B. & EMAMI, A. *The Epidemiology of Vertebral Osteomyelitis in the United States From 1998 to 2013. Clin. Spine Surg. A Spine Publ.* **31**, E102–E108 (2018).
 92. IZZO, R., GUARNIERI, G., GUGLIELMI, G. & MUTO, M. *Biomechanics of the spine. Part II: Spinal instability. Eur. J. Radiol.* **82**, 127–138 (2013).
 93. JARAMILLO-DE LA TORRE, J. J., BOHINSKI, R. J. & KUNTZ, C. *Vertebral Osteomyelitis. Neurosurg. Clin. N. Am.* **17**, 339–351 (2006).
 94. JEAN, M., IRISSON, J.-O., GRAS, G., BOUCHAND, F., SIMO, D., DURAN, C., PERRONNE, C., MULLEMAN, D., BERNARD, L. & DINH, A. *Diagnostic delay of pyogenic vertebral osteomyelitis and its associated factors. Scand. J. Rheumatol.* **46**, 64–68 (2017).
 95. JENSEN, A. G., ESPERSEN, F., SKINHØJ, P. & FRIMODT-MØLLER, N. *Bacteremic Staphylococcus aureus spondylitis. Arch. Intern. Med.* **158**, 509–517 (1998).
 96. JEONG, D.-K., LEE, H.-W. & KWON, Y.-M. *Clinical Value of Procalcitonin in Patients with Spinal Infection. J. Korean Neurosurg. Soc.* **58**, 271 (2015).
 97. JEVTIC, V. *Vertebral infection. Eur. Radiol. Suppl.* **14**, 1–1 (2004).
 98. JHA, V., GARCIA-GARCIA, G., ISEKI, K., LI, Z., NAICKER, S., PLATTNER, B., SARAN, R., WANG, A. Y.-M. & YANG, C.-W. *Chronic kidney disease: global dimension and*

- perspectives. Lancet* **382**, 260–272 (2013).
99. JIANG, J., TENG, Y., FAN, Z., KHAN, S. & XIA, Y. *Does obesity affect the surgical outcome and complication rates of spinal surgery? A meta-analysis. Clin. Orthop. Relat. Res.* **472**, 968–75 (2014).
 100. JU, K. L., KIM, S. DO, MELIKIAN, R., BONO, C. M. & HARRIS, M. B. *Predicting patients with concurrent noncontiguous spinal epidural abscess lesions. Spine J.* **15**, 95–101 (2015).
 101. JUNG, N., SEIFERT, H., SIEWE, J. & FÄTKENHEUER, G. *Spondylodiszitis. Internist (Berl).* **54**, 945–953 (2013).
 102. JUNG, N. & VOSSEN, S. *Septische Arthritis und Spondylodiszitis. Z. Rheumatol.* **75**, 861–868 (2016).
 103. JUNG, N., ERNST, A., JOOST, I., YAGDIRAN, A., PEYERL-HOFFMANN, G., GRAU, S., BREUNINGER, M., HELLMICH, M., KUBOSCH, D., KLINGLER, J., SEIFERT, H., KERN, W., KAASCH, A. & RIEG, S. *Vertebral osteomyelitis in patients with Staphylococcus aureus bloodstream infection: Evaluation of risk factors for treatment failure. J. Infect.* **83**, 314–320 (2021).
 104. KÄLICHE, T., SCHMITZ, A., RISSE, J. H., ARENS, S., KELLER, E., HANSIS, M., SCHMITT, O., BIRSACK, H. J. & GRÜNWARD, F. *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography in infectious bone diseases: results of histologically confirmed cases. Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **27**, 524–528 (2000).
 105. KAPOOR, S. G., HUFF, J. & COHEN, S. P. *Systematic review of the incidence of discitis after cervical discography. Spine J.* **10**, 739–745 (2010).
 106. KARABOUTA, Z., BISBINAS, I., DAVIDSON, A. & GOLDSWORTHY, L. *Discitis in toddlers: A case series and review. Acta Paediatr.* **94**, 1516–1518 (2005).
 107. KAYSER, R., MAHLFELD, K., GREULICH, M. & GRASSHOFF, H. *Spondylodiscitis in Childhood: Results of a Long-Term Study. Spine (Phila. Pa. 1976).* **30**, 318–323 (2005).
 108. KEHRER, M., PEDERSEN, C., JENSEN, T. G. & LASSEN, A. T. *Increasing incidence of pyogenic spondylodiscitis: A 14-year population-based study. J. Infect.* **68**, 313–320 (2014).
 109. KEHRER, M., PEDERSEN, C., JENSEN, T. G., HALLAS, J. & LASSEN, A. T. *Increased short- and long-term mortality among patients with infectious spondylodiscitis compared with a reference population. Spine J.* **15**, 1233–1240 (2015).

110. KENN, W. *Bildgebung der Spondylodiszitis*. in *Septische Knochen- und Gelenkchirurgie* 165–170 (2004).
111. KIM, C.-J., SONG, K.-H., PARK, W. B., KIM, E. S., PARK, S. W., KIM, H.-B., OH, M. & KIM, N. J. *Microbiologically and Clinically Diagnosed Vertebral Osteomyelitis: Impact of Prior Antibiotic Exposure*. *Antimicrob. Agents Chemother.* **56**, 2122–2124 (2012).
112. KLÖCKNER, C., VALENCIA, R. & WEBER, U. *Die Einstellung des sagittalen Profils nach operativer Therapie der unspezifischen destruierenden Spondylodiszitis: ventrales oder ventrodorsales Vorgehen*. *Orthopade* **30**, 965–976 (2001).
113. KOSLOW, M., KUPERSTEIN, R., ESHED, I., PERELMAN, M., MAOR, E. & SIDI, Y. *The Unique Clinical Features and Outcome of Infectious Endocarditis and Vertebral Osteomyelitis Co-infection*. *Am. J. Med.* **127**, 669.e9-669.e15 (2014).
114. KOTILAINEN, E., SONNINEN, P. & KOTILAINEN, P. *Spondylodiscitis: An unusual complication after lumbar myelography*. *Jt. Bone Spine* **74**, 113–114 (2007).
115. KOUBAA, M., MAALLOUL, I., MARRAKCHI, C., LAHIANI, D., HAMMAMI, B., MNIF, Z., BEN MAHFOUDH, K., HAMMAMI, A. & BEN JEMAA, M. *Spinal brucellosis in South of Tunisia: review of 32 cases*. *Spine J.* **14**, 1538–1544 (2014).
116. KOUIJZER, I. J. E., SCHEPER, H., DE ROOY, J. W. J., BLOEM, J. L., JANSSEN, M. J. R., VAN DEN HOVEN, L., HOSMAN, A. J. F., VISSER, L. G., OYEN, W. J. G., BLEEKER-ROVERS, C. P. & DE GEUS-OEI, L.-F. *The diagnostic value of 18F-FDG-PET/CT and MRI in suspected vertebral osteomyelitis – a prospective study*. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging* **45**, 798–805 (2018).
117. KOWALSKI, T. J., BERBARI, E. F., HUDDLESTON, P. M., STECKELBERG, J. M., MANDREKAR, J. N. & OSMON, D. R. *The Management and Outcome of Spinal Implant Infections: Contemporary Retrospective Cohort Study*. *Clin. Infect. Dis.* **44**, 913–920 (2007).
118. KOWALSKI, T. J., BERBARI, E. F., HUDDLESTON, P. M., STECKELBERG, J. M. & OSMON, D. R. *Do Follow-Up Imaging Examinations Provide Useful Prognostic Information in Patients with Spine Infection?* *Clin. Infect. Dis.* **43**, 172–179 (2006).
119. KROGSGAARD, M. R., WAGN, P. & BENGTTSSON, J. *Epidemiology of acute vertebral osteomyelitis in Denmark: 137 cases in Denmark 1978–1982, compared to cases reported to the National Patient Register 1991–1993*. *Acta Orthop. Scand.* **69**, 513–517 (1998).
120. KULOWSKI, J. *THE ORR TREATMENT OF PYOGENIC OSTEOMYELITIS*. *Ann.*

- Surg.* **103**, 613–624 (1936).
121. KUMAR, R., BASU, S., TORIGIAN, D., ANAND, V., ZHUANG, H. & ALAVI, A. *Role of Modern Imaging Techniques for Diagnosis of Infection in the Era of 18 F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography.* *Clin. Microbiol. Rev.* **21**, 209–224 (2008).
 122. LANDERSDORFER, C. B., BULITTA, J. B., KINZIG, M., HOLZGRABE, U. & SÖRGEL, F. *Penetration of antibacterials into bone: pharmacokinetic, pharmacodynamic and bioanalytical considerations.* *Clin. Pharmacokinet.* **48**, 89–124 (2009).
 123. LARSON, D. L., HUDAK, K. A., WARING, W. P., ORR, M. R. & SIMONELIC, K. *Protocol Management of Late-Stage Pressure Ulcers.* *Plast. Reconstr. Surg.* **129**, 897–904 (2012).
 124. LARSSON, S., THELANDER, U. & FRIBERG, S. *C-reactive protein (CRP) levels after elective orthopedic surgery.* *Clin. Orthop. Relat. Res.* 237–42 (1992).
 125. LEDERMANN, H. P., SCHWEITZER, M. E., MORRISON, W. B. & CARRINO, J. A. *MR Imaging Findings in Spinal Infections: Rules or Myths?* *Radiology* **228**, 506–514 (2003).
 126. LEMAIGNEN, A., GHOUT, I., DINH, A., GRAS, G., FANTIN, B., ZARROUK, V., CARLIER, R., LORET, J.-E., DENES, E., GREDER, A., LESCURE, F.-X., BOUTOILLE, D., TATTEVIN, P., ISSARTEL, B., COTTIER, J.-P. & BERNARD, L. *Characteristics of and risk factors for severe neurological deficit in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis.* *Medicine (Baltimore).* **96**, e6387 (2017).
 127. LEONE, A., DELL'ATTI, C., MAGARELLI, N., COLELLI, P., BALANIKA, A., CASALE, R. & BONOMO, L. *Imaging of spondylodiscitis.* *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **16 Suppl 2**, 8–19 (2012).
 128. LERNER, T., HACKENBERG, L., RÖSLER, S., JOOSTEN, U., HALM, H. & LILJENQVIST, U. *Operative Therapie der unspezifischen und spezifischen Spondylodiszitis.* *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* **143**, 204–212 (2005).
 129. LEW, D. P. & WALDVOGEL, F. A. *Osteomyelitis.* *N. Engl. J. Med.* **336**, 999–1007 (1997).
 130. LEW, D. P. & WALDVOGEL, F. A. *Osteomyelitis.* *Lancet* **364**, 369–379 (2004).
 131. LI, H.-K. ET AL. *Oral versus Intravenous Antibiotics for Bone and Joint Infection.* *N. Engl. J. Med.* **380**, 425–436 (2019).
 132. LI, X.-F., LIU, Z.-D., XIA, Q. & DAI, L.-Y. *Aspergillus Spondylodiscitis in Solid Organ*

- Transplant Recipients. Transplant. Proc.* **42**, 4513–4517 (2010).
133. LILLIE, P., THAKER, H., MOSS, P., BARUAH, J., CULLEN, L., TAYLOR, D. & BARLOW, G. *Healthcare Associated Discitis in the Era of Antimicrobial Resistance. JCR J. Clin. Rheumatol.* **14**, 234–237 (2008).
 134. LINDHOLM, T. S. & PYLKKÄNEN, P. *Discitis Following Removal of Intervertebral Disc. Spine (Phila. Pa. 1976).* **7**, 618–622 (1982).
 135. LOIBL, M., STOYANOV, L., DOENITZ, C., BRAWANSKI, A., WIGGERMANN, P., KRUTSCH, W., NERLICH, M., OSZWALD, M., NEUMANN, C., SALZBERGER, B. & HANSES, F. *Outcome-related co-factors in 105 cases of vertebral osteomyelitis in a tertiary care hospital. Infection* **42**, 503–510 (2014).
 136. MACGREGOR, R. R. *Alcohol and immune defense. JAMA* **256**, 1474–9 (1986).
 137. MAIURI, F., LACONETTA, G., GALLICCHIO, B., MANTO, A. & BRIGANTI, F. *Spondylodiscitis. Spine (Phila. Pa. 1976).* **22**, 1741–1746 (1997).
 138. MAKINS, G. H. & ABBOTT, F. C. *ON ACUTE PRIMARY OSTEOMYELITIS OF THE VERTEBRÆ. Ann. Surg.* **23**, 510–539 (1896).
 139. MANN, S., SCHÜTZE, M., SOLA, S. & PIEK, J. *Nonspecific pyogenic spondylodiscitis: clinical manifestations, surgical treatment, and outcome in 24 patients. Neurosurg. Focus* **17**, 1–7 (2004).
 140. MARIE BERONIUS, BO BERGMAN, R. A. *Vertebral Osteomyelitis in Göteborg, Sweden: A Retrospective Study of Patients During 1990-95. Scand. J. Infect. Dis.* **33**, 527–532 (2001).
 141. MARSCHALL, J., BHAVAN, K. P., OLSEN, M. A., FRASER, V. J., WRIGHT, N. M. & WARREN, D. K. *The Impact of Prebiopsy Antibiotics on Pathogen Recovery in Hematogenous Vertebral Osteomyelitis. Clin. Infect. Dis.* **52**, 867–872 (2011).
 142. MATHEW, A., DEVEREAUX, P. J., O'HARE, A., TONELLI, M., THIESSEN-PHILBROOK, H., NEVIS, I. F. P., IANSAVICHUS, A. V. & GARG, A. X. *Chronic kidney disease and postoperative mortality: A systematic review and meta-analysis. Kidney Int.* **73**, 1069–1081 (2008).
 143. MAUS, U., ANDEREYA, S., GRAVIUS, S., OHNSORGE, J., MILTNER, O. & NIEDHART, C. *Procalcitonin (PCT) als Verlaufsparemeter der Spondylodiszitis. Z. Orthop. Unfall.* **147**, 59–64 (2009).
 144. MCHENRY, M. C., REHM, S. J., KRAJEWSKI, L. P., DUCHESNEAU, P. M., LEVIN, H. S. & STEINMULLER, D. R. *Vertebral Osteomyelitis and Aortic Lesions: Case Report*

- and Review. Clin. Infect. Dis.* **13**, 1184–1194 (1991).
145. MCHENRY, M. C., EASLEY, K. A. & LOCKER, G. A. *Vertebral Osteomyelitis: Long-Term Outcome for 253 Patients from 7 Cleveland-Area Hospitals. Clin. Infect. Dis.* **34**, 1342–1350 (2002).
 146. MEERSCH, M., SCHMIDT, C. & ZARBOCK, A. *Patient with chronic renal failure undergoing surgery. Curr. Opin. Anaesthesiol.* **29**, 413–420 (2016).
 147. MEHTA, A. I., BABU, R., KARIKARI, I. O., GRUNCH, B., AGARWAL, V. J., OWENS, T. R., FRIEDMAN, A. H., BAGLEY, C. A. & GOTTFRIED, O. N. *2012 Young Investigator Award winner: The distribution of body mass as a significant risk factor for lumbar spinal fusion postoperative infections. Spine (Phila. Pa. 1976).* **37**, 1652–6 (2012).
 148. MICHIELS, I. & JÄGER, M. [*Spondylodiscitis: Current strategies for diagnosis and treatment*]. *Orthopade* **46**, 785–804 (2017).
 149. MODIC, M. T., FEIGLIN, D. H., PIRAINO, D. W., BOUMPHREY, F., WEINSTEIN, M. A., DUCHESNEAU, P. M. & REHM, S. *Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. Radiology* **157**, 157–166 (1985).
 150. MOON, M.-S. *Tuberculosis of the Spine. Spine (Phila. Pa. 1976).* **22**, 1791–1797 (1997).
 151. MOWAT, A. G. . & BAUM, J. *Chemotaxis of Polymorphonuclear Leukocytes from Patients with Diabetes Mellitus. N. Engl. J. Med.* **284**, 621–627 (1971).
 152. MÜCKLEY, T., SCHÜTZ, T., SCHMIDT, M. H., POTULSKI, M., BÜHREN, V. & BEISSE, R. *The Role of Thoracoscopic Spinal Surgery in the Management of Pyogenic Vertebral Osteomyelitis. Spine (Phila. Pa. 1976).* **29**, E227–E233 (2004).
 153. MULLEMAN, D., MAMMOU, S., GRIFFOUL, I., AVIMADJE, A., GOUPILLE, P. & VALAT, J.-P. *Characteristics of patients with spinal tuberculosis in a French teaching hospital. Jt. Bone Spine* **73**, 424–427 (2006).
 154. MÜLLER, E. J., RUSSE, O. J. & MUHR, G. *Osteomyelitis der Wirbelsäule. Orthopade* **33**, 305–315 (2004).
 155. MYLONA, E., SAMARKOS, M., KAKALOU, E., FANOURLGIAKIS, P. & SKOUTELIS, A. *Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: A Systematic Review of Clinical Characteristics. Semin. Arthritis Rheum.* **39**, 10–17 (2009).
 156. NICKERSON, E. K. & SINHA, R. *Vertebral osteomyelitis in adults: an update. Br. Med. Bull.* **117**, 121–138 (2016).
 157. NOLLA, J. M., ARIZA, J., GÓMEZ-VAQUERO, C., FITER, J., BERMEJO, J., VALVERDE, J.,

- ESCOFET, D. R. & GUDIOL, F. *Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis in nondrug users. Semin. Arthritis Rheum.* **31**, 271–278 (2002).
158. NOTA, S. P. F. T., BRAUN, Y., RING, D. & SCHWAB, J. H. *Incidence of Surgical Site Infection After Spine Surgery: What Is the Impact of the Definition of Infection? Clin. Orthop. Relat. Res.* **473**, 1612–1619 (2015).
159. VAN OOIJ, A., BECKERS, J. M. H., HERPERS, M. J. H. M. & WALENKAMP, G. H. I. M. *Surgical treatment of aspergillus spondylodiscitis. Eur. Spine J.* **9**, 75–79 (2000).
160. PALESTRO, C. J. *Radionuclide Imaging of Osteomyelitis. Semin. Nucl. Med.* **45**, 32–46 (2015).
161. PALESTRO, C. J., KIM, C. K., SWYER, A. J., VALLABHAJOSULA, S. & GOLDSMITH, S. J. *Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: indium-111-leukocyte and technetium-99m-methylene diphosphonate bone scintigraphy. J. Nucl. Med.* **32**, 1861–5 (1991).
162. PAPPAS, G., SEITARIDIS, S., AKRITIDIS, N. & TSIANOS, E. *Treatment of brucella spondylitis: lessons from an impossible meta-analysis and initial report of efficacy of a fluoroquinolone-containing regimen. Int. J. Antimicrob. Agents* **24**, 502–507 (2004).
163. PARK, K.-H., CHO, O.-H., LEE, J. H., PARK, J. S., RYU, K. N., PARK, S. Y., LEE, Y.-M., CHONG, Y. P., KIM, S.-H., LEE, S.-O., CHOI, S.-H., BAE, I.-G., KIM, Y. S., WOO, J. H. & LEE, M. S. *Optimal Duration of Antibiotic Therapy in Patients With Hematogenous Vertebral Osteomyelitis at Low Risk and High Risk of Recurrence. Clin. Infect. Dis.* **62**, 1262–1269 (2016).
164. PARK, K.-H., CHO, O. H., JUNG, M., SUK, K.-S., LEE, J. H., PARK, J. S., RYU, K. N., KIM, S.-H., LEE, S.-O., CHOI, S.-H., BAE, I.-G., KIM, Y. S., WOO, J. H. & LEE, M. S. *Clinical characteristics and outcomes of hematogenous vertebral osteomyelitis caused by gram-negative bacteria. J. Infect.* **69**, 42–50 (2014).
165. PATEDER, D. B., GONZALES, R. A., KEBASH, K. M., COHEN, D. B., CHANG, J.-Y. & KOSTUIK, J. P. *Short-term Mortality and Its Association With Independent Risk Factors in Adult Spinal Deformity Surgery. Spine (Phila. Pa. 1976).* **33**, 1224–1228 (2008).
166. PATZAKIS, M. J., RAO, S., WILKINS, J., MOORE, T. M. & HARVEY, P. J. *Analysis of 61 cases of vertebral osteomyelitis. Clin. Orthop. Relat. Res.* 178–83 (1991).
167. PETERS, K. M. *Orthopädie und Orthopädische Chirurgie: Wirbelsäule, Thorax. in Wirbelsäule, Thorax* (eds. Wirth, C. J., Zichner, L. & Krämer, J.) 206 (Georg

- Thieme Verlag, 2004). doi:10.1055/b-0033-2405.
168. PIGRAU, C., ALMIRANTE, B., FLORES, X., FALCO, V., RODRÍGUEZ, D., GASSER, I., VILLANUEVA, C. & PAHISSA, A. *Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: Incidence, risk factors, and outcome. Am. J. Med.* **118**, 1287.e17-1287.e24 (2005).
 169. PIGRAU, C., RODRÍGUEZ-PARDO, D., FERNÁNDEZ-HIDALGO, N., MORETÓ, L., PELLISE, F., LARROSA, M.-N., PUIG, M. & ALMIRANTE, B. *Health Care Associated Hematogenous Pyogenic Vertebral Osteomyelitis. Medicine (Baltimore).* **94**, e365 (2015).
 170. PILGAARD, S. *Discitis (closed space infection) following removal of lumbar intervertebral disc. J. Bone Joint Surg. Am.* **51**, 713–6 (1969).
 171. POLA, E., AUTORE, G., FORMICA, V. M., PAMBIANCO, V., COLANGELO, D., CAUDA, R. & FANTONI, M. *New classification for the treatment of pyogenic spondylodiscitis: validation study on a population of 250 patients with a follow-up of 2 years. Eur. Spine J.* **26**, 479–488 (2017).
 172. POTT, P. *The chirurgial works of Percivall Pott, F.R.S., surgeon to St. Bartholomew's Hospital, a new edition, with his last corrections. 1808. Clin. Orthop. Relat. Res.* **398**, 4–10 (2002).
 173. PRODROMOU, M. L., ZIAKAS, P. D., POULOU, L. S., KARSALIAKOS, P., THANOS, L. & MYLONAKIS, E. *FDG PET Is a Robust Tool for the Diagnosis of Spondylodiscitis. Clin. Nucl. Med.* **39**, 330–335 (2014).
 174. RATCLIFFE, J. F. *Anatomic Basis for the Pathogenesis and Radiologic Features of Vertebral Osteomyelitis and its Differentiation from Childhood Discitis. Acta Radiol. Diagnosis* **26**, 137–143 (1985).
 175. RAWLINGS, C. E., WILKINS, R. H., GALLIS, H. A., GOLDNER, J. L. & FRANCIS, R. *Postoperative intervertebral disc space infection. Neurosurgery* **13**, 371–376 (1983).
 176. ROBLOT, F., BESNIER, J. M., JUHEL, L., VIDAL, C., RAGOT, S., BASTIDES, F., LE MOAL, G., GODET, C., MULLEMAN, D., AZAÏS, I., BECQ-GIRAUDON, B. & CHOUTET, P. *Optimal Duration of Antibiotic Therapy in Vertebral Osteomyelitis. Semin. Arthritis Rheum.* **36**, 269–277 (2007).
 177. RODTS, G. E. *Treatment of spinal infections. Neurosurg. Focus* **17**, Introduction (2004).
 178. ROSAHL, S. K., GHARABAGHI, A., ZINK, P.-M. & SAMII, M. *Monitoring of blood*

- parameters following anterior cervical fusion. *J. Neurosurg. Spine* **92**, 169–174 (2000).
179. ROSSBACH, B. P., NIETHAMMER, T. R., PAULUS, A. C., MELCHER, C., BIRKENMAIER, C., JANSSON, V. & WEGENER, B. *Surgical Treatment of Patients With Spondylodiscitis and Neurological Deficits Caused by Spinal Epidural Abscess (SEA) is a Predictor of Clinical Outcome. J. Spinal Disord. Tech.* **27**, 395–400 (2014).
 180. RUBIN, D. I. *Epidemiology and Risk Factors for Spine Pain. Neurol. Clin.* **25**, 353–371 (2007).
 181. RUBINSTEIN, E. *Staphylococcus aureus bacteraemia with known sources. Int. J. Antimicrob. Agents* **32**, S18–S20 (2008).
 182. RUIZ MANZANO, J. *Tuberculosis e inmigración. Med. Clin. (Barc).* **114**, 257–258 (2000).
 183. RUTGES, J. P. H. J., KEMPEN, D. H., VAN DIJK, M. & ONER, F. C. *Outcome of conservative and surgical treatment of pyogenic spondylodiscitis: a systematic literature review. Eur. Spine J.* **25**, 983–999 (2016).
 184. SAEED, K. ET AL. *Hot topics on vertebral osteomyelitis from the International Society of Antimicrobial Chemotherapy. Int. J. Antimicrob. Agents* **54**, 125–133 (2019).
 185. SAKLAD, M. *GRADING OF PATIENTS FOR SURGICAL PROCEDURES. Anesthesiology* **2**, 281–284 (1941).
 186. SAPICO, F. L. & MONTGOMERIE, J. Z. *Pyogenic Vertebral Osteomyelitis: Report of Nine Cases and Review of the Literature. Clin. Infect. Dis.* **1**, 754–776 (1979).
 187. SCHAUWECKER, D. S. *The scintigraphic diagnosis of osteomyelitis. AJR. Am. J. Roentgenol.* **158**, 9–18 (1992).
 188. SCHIENKIEWITZ, A., MENSINK, G., KUHNERT, R. & LANGE, C. *Übergewicht und Adipositas bei Erwachsenen in Deutschland. J. Heal. Monit.* **2**, (2017).
 189. SCHINKEL, C., GOTTWALD, M. & ANDRESS, H.-J. *Surgical Treatment of Spondylodiscitis. Surg. Infect. (Larchmt).* **4**, 387–391 (2003).
 190. SCHMITZ, A., RISSE, H., KÄLICHE, T., GRÜNWARD, F. & SCHMITT, O. *FDG-PET zur Diagnostik und Verlaufskontrolle entzündlicher Prozesse: Erste Ergebnisse aus orthopädischer Sicht. Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* **138**, 407–412 (2000).
 191. SCHMITZ, A., RISSE, J., GRÜNWARD, F., GASSEL, F., BIRSACK, H. & SCHMITT, O.

- Fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography findings in spondylodiscitis: preliminary results. Eur. Spine J.* **10**, 534–539 (2001).
192. SEHN, J. K. & GILULA, L. A. *Percutaneous needle biopsy in diagnosis and identification of causative organisms in cases of suspected vertebral osteomyelitis. Eur. J. Radiol.* **81**, 940–946 (2012).
193. SENKER, W., MEZNIK, C., AVIAN, A. & BERGHOLD, A. *Perioperative morbidity and complications in minimal access surgery techniques in obese patients with degenerative lumbar disease. Eur. Spine J.* **20**, 1182–1187 (2011).
194. SHARIF, H. S. *Role of MR imaging in the management of spinal infections. Am. J. Roentgenol.* **158**, 1333–1345 (1992).
195. SHASHIDHAR, N., TRIPATHY, S. K., BALASUBRAMANIAN, S., DHANAKODI, N. & VENKATARAMAIAH, S. *Aspergillus Spondylodiscitis in an Immunocompetent Patient following Spinal Anesthesia. Orthop. Surg.* **6**, 72–77 (2014).
196. SOBOTTKE, R., RÖLLINGHOFF, M., ZARGHOONI, K., ZARGHOONI, K., SCHLÜTERBRUST, K., DELANK, K.-S., SEIFERT, H., ZWEIG, T. & EYSEL, P. *Spondylodiscitis in the elderly patient: clinical mid-term results and quality of life. Arch. Orthop. Trauma Surg.* **130**, 1083–1091 (2010).
197. SOBOTTKE, R., SEIFERT, H., FÄTKENHEUER, G., SCHMIDT, M., GOßMANN, A. & EYSEL, P. *Current Diagnosis and Treatment of Spondylodiscitis. Dtsch. Arztebl. Int.* **105**, 181–187 (2008).
198. SOLIS GARCIA DEL POZO, J., SOTO, M. V. & SOLERA, J. *Vertebral osteomyelitis: Long-term disability assessment and prognostic factors. J. Infect.* **54**, 129–134 (2007).
199. SOMANI, S., CAPUA, J. DI, KIM, J. S., PHAN, K., LEE, N. J., KOTHARI, P., KIM, J.-H., DOWDELL, J. & CHO, S. K. *ASA Classification as a Risk Stratification Tool in Adult Spinal Deformity Surgery: A Study of 5805 Patients. Glob. Spine J.* **7**, 719–726 (2017).
200. SPINA, N. T., ALEEM, I. S., NASSR, A. & LAWRENCE, B. D. *Surgical Site Infections in Spine Surgery: Preoperative Prevention Strategies to Minimize Risk. Glob. Spine J.* **8**, 31S-36S (2018).
201. STÄBLER, A. & REISER, M. F. *Imaging Of Spinal Infection. Radiol. Clin. North Am.* **39**, 115–135 (2001).
202. STANGENBERG, M., MENDE, K. C., MOHME, M., KRÄTZIG, T., VIEZENS, L., BOTH, A., ROHDE, H. & DREIMANN, M. *Influence of microbiological diagnosis on the clinical*

- course of spondylodiscitis. *Infection* **49**, 1017–1027 (2021).
203. STATISTISCHES BUNDESAMT. *Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Eckdaten der vollstationären Patienten und Patientinnen). Gliederungsmerkmale, Jahre, Behandlungs/Wohnort.* (2017).
204. STATISTISCHES BUNDESAMT. *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung, 2017.* **49**, 1–17 (2018).
205. STOLKE, D., SEIFERT, V. & KUNZ, U. *Die postoperative Discitis intervertebralis lumbalis.* *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.* **126**, 666–670 (2008).
206. SZABO, G. & SAHA, B. *Alcohol's effect on host defense.* *Alcohol Res. Curr. Rev.* **37**, 159–170 (2015).
207. SZYPRYT, E. P., HARDY, J. G., HINTON, C. E., WORTHINGTON, B. S. & MULHOLLAND, R. C. *A Comparison between Magnetic Resonance Imaging and Scintigraphic Bone Imaging in the Diagnosis of Disc Space Infection in an Animal Model.* *Spine (Phila. Pa. 1976).* **13**, 1042–1048 (1988).
208. TALI, E. T. *Spinal infections.* *Eur. J. Radiol.* **50**, 120–33 (2004).
209. TALI, E. T., KOC, A. M. & ONER, A. Y. *Spinal Brucellosis.* *Neuroimaging Clin. N. Am.* **25**, 233–245 (2015).
210. TAYLOR, D. G., BUCHHOLZ, A. L., SURE, D. R., BUELL, T. J., NGUYEN, J. H., CHEN, C.-J., DIAMOND, J. M., WASHBURN, P. A., HARROP, J., SHAFFREY, C. I. & SMITH, J. S. *Presentation and Outcomes After Medical and Surgical Treatment Versus Medical Treatment Alone of Spontaneous Infectious Spondylodiscitis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis.* *Glob. Spine J.* **8**, 49S-58S (2018).
211. TECKLENBORG, J., CLAYTON, D., SIEBERT, S. & COLEY, S. M. *The role of the immune system in kidney disease.* *Clin. Exp. Immunol.* **192**, 142–150 (2018).
212. TINS, B. J., CASSAR-PULLICINO, V. N. & LALAM, R. K. *Magnetic Resonance Imaging of Spinal Infection.* *Top. Magn. Reson. Imaging* **18**, 213–222 (2007).
213. TRECARICHI, E. M., DI MECO, E., MAZZOTTA, V. & FANTONI, M. *Tuberculous spondylodiscitis: epidemiology, clinical features, treatment, and outcome.* *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.* **16 Suppl 2**, 58–72 (2012).
214. TRUETA, J. *THE THREE TYPES OF ACUTE HAEMATOGENOUS OSTEOMYELITIS.* *J. Bone Joint Surg. Br.* **41-B**, 671–680 (1959).
215. TULI, S. M. *Tuberculosis of the Spine.* *Clin. Orthop. Relat. Res.* **460**, 29–38 (2007).

216. TYRRELL, P. N. M., CASSAR-PULLICINO, V. N. & MCCALL, I. W. *Spinal infection. Eur. Radiol.* **9**, 1066–1077 (1999).
217. VALANCIUS, K., HANSEN, E. S., HØY, K., HELMIG, P., NIEDERMANN, B. & BÜNGER, C. *Failure modes in conservative and surgical management of infectious spondylodiscitis. Eur. Spine J.* **22**, 1837–1844 (2013).
218. VETTIVEL, J., BORTZ, C., PASSIAS, P. G. & BAKER, J. F. *Pyogenic Vertebral Column Osteomyelitis in Adults: Analysis of Risk Factors for 30-Day and 1-Year Mortality in a Single Center Cohort Study. Asian Spine J.* **13**, 608–614 (2019).
219. VIEZENS, L., DREIMANN, M., STRAHL, A., HEUER, A., KOEPKE, L.-G., BAY, B., WALDEYER, C. & STANGENBERG, M. *Spontaneous spondylodiscitis and endocarditis: interdisciplinary experience from a tertiary institutional case series and proposal of a treatment algorithm. Neurosurg. Rev.* **45**, 1335–1342 (2022).
220. VOGEL, M., SCHMITZ, R. P. H., HAGEL, S., PLETZ, M. W., GAGELMANN, N., SCHERAG, A., SCHLATTMANN, P. & BRUNKHORST, F. M. *Infectious disease consultation for Staphylococcus aureus bacteremia – A systematic review and meta-analysis. J. Infect.* **72**, 19–28 (2016).
221. VORBECK, F., MORSCHER, M., BA-SSALAMAH, A. & IMHOF, H. *Infectious spondylitis in adults. Radiologe* **36**, 795–804 (1996).
222. VOS, F. J., KULLBERG, B. J., STURM, P. D., KRABBE, P. F. M., VAN DIJK, A. P. J., WANTEN, G. J. A., OYEN, W. J. G. & BLEEKER-ROVERS, C. P. *Metastatic Infectious Disease and Clinical Outcome in Staphylococcus aureus and Streptococcus species Bacteremia. Medicine (Baltimore).* **91**, 86–94 (2012).
223. WAHEED, G., SOLIMAN, M. A. R., ALI, A. M. & ALY, M. H. *Spontaneous spondylodiscitis: review, incidence, management, and clinical outcome in 44 patients. Neurosurg. Focus* **46**, E10 (2019).
224. WEINSTEIN, M. A. & EISMONT, F. J. *Infections of the Spine in Patients with Human Immunodeficiency Virus. J. Bone Jt. Surg.* **87**, 604–609 (2005).
225. WHALEN, J. L., BROWN, M. L., MCLEOD, R. & FITZGERALD, R. H. *Limitations of indium leukocyte imaging for the diagnosis of spine infections. Spine (Phila. Pa. 1976).* **16**, 193–7 (1991).
226. WHO. *Treatment of tuberculosis - GUIDELINES.* vol. 4 (2010).
227. WILEY, A. M. & TRUETA, J. *THE VASCULAR ANATOMY OF THE SPINE AND ITS RELATIONSHIP TO PYOGENIC VERTEBRAL OSTEOMYELITIS. J. Bone Joint Surg. Br.* **41-B**, 796–809 (1959).

228. WIMMER, C., GLUCH, H., FRANZREB, M. & OGO, M. *Predisposing factors for infection in spine surgery: a survey of 850 spinal procedures. J. Spinal Disord.* **11**, 124–8 (1998).
229. DE WINTER, F., GEMMEL, F., VAN DE WIELE, C., POFFIJN, B., UYTENDAELE, D. & DIERCKX, R. *18-Fluorine Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography for the Diagnosis of Infection in the Postoperative Spine. Spine (Phila. Pa. 1976).* **28**, 1314–1319 (2003).
230. WOERTGEN, C., ROTHOERL, R. D., ENGLERT, C. & NEUMANN, C. *Pyogenic spinal infections and outcome according to the 36-Item Short Form Health Survey. J. Neurosurg. Spine* **4**, 441–446 (2006).
231. YADLA, S., MALONE, J., CAMPBELL, P. G., MALTENFORT, M. G., HARROP, J. S., SHARAN, A. D., VACCARO, A. R. & RATLIFF, J. K. *Obesity and spine surgery: reassessment based on a prospective evaluation of perioperative complications in elective degenerative thoracolumbar procedures. Spine J.* **10**, 581–587 (2010).
232. YAGDIRAN, A., OTTO-LAMBERTZ, C., SONDERMANN, B., ERNST, A., JOCHIMSEN, D., SOBOTTKE, R., SIEWE, J., EYSEL, P. & JUNG, N. *Can we predict favourable quality of life after surgically treated vertebral osteomyelitis? Analysis of a prospective study. Arch. Orthop. Trauma Surg.* (2022) doi:10.1007/s00402-022-04431-3.
233. YAGDIRAN, A., MEYER-SCHWICKERATH, C., WOLPERS, R., OTTO-LAMBERTZ, C., MEHLER, K., OBERTHÜR, A., KERNICH, N., EYSEL, P., JUNG, N. & ZARGHOONI, K. *What Do We Know about Spondylodiscitis in Children? A Retrospective Study. Children* **9**, 1103 (2022).
234. YAGDIRAN, A., OTTO-LAMBERTZ, C., LINGSCHIED, K. M., SIRCAR, K., SAMEL, C., SCHEYERER, M. J., ZARGHOONI, K., EYSEL, P., SOBOTTKE, R., JUNG, N. & SIEWE, J. *Quality of life and mortality after surgical treatment for vertebral osteomyelitis (VO): a prospective study. Eur. Spine J.* **30**, 1721–1731 (2021).
235. YILMAZ, U. *Spondylodiszitis. Radiologe* **51**, 772–778 (2011).
236. ZARGHOONI, K., RÖLLINGHOFF, M., SOBOTTKE, R. & EYSEL, P. *Treatment of spondylodiscitis. Int. Orthop.* **36**, 405–411 (2012).
237. ZARROUK, V., GRAS, J., DUBÉE, V., DE LASTOURS, V., LOPES, A., LEFLON, V., ALLAHAM, W., GUIGUI, P. & FANTIN, B. *Increased mortality in patients aged 75 years or over with pyogenic vertebral osteomyelitis. Infect. Dis. (Auckl).* **50**, 783–787 (2018).
238. ZIMMERLI, W. *Vertebral Osteomyelitis. N. Engl. J. Med.* **362**, 1022–1029 (2010).

239. ZIMMERLI, W., TRAMPUZ, A. & OCHSNER, P. E. *Prosthetic-Joint Infections*. *N. Engl. J. Med.* **351**, 1645–1654 (2004).
240. ZIMMERLI, W., WIDMER, A. F., BLATTER, M., FREI, R. & OCHSNER, P. E. *Role of Rifampin for Treatment of Orthopedic Implant-Related Staphylococcal Infections: a Randomized Controlled Trial*. *JAMA* **279**, 1537–41 (1998).
241. *Global tuberculosis report 2020*. Geneva: World Health Organization; 2020. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
242. *Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation*. World Health Organization technical report series vol. 894 (2000).
243. *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease*. *Kidney inter., Suppl.* 2013; 3: 1–150.

7 Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1.: Risikofaktoren der Spondylodiszitis	19
Abbildung 2.: Schematische Stadieneinteilung der SD nach Eysel & Peters ¹⁶⁷	36
Abbildung 3.: Verteilung nach ASA-Risikoklassifizierung	44
Abbildung 4.: Stadienzuteilung nach Eysel & Peters in %	45
Abbildung 5.: Verteilung nach Frankel-Klassifikation	46
Abbildung 6.: Kaplan-Meier-Schätzer für frühe- und späte Mortalität basierend auf unabhängigen Prädiktoren	48

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.: BMI- Klassifikation	34
Tabelle 2.: ASA-Risikoklassifikation (vgl. Irlbeck et al. ⁹⁰)	35
Tabelle 3.: Eysel- & Peters - Klassifikation	36
Tabelle 4.: Frankel- Klassifikation	37
Tabelle 5.: Auswertung demografischer Werte	39
Tabelle 6.: Auswertung BMI	39
Tabelle 7.: Auswertung Infektionslokalisierung	40
Tabelle 8.: Auswertung extraspinale Manifestationen	40
Tabelle 9.: Auswertung Erregernachweis & Bakteriämie	41
Tabelle 10.: Auswertung der nachgewiesenen Erreger	41
Tabelle 11.: Anzahl Komorbiditäten	42
Tabelle 12.: Auswertung Komorbiditäten	42
Tabelle 13.: Auswertung ASA - Risikoklassifizierung	43
Tabelle 14.: Auswertung nach Eysel- & Peters - Klassifikation	44
Tabelle 15.: Auswertung Operative Therapie	45
Tabelle 16.: Auswertung nach Frankel - Klassifikation	46
Tabelle 17.: Auswertung Mortalität und Reinfektionen	47

8 Vorabveröffentlichungen von Ergebnissen

Die in dieser Arbeit veröffentlichten Daten befinden sich zum Zeitpunkt der Abgabe dieser Arbeit als Preprint unter Review im „The Spine Journal“. Nachfolgend steht die vorläufige englische Kurzfassung des wissenschaftlichen Artikels:

“Early and late mortality in vertebral osteomyelitis – who dies within the first year after diagnosis

Nikolaus Kernich¹, Arian Abi-Chokami¹, Norma Jung², Dorothee Jochimsen²,

Krishnan Sircar¹, Stefan Meuser³, Kourosh Zarghooni⁴, Peer Eysel¹,

Carolyn Weber⁵, Ayla Yagdiran¹ on behalf of the Interdisciplinary Studygroup of Spondylodiscitis – Cologne (IST-SPONDYL)

¹*Department of Orthopedics and Trauma Surgery, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany*

²*Department I of Internal Medicine, Division of Infectious Diseases, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany*

³*Department of Hand Surgery, Helios Bonn/ Rhein Sieg, Bonn, Germany*

⁴*Department of Orthopaedics and Trauma Surgery, Helios Klinikum Hildesheim, Hildesheim, Germany*

⁵*Department of Cardiothoracic Surgery, Faculty of Medicine and University Hospital Cologne, University of Cologne, Cologne, Germany*

Keywords: Vertebral osteomyelitis, spondylodiscitis, surgery, early mortality, late mortality, risk factors

ABSTRACT

Background context

Vertebral osteomyelitis (VO) is a severe clinical entity associated with high mortality rates, especially within the first year after diagnosis.

Purpose

The aim of this study was to identify and compare predictive factors influencing early and late mortality in patients with conservatively and surgically treated VO.

Design

Single-center prospective cohort study

Patient sample

Patients treated for VO between 2008 and 2020 in a tertiary center in Germany

Outcome Measures

Outcome measures were early (death within 30 days after diagnosis) and late mortality (death between day 31 and 365 after diagnosis).

Methods

The diagnosis was discussed and confirmed interdisciplinary by both infectious and orthopedic specialists. Demographic data and patient characteristics, localization (affected spinal segment(s) based on conventional radiograph at admission), concomitant manifestation (empyema, psoas abscess, infective endocarditis), American Society of Anaesthesiologists (ASA) Score, neurological deficits, surgical therapy data (duration to surgical intervention and type of intervention (single-stage vs. multiple-stage)), and information on the causative pathogen were prospectively collected. Additionally, multivariable analyses were performed to analyze predictive risk factors for early and late mortality.

Results

A total of 323 patients were included. 19% died within the first year after diagnosis. Early mortality occurred in 5% and late mortality in 14% of cases. Multivariable analysis re-

vealed chronic kidney disease (CKD) (OR: 9.1, 95%-CI 4.2-19.7; $p < 0.001$) and *Staphylococcus aureus* (OR: 6.1, 95%-CI 2.5-14.8; $p < 0.001$) as independent risk factors for early mortality, whereas ASA score > 2 (HR: 5.2, 95%-CI 2.6-10.6; $p < 0.001$), age > 70 years (HR: 2.4, 95%-CI 1.6-3.7; $p < 0.001$), CKD (HR: 1.9, 95%-CI 1.3-3.0; $p = 0.003$) and bacteremia (HR: 1.8, 95%-CI 1.2-2.7; $p = 0.002$) were identified as independent risk factors for late mortality.

Conclusion

One out of five VO patients dies within the first year after diagnosis. Risk factors for mortality within the first year include CKD and bacteremia. As a consequence in particular those patients should be closely monitored within the first year after.”