

**Die Parodontitis als Keimreservoir in der septischen
Endoprothetik (ParsEk)
eine nicht interventionelle, interdisziplinäre diagnostische
Studie**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Maximilian Reuber

aus Essen

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. med. Thomas Randau
2. Gutachter: Prof. Dr. Hanno Matthaei

Tag der Mündlichen Prüfung: 04.09.2024

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Direktor: Prof. Dr. med. Dieter C. Wirtz

In großer Dankbarkeit meiner Familie gewidmet

1.	Einleitung	9
1.1	Die Periprothetische Infektion	9
1.1.1	Der Endoprothetische Gelenkersatz	9
1.1.2	Definition & Klassifikationen der periprothetischen Gelenkinfektion	11
1.1.3	Diagnostik bei periprothetischen Infektionen	13
1.1.4	Behandlungsstrategien	20
1.2	Parodontitis	21
1.2.1	Definition & Klassifikationen der Parodontitis	21
1.2.2	Diagnostik	22
1.2.3	Behandlungsstrategie	25
1.2.4	Parodontitis im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen	27
1.2.5	Bakterien bei Parodontitis	27
1.3	Orale Keime als Ursache periprothetischer Infektionen	29
1.3.1	Antibiotische Prophylaxe bei dentalen Eingriffen nach orthopädischen Kunstgelenkimplantationen	29
1.3.2	Fälle von Protheseninfektionen in der Orthopädie durch Bakterien der Mundhöhle	32
1.3.3	Parodontitis als Ursache für Infektionen künstlicher Gelenke	33
1.4	Fragestellung der Studie	35
2.	Material und Methoden	36
2.1	Patientenkollektiv	36
2.2	Aufklärung und Zustimmung	36
2.3	Studienbezogene Diagnostik	37
2.3.1	Anamnese	38
2.3.2	Dokumentation des OHIP-G 14	38
2.3.3	Erstellung des Parodontalstatus	41
2.3.4	Mikrobiologische Probenentnahme	44
2.3.5	Weitere Diagnostik und klinische Versorgung	46
2.4	Statistische Analyse	47
3.	Ergebnisse	49
3.1	Studienpopulation	49
3.2	Anamnestische Parameter	51

3.2.1	Komorbiditäten	51
3.2.2	Selbstauskunft Zahngesundheit	52
3.3	Routinediagnostik PJI	54
3.4	Diagnostik Mundgesundheit und Parodontitis	59
3.5	Erregerspektrum	64
4.	Diskussion	71
4.1	Patientenkollektiv	72
4.2	Routinediagnostik	73
4.3	Zahnmedizinische Befunde	76
4.4	Kultureller Keimnachweis in der Mundhöhle und im Gelenk	79
5.	Zusammenfassung	86
6.	Abbildungsverzeichnis	88
7.	Tabellenverzeichnis	90
8.	Literaturverzeichnis	91
9.	Danksagung	103

Abkürzungsverzeichnis

AE	Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik
AGE	advanced glycated endproducts
ALSA	Attachment Loss Surface Area
BOP	bleeding on probing
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CAL	clinical attachment loss
CRP	C-reaktives Protein
DAIR	debridement, antibiotics, implant retention
EBJIS	European Bone and Joint Infection Society
ECI	Elixhauser Comorbidity Index
EPRD	Endoprothesenregister Deutschland
IL	Interleukin
KA	Knochenabbau
MSIS	Musculoskeletal Infection Society, Musculoskeletal Infection Society
NGS	Next Generation Sequencing
NPG	Neutrophile Granulozyten
ns	Nicht signifikant
OHIP-G	Oral Health Impact Profile-Germany
PAR	Parodontitis und anderer Parodontalerkrankungen
PCR	Polymerase Chain Reaction
PCT	Procalcitonin
PESA	Periodontal Epithelial Surface
PET	Positronen-Emissions-Tomografie, Parodontitis-/Periimplantitis-Erreger-Test
PISA	Periodontal Inflamed Surface Area
PJI	Prosthetic Joint Infection
PMMA	Polymethylmetacrylat
RSA	Recession Surface Area
SD	Standard Deviation

spp.	species pluralis
ST	Sondierungstiefe
TNF	Tumornekrosefaktor
TNM	tumor, node, metastasis
UPT	unterstützende Parodontitistherapie
WBC	white blood cell

1. Einleitung

1.1 Die Periprothetische Infektion

1.1.1 Der Endoprothetische Gelenkersatz

Als endoprothetischer Gelenkersatz wird der operative Ersatz eines Gelenks durch ein synthetisches Material verstanden (Bleß und Kip, 2017). Dabei wird der Totalersatz, bei dem alle Anteile der Gelenkflächen ersetzt werden, von dem Teilersatz unterschieden, bei dem nur partielle Anteile des Gelenks durch künstliches Material ausgetauscht werden.

Zu den am häufigsten ersetzten Gelenken zählen das Hüft- und das Kniegelenk. Überwiegend ursächlich für die Notwendigkeit eines künstlichen Gelenkersatzes sind degenerative Prozesse im Sinne einer Arthrose (Claes, 2012; Wirtz, 2011). So werden ca. 80 % der Erstoperationen eines Hüftgelenkes sowie 96 % der eines Kniegelenkes aufgrund einer Arthrose vorgenommen (Bitzer et al., 2010).

Während für den Austausch eines Hüftgelenks zudem auch hüftgelenksnahe Femurfrakturen eine signifikante Rolle spielen, weniger häufig auch rheumatische Erkrankungen, Fehlstellungen, Tumore und Osteoporose, sind zuletzt genannte Gründe bei dem Austausch eines Kniegelenks gegenüber der Arthrose weitaus weniger zu beobachten.

Die Indikationsstellung zum Austausch eines Gelenks wird mithilfe breit aufgestellter anamnestischer, klinischer, radiologischer und patientenbezogener Kriterien getätigt und es kommen entsprechende Leitlinien zur Anwendung (Bleß und Kip, 2017). Sowohl beim Hüft- als auch beim Kniegelenkersatz zählen eine Verminderung der Lebensqualität durch Schmerzen, Mobilitäts- und Funktionseinschränkungen sowie eine erfolglose konservative Therapie zu den wichtigsten Indikationseckpunkten (Claes, 2012; Wirtz, 2011). Ergänzend dazu stellen eine Schenkelhalsfraktur bei Patienten in einem Alter von über 60 Jahren oder Femurfrakturen durch pathologische Knochenerkrankungen weitere Indikationen zum Ersatz eines Hüftgelenkes (Bleß und Kip, 2017).

Obwohl ein lebenslanger revisionsfreier Verbleib der Prothese als bestmöglich zu erreichendes Ziel definiert wird, kann es mitunter zur Notwendigkeit eines

Wechseleingriffen kommen. Dies ist immer der Fall, wenn das Kunstgelenk seine Funktion nicht mehr zur Zufriedenheit des Patienten erfüllt, weil es zu Schmerzen, Instabilität oder Funktionseinschränkung kommt. Zu den häufigsten Ursachen gehören mechanische Probleme, wie Verschleiß der Gleitflächen, Materialschäden, Material- oder Knochenbrüche oder eine Dislokation oder Instabilität des Gelenkes, sowie biologische Probleme, wie eine Lockerung des Implantates aus dem Knochen, eine Infektion oder eine Unverträglichkeit auf das Material.

Entscheidet sich der Patient zu einer operativen Revision, so definiert sich das Ziel eines operativen Eingriffs in der Regel in der Wiederherstellung der Funktionalität des entsprechenden Gelenks, der Reduktion von Schmerzen und der Mobilmachung des Patienten.

Die hohen Anforderungen, die eine Prothese betreffend des Materials erfüllen muss, betreffen gleichermaßen den Werkstoff also auch den technischen Aufbau der Prothese. So kommen Metall-Legierungen (Kobalt-Chrom- oder Titan-Legierungen), Kunststoffe und Keramiken zur Anwendung, die mit dem Knochen verbunden werden müssen. Diese Verbindung zwischen Knochen und Fremdmaterial ist ausschlaggebend für die spätere Belastung des Implantats und wird als Verankerung bezeichnet (Bleß und Kip, 2017).

Prinzipiell kann ein Implantat „zementiert“, also mit Polymethylmetacrylat (PMMA) in den Knochen eingebracht oder zementfrei implantiert werden, so dass der Knochen direkt an die entsprechend geeignete Prothesenoberfläche anwachsen kann. Auch eine Teilzementierung oder Mischformen (Hybrid-Verankerung) sind möglich.

Dem Jahresbericht des Endoprothesenregister Deutschland (EPRD) als eines der weltweit größten Register für Hüft- und Knieendoprothesenversorgungen sind dahingehend aktuelle Zahlen und Statistiken zu entnehmen. So wurden für das Jahr 2021 in Deutschland 158.690 Erstimplantationen von Hüftprothesen sowie 115.581 Erstimplantationen am Knie verzeichnet (Grimberg et al., 2022).

Folgeeingriffe an Hüftprothesen sind mit 17.752 Fällen, solche am Knie mit 13.961 Fällen beziffert. In beiden Fällen war der häufigste Grund für einen Wechsel eine aseptische, also nicht bakteriell bedingte Lockerung (Hüfte: 24,4 %, Knie 23,5 %), gefolgt von einer Infektion (Hüfte: 16,7 %, Knie: 15,0 %). Für die Hüfte wurden darüber hinaus periprothetische Frakturen (14,3 %) und Luxationen (13,0 %) als Ursache angegeben.

1.1.2 Definition & Klassifikationen der periprothetischen Gelenkinfektion

Die periprothetische Infektion (international „periprosthetic joint infection“, PJI) definiert sich als Entzündung einer Gelenkprothese und des angrenzenden Gewebes (Tande und Patel, 2014).

Sie in ihrer Komplexität zu definieren und zu klassifizieren ist Gegenstand vieler Untersuchungen und unterzieht sich einem über die Jahre stetigem Wandel.

Zimmerli et. al. beschreibt im Jahre 2014 eine Klassifikation, die sich über den Zeitraum zwischen Implantation und Infektion definiert. So unterscheidet man die frühe Infektion (Entstehung im Zeitraum von weniger als drei Monaten nach Implantation) von der verzögerten Infektion (drei bis 24 Monate nach Implantation) und der späten Infektion (mehr als 24 Monate nach Implantation) (Zimmerli et al., 2004).

Dabei sind für die frühe Infektion vornehmlich hochvirulente Keime wie *Staphylococcus aureus* verantwortlich, während die verzögerten Infekte durch weniger virulente Keime wie koagulase-negative Staphylokokken verursacht werden. Für späte Infektionen können verschiedene Erreger aus anderen Erregerreservoirs des Körpers (Haut, Darm, Mund, Lunge, Harnwege, etc.) in Frage kommen. Während die frühe und verspätete Infektion gewöhnlich während der Implantation verursacht werden, ist die späte Infektion zumeist Folge einer hämatogenen Aussaat von Bakterien (Zimmerli et al., 2004).

Dabei gelten Primärherde wie Infektionen von Haut- und Weichgewebe (z.B. durch *Staphylococcus aureus*), des Respirations- (z.B. durch *Streptococcus pneumoniae*) und Harn-Traktes (z.B. durch *Escherichia coli*, *Klebsiella*, *Enterobacter* spp.) sowie des gastrointestinalen Systems (z.B. durch *Salmonella*, *Bacteroides*, *Streptococcus gallolyticus*) als häufige Infektionsquellen für eine hämatogene Streuung (Izakovicova et al., 2019). Außerdem kann eine solche Aussaat auch durch dentale Eingriffe verursacht werden, dann insbesondere mit Viridans-Streptokokken.

Spätere Klassifikationen unterteilen die periprothetische Infektion in die zwei Kategorien „Akute Infektion“ und „Chronische Infektion“. Auch hier wird die perioperative Keimbesiedlung von der hämatogenen Aussaat als Ursachen einer Infektion abgegrenzt. Letztere ist durch den Punkt „per continuitatem“ ergänzt und beachtet damit die in der Praxis sehr selten beobachtete Möglichkeit einer Infektion auf direktem Wege, wie sie beispielweise bei einer offener Fraktur vorliegen kann (Izakovicova et al., 2019).

So wird die akute Protheseninfektion im Falle einer perioperativen Keimbeseidung als frühe postoperative Infektion im Zeitraum von weniger als vier Wochen post-OP definiert und im Falle einer hämatogenen Aussaat bzw. der Infektion per continuitatem mit einer Symptomdauer von weniger als drei Wochen beschrieben. Bei der chronischen Infektion belaufen sich die Werte für die periprothetische Infektion auf \geq vier Wochen post OP (verzögerte/„low grade“ Infektion) bzw. eine Symptomdauer \geq drei Wochen.

Hämatogene Spätinfekte von orthopädischen Gelenkimplantaten können zu jedem Zeitpunkt auftreten und sind neben der aseptischen Lockerung der zweithäufigste Grund für das Versagen von Endoprothesen und belasten das Gesundheitssystem erheblich. Zudem wurde mit zunehmender Verbesserung der diagnostischen Möglichkeiten in den letzten Jahren mehr und mehr vormalig „aseptisch“ angenommene Lockerungen doch als „low-grade“ Infekt angenommen, und insbesondere langsam wachsende Erreger als potentielle Pathogene erkannt: Prominentes Beispiel ist das *Cutibacterium acnes*, welches durch seine schwere Anzüchtbarkeit erst mit Einführung von Langzeit-Kulturen regelmäßig als Erreger der PJI erkannt wurde (Boisrenoult, 2018).

Patienten mit einer PJI weisen im Vergleich zu Patienten, die im Rahmen einer aseptischen Revision behandelt werden, eine signifikant höhere Mortalität sowie weitaus längere Krankenhausaufenthalte auf (Bozic et al., 2010, 2009; Zmistowski et al., 2013). Die diagnostische Unterscheidung zwischen aseptischer und septischer Versagensursache ist bisweilen anspruchsvoll.

Die bisherigen Klassifikationen stehen mitunter in der Kritik, die Komplexität der Erkrankung nicht hinreichend darzustellen bzw. meist nur eine unzureichende Abbildung des komplexen Sachverhalts zuzulassen (Rupp et al., 2021). Eine detaillierte und vollumfängliche Einteilung der Protheseninfektionen soll eine der individuellen Patientensituation angemessene Behandlung der auftretenden Problematik erlauben.

So wurde eine Klassifikation angelehnt an die aus der Onkologie bekannten TNM-Klassifikation entwickelt, um die periprothetische Infektion in ihrer Gesamtheit und Multidimensionalität erfassen zu können.

Die Buchstaben TNM kodieren dabei die für eine periprothetische Infektion relevanten Faktoren. „T“ (tissue and implant) beschreibt den Weichteilstatus sowie die Stabilität des Implantats und die Art der Prothese (Standard- bzw. Revisionsprothese), „N“ (non-human

cells) berücksichtigt die Erreger und die Reife des Biofilms und „M“ (morbidity) zielt auf die Nebenerkrankungen des Patienten ab. Ein antizipiertes „r“ (reinfection) steht für ein Rezidiv einer Protheseninfektion.

Jede dieser Kategorien ist in mehrere Unterpunkte gestaffelt und erlaubt auf diese Weise eine deutlich individuellere und vollumfänglichere Einordnung der periprothetischen Infektion im Vergleich zu den bisher entwickelten Klassifikationssystemen. Die Analogie zur Tumorklassifikation ist dabei bewusst gewählt, um auf den oft chronischen Verlauf, die mitunter erhebliche Mortalität (Kurtz et al., 2018) und die Schwere dieser Erkrankungen, gleich einer malignen Erkrankung, hin zu sensibilisieren.

Eine international klinisch häufiger angewandte Klassifikation nach Tsukayama (Harrasser et al., 2012; Tsukayama et al., 1996) definiert vier Manifestationsformen und trägt der Tatsache Rechnung, dass nicht immer eine eindeutige Diagnostik und Zuordnung möglich ist. So definiert diese Klassifikation als Typ I einen intraoperativen Keimnachweis bei ursprünglich angenommener keimfreier Situation. Typ II – IV bilden einen zeitlich gestaffelten Verlauf ab. Typ II (Frühinfekt) und Typ III (chronischer Spätinfekt) entstehen beide durch eine perioperative Keimbesiedlung und unterscheiden sich lediglich durch die Infektionsdauer (Typ I: < drei Wochen, Typ II > drei Wochen). Typ IV beschreibt einen hämatogenen Infekt durch eine Barrierestörung. Leider fehlt es an einem international akzeptierten Standard, unter welchen Gesichtspunkten eine schmerzhaft, gelockerte oder revisionsbedürftige Prothese als infiziert angesehen werden sollte, und wann eine eher aseptische Lockerung oder Versagensursache angenommen werden darf. Entscheidend ist es, aus der umfänglichen notwendigen Diagnostik ein möglichst schlüssiges Bild abzuleiten, nachdem sich dann das weitere Therapieregime richten sollte.

1.1.3 Diagnostik bei periprothetischen Infektionen

Die Diagnosestellung einer PJI erfolgt unter Zuhilfenahme verschiedener Parameter: Neben der auftretenden Klinik sind es die Anamnese, bildgebende Verfahren, Blutuntersuchungen sowie die Auswertung von Zytologie, Mikrobiologie,

Molekularbiologie und Histologie, mithilfe derer in der Regel das Vorhandensein eines periprothetischen Infektes nachgewiesen werden kann.

Betreffend der Symptomatik einer periprothetischen Infektion unterscheiden sich oft akute und chronische Infekte voneinander. Während sich der akute Infekt oft durch eine Verschlechterung des allgemeinen Gesundheitszustandes, teils inklusive des Auftretens von Fieber, sowie Schmerzen, Schwellung, Rötung und Dysfunktionen am betreffenden Gelenk präsentiert, zeichnet sich der chronische Infekt eher durch diffuse, leichte Schmerzen aus, die teilweise bereits seit der Primärimplantation existieren können (Harrasser et al., 2012). Letzterer lässt sich dabei teilweise nur schwer von einer aseptischen Lockerung unterscheiden, die sich ebenfalls durch eine solche Symptomatik zeigt. Lokale Veränderungen am Gelenk fehlen oft gänzlich, und meistens beklagen die Patienten keine systemischen Infektzeichen. Selten werden Schübe von Schüttelfrost oder Fieber beklagt, und nur bei langen Verläufen kann es zu Störungen der Trophik und zu Fistelbildungen an dem Gelenk kommen. Dies gilt, ebenso wie ein Abszess, der in Verbindung zu dem betroffenen Gelenk steht, als sicheres Zeichen einer Infektion.

Zu den bildgebenden Verfahren gehören das Röntgen sowie die Computertomographie (CT), die Szintigrafie und seltener die Magnetresonanztomographie (MRT). Während das Röntgen zwar Anhaltspunkte für einen Protheseninfekt geben kann, zeichnet es sich jedoch weder durch eine hohe Sensitivität noch Spezifität aus (Heraeus Medical GmbH, 2016).

Das CT ist gegenüber dem Röntgenbild sensitiver und ermöglicht eine gute Darstellung von Knochen und umgebenen Weichgewebe und erlaubt insbesondere die Detektion von Flüssigkeitsverhalten und Abszessen. Das MRT ist dabei dem CT in der Darstellung des Weichgewebes zwar prinzipiell überlegen (Izakovicova et al., 2019), aber durch seine Anfälligkeit für Metallartefakte in der Anwendung an prothetisch versorgten Gelenken begrenzt. Die Szintigrafie kann Knochenstoffwechselprozesse und damit in der Frühphase Inflammation zeigen, aber nicht sicher zwischen Infekt und aseptischer Entzündung differenzieren. Die Spätphase der Szintigrafie ist geeignet Lockerungen, insbesondere nach langer Prothesenstandzeit, erkennbar machen. Der Stellenwert der Szintigrafie insgesamt wird immer wieder diskutiert. Neuere Verfahren (z.B. die Positronen-Emissions-Tomografie (PET) werden hinsichtlich ihrer Nützlichkeit evaluiert (Koob et al., 2019).

Im Rahmen routinemäßigen Blutuntersuchung werden das C-Reaktive Protein (CRP), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), die Leukozyten, teils Interleukin-6 (IL-6) und Procalcitonin (PCT) und selten der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF-alpha) ermittelt.

Das CRP ist mitunter der belangvollste Entzündungsmarker (Heraeus Medical GmbH, 2016). Um eine korrekte Einschätzung der vorliegenden Werte insbesondere bei Frühinfekten vornehmen zu können, ist die Kenntnis ihres gewöhnlichen postoperativen Verlaufes ohne Komplikationen von größter Bedeutung (Harrasser et al., 2012). So erreichten die Werte des CRP normalerweise am dritten Tag nach der Operation ihren Höhepunkt, flachen danach sukzessive ab und kehren nach ein bis zwei Wochen wieder zu ihren Normwerten zurück. Die BSG kann für bis zu mehreren Monaten nach der Operation erhöht bleiben. In der Diagnostik von chronischen Infektionen kann das CRP gänzlich normwertig bleiben, und so schließt ein normwertiges CRP einen vorliegenden Infekt keineswegs aus. Werte über 10 mg/l sind aber suspekt für einen vorliegenden Infekt- oder Entzündungsherd und sollten weiter abgeklärt werden. Auch andere Infektherde (Harnwege, Lunge) und Erkrankungen (Nikotinabusus, rheumatische Erkrankungen) können das CRP beeinflussen und deuten dann auf eine Inflammation, nicht aber zwingend auf eine Infektion hin. Die Leukozyten im peripheren Blut dagegen sind ein spezifischerer, aber weniger sensitiver Marker für Infekte. Werte oberhalb des Normwertes von 10,3 G/l an Leukozyten sind hinweisend auf eine Infektion. In Kombination mit einer schmerzhaften Endoprothese muss diese als Fokus in Betracht gezogen werden. Oft geht eine Leukozytose auch mit klinischen und systemischen Zeichen des Infektes einher, und ist häufiger bei akuten, fast nie aber bei chronischen Infekten anzutreffen.

Das PCT als unspezifischer Entzündungsmarker bringt häufig durch seine fehlende Sensitivität keinen Mehrwert zu der Bestimmung des CRPs, während die Bestimmung des IL-6 meist nur außerhalb der Routine bei hoch akuten Infektionen bestimmt und zur Therapieplanung verwendet wird. Eine Bestimmung bei chronischen Infekten finden in der Regel nicht statt.

So oder so kann durch die alleinige Bestimmung der Blutparameter keine suffiziente Aussage zum Vorliegen einer Protheseninfektion getätigt werden. Vor allem in Fällen, die sich durch eine chronische Infektion auszeichnen, sind weitere diagnostische Maßnahmen unabdingbar.

Eine Punktion des betroffenen Gelenks zählt zu den wichtigsten präoperativen diagnostischen Maßnahmen (Izakovicova et al., 2019). Das gewonnene Aspirat wird sowohl im mikrobiologischen Labor bebrütet als auch einer zytologischen Untersuchung unterzogen. Die Bebrütungszeit beträgt dabei zehn bis 14 Tage. Auf diese Weise lassen sich auch die für Protheseninfektionen verantwortlichen, langsam wachsenden Keime nachvollziehen (Harrasser et al., 2012). Molekularbiologische Techniken können innerhalb weniger Stunden durch den Nachweis entsprechender Gensequenzen Hinweise auf das Vorliegen eines Erregers liefern, sind aber teuer und technisch anspruchsvoll (Hischebeth et al., 2016).

Ein weiteres Problem der Mikrobiologie ist die Selektion sowohl der Kultur als auch der Molekularbiologie. Durch die Entnahme des Gewebes, Transport und Wahl des Kulturmediums wird zugunsten bestimmter Keime selektiert. Obligat anaerobe Keime werden unter den üblichen Bedingungen kaum detektiert und als potenzielle Erreger der PJI nicht wirklich in Betracht gezogen. Bei der Verwendung von Multiplex-PCR wie oben beschrieben müssen entsprechende Primer für diejenigen Sequenzen eingesetzt werden, die den häufigsten erwarteten Keimen entsprechen; Mittels Next-Generation-Sequencing (NGS) zeigt sich aber, dass oft auch Sequenzen anderer Keime in den Proben nachgewiesen werden können, deren Relevanz und Signifikanz noch gänzlich unbekannt ist (Kullar et al., 2023).

Die bei der zytologischen Untersuchung bestimmte Leukozytenzahl und der prozentuale Anteil von Granulozyten bieten ein zuverlässiges und einfaches Mittel, zwischen einer periprothetischen Infektion und einem aseptischen Prozess unterscheiden zu können. Der Cut-Off variiert dabei zwischen den Quellen. So werden die kritischen Werte für die Leukozytenzahl zwischen 1100 und 1700 Leukozyten/ μ l (Dinneen et al., 2013), >1700 Leukozyten/ μ l (Harrasser et al., 2012) und \geq 2000 Leukozyten/ μ l (Izakovicova et al., 2019) definiert. Die Granulozyten werden zumeist mit einem Wert zwischen 60-80 % als Cut-Off aufgeführt (Harrasser et al., 2012).

Zudem sollte routinemäßig eine mikrobiologische und histologische Untersuchung von perioperativ entnommenem Gewebe durchgeführt werden. Dazu werden zur kulturellen Untersuchung mindestens fünf Proben aus unterschiedlichen Orten des Gelenkes entnommen (Harrasser et al., 2012). Stellen sich dabei mindestens zwei der Proben als

positiv mit gleichem Keimnachweis heraus, so kann von einem vorliegenden Infekt ausgegangen werden.

Ergänzend dazu bietet die histologische Nachuntersuchung nach Morawietz ein weiteres wertvolles diagnostisches Instrument. Dabei handelt es sich um die Kombination von Auszählung neutrophiler Granulozyten je zehn Gesichtsfelder und einer Einteilung des periprothetischen Gewebes in unterschiedliche Klassifikationsstufen. Diese bilden auf insgesamt sieben Kategorien verteilt das gesamte Spektrum histopathologischer Veränderungen des periprothetischen Gewebes ab (Krenn et al., 2014). Dabei definiert Kategorie II den entzündlichen Gewebe-Typ.

Liegen alle diagnostischen Ergebnisse vor, so kann anhand von entsprechenden Kriterien und Scores entschieden werden, ob der vorliegende Fall als Infekt oder als aseptisches Prothesenversagen gewertet wird. Dazu wurden im Laufe der vergangenen Jahre unterschiedlichste Kriterien definiert, nach denen eine periprothetische Infektion diagnostiziert wird.

Eine gemeinhin gebräuchliche Definition wurde von der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) herausgegeben und 2013 modifiziert (siehe Abb. 1). Sie definiert ein Vorhandensein einer periprothetischen Infektion über das Auftreten von Minor- und Majorkriterien. So gilt ein Protheseninfekt als bestätigt, wenn ein Majorkriterium oder drei der fünf Minorkriterien erfüllt sind.

Jedoch ließ ein wachsendes Verständnis über die Entstehung von low-grade Infektionen die Kritik an bestehenden Scores wachsen, so auch an den MSIS-Kriterien. Viele der ehemals als nicht infektiös definierten Geschehen gerieten in Verdacht, lediglich außerhalb der vorhandenen Kriterien zu geschehen und dennoch eine entzündliche Ursache vorzuweisen. So setzte die European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) eine neue Zusammensetzung von Kriterien auf, nach denen ein periprothetischer Infekt definiert werden sollte (siehe Abb. 2). Sousa et. al zeigen, dass über die EBJIS-Kriterien signifikant mehr Revisionsfälle als infektiös definiert werden, als über alle zuvor verwendeten Definitionen (Sousa et al., 2023).

MSIS 2013

Major criteria	2 positive periprosthetic cultures with phenotypically identical organisms, OR a sinus tract communicating with the joint
Minor criteria	(1) Elevated serum C-reactive protein (CRP) AND erythrocyte sedimentation rate (ESR) (2) Elevated synovial fluid white blood cell (WBC) count OR ++ change on leukocyte esterase test strip (3) Elevated synovial fluid polymorphonuclear neutrophil percentage (PMN%) (4) Positive histological analysis of periprosthetic tissue (5) A single positive culture

PJI is present when 1 of the major criteria exists or 3 out of 5 minor criteria exist. Thresholds for the minor diagnostic criteria for chronic PJI (> 90 days) are: ESR > 30 mm/h; CRP > 10 mg/L; synovial fluid WBC > 3,000 cells/ μ L; PMN > 80%; histological analysis > 5 neutrophils per high power field in 5 high power fields (\times 400).

Abb. 1: MSIS-Kriterien

Abbildung 1 zeigt die von der der Musculoskeletal Infection Society (MSIS) festgelegten Kriterien, nach denen das Vorhandensein eines periprosthetischen Infektes definiert wird. Diese gliedern sich in zwei Major- sowie fünf Minorkriterien (Sousa et al., 2023).

EBJIS	<i>Infection unlikely</i> (all findings negative)	<i>Infection likely</i> (2 positive findings) ^a	<i>Infection confirmed</i> (any positive finding)
Clinical and blood workup			
Clinical features	Clear alternative reason for implant dysfunction (e.g., fracture, implant breakage, malposition, tumor)	(1) Radiological signs of loosening within the first 5 years after implantation (2) Previous wound healing problems (3) History of recent fever or bacteremia (4) Purulence around the prosthesis ^b > 10 mg/L ^c	Sinus tract with evidence of communication to the joint or visualization of the prosthesis
C-reactive protein			
Synovial fluid cytological analysis ^d			
Leukocyte count c (cells/ μ L)	$\leq 1,500$	> 1,500	> 3,000
PMN (%) ^e	$\leq 65\%$	> 65%	> 80%
Synovial fluid biomarkers			
Alpha-defensin ^e			Positive immunoassay or lateral-flow assay ^e
Microbiology ^f			
Aspiration fluid		Positive culture	
Intraoperative (fluid and tissue)	All cultures negative	Single positive culture ^g	≥ 2 positive samples with the same microorganism
Sonication ^h (CFU/mL)	No growth	> 1 CFU/mL of any organism ^g	> 50 CFU/mL of any organism
Histology ^{e,i}			
High-power field (400x)	Negative	Presence of ≥ 5 neutrophils in a single HPF	Presence of ≥ 5 neutrophils in ≥ 5 HPF. Presence of visible microorganisms
Other			
Nuclear imaging	Negative 3-phase isotope bone scan ^c	Positive WBC scintigraphy ^j	

^a Infection is only likely if there is a positive clinical feature or raised serum C-reactive protein (CRP), together with another positive test (synovial fluid, microbiology, histology, or nuclear imaging).

^b Except in adverse local tissue reaction (ALTR) and crystal arthropathy cases.

^c Should be interpreted with caution when other possible causes of inflammation are present: gout or other crystal arthropathy, metallosis, active inflammatory joint disease (e.g., rheumatoid arthritis), periprosthetic fracture, or the early postoperative period.

^d These values are valid for hips and knee periprosthetic joint infection (PJI). Parameters are only valid when clear fluid is obtained and no lavage has been performed. Volume for the analysis should be > 250 μ L, ideally 1 mL, collected in an EDTA containing tube and analyzed in < 1 hour, preferentially using automated techniques. For viscous samples, pre-treatment with hyaluronidase improves the accuracy of optical or automated techniques. In case of bloody samples, the adjusted synovial WBC = synovial WBC observed – [WBC blood / RBC blood x RBC synovial fluid] should be used.

^e Not valid in cases of ALTR, hematomas, or acute inflammatory arthritis or gout.

^f If antibiotic treatment has been given (not simple prophylaxis), the results of microbiological analysis may be compromised. In these cases, molecular techniques may have a place. Results of culture may be obtained from preoperative synovial aspiration, preoperative synovial biopsies, or (preferred) from intraoperative tissue samples.

^g Interpretation of a single positive culture (or < 50 UFC/mL in sonication fluid) must be cautious and taken together with other evidence. If a preoperative aspiration identified the same microorganism, they should be considered as two positive confirmatory samples. Uncommon contaminants or virulent organisms (e.g., *Staphylococcus aureus* or gram-negative rods) are more likely to represent infection than common contaminants (such as coagulase-negative staphylococci, micrococci, or *Cutibacterium acnes*).

^h If centrifugation is applied, then the suggested cut-off is 200 CFU/mL to confirm infection. If other variations to the protocol are used, the published cut-offs for each protocol must be applied.

ⁱ Histological analysis may be from preoperative biopsy, or intraoperative tissue samples with either paraffin or frozen section preparation.

^j WBC scintigraphy is regarded as positive if the uptake is increased at the 20-hour scan, compared with the earlier scans (especially when combined with complementary bone marrow scan).

Abb. 2: EBJIS-Kriterien

Abbildung 2 zeigt die von der der European Bone and Joint Infection Society (EBJIS) festgelegten Kriterien, nach denen das Vorhandensein eines periprosthetischen Infektes definiert wird (Sousa et al., 2023)

1.1.4 Behandlungsstrategien

Die Behandlung der periprothetischen Infektion ist in der Regel von operativer Natur. Nur in Ausnahmefällen, wie einer OP-Unfähigkeit oder einer Ablehnung durch den Patienten, wird eine symptomatische Therapie mit Antibiotika zur Unterdrückung der Infektion vorgenommen (Harrasser et al., 2012).

In allen anderen Fällen ist eine Operation indiziert. Dabei kann das Vorgehen entweder auf den Prothesenerhalt oder auf den Austausch der Prothese ausgerichtet sein.

Der Prothesenerhalt wird in der Regel dann angestrebt, wenn es sich um eine frühe postoperative Infektion oder eine akute hämatogene Infektion handelt. Der Implantaterhalt wird dabei mittels Débridements und einer antibiotischer Therapie zu erreichen versucht (DAIR: debridement, antibiotics, implant retention) (Izakovicova et al., 2019). Wesentlich für den Erfolg der Operation sind ein adäquates Débridement des vollständigen Gelenkraumes sowie ein Austausch der wechselbaren Kunstgelenkanteilen (z.B. Aufsteckkopf, Inlay) (Bartsch et al., 2023). Die Erfolgsrate wird je nach Quelle mit 67 % (Gerritsen et al., 2021) und 68 % (Veerman et al., 2022) angegeben.

Wenn Symptome einer Infektion länger als drei Wochen vorliegen, oder die Prothese eine unzureichende Stabilität im Knochen aufweist, erfolgt der operative Austausch der Prothese. Dieser kann einzeitig oder zweizeitig erfolgen.

Der einzeitige Wechsel ist Situationen vorbehalten, die sich durch keine bzw. nur geringe Schäden von Knochen und Weichgewebe und eine präoperative Bestimmung des verantwortlichen Keims auszeichnen. Ferner dürfen für diese Indikationsstellung keine Revisionseingriffe vorangegangen sein (Izakovicova et al., 2019). Die lokale Antibiose bei Implantation der neuen Prothese stellt dabei einen maßgeblichen Faktor für den Erfolg dar (Harrasser et al., 2012).

Der zweizeitige Wechsel gilt heutzutage als Goldstandard bei der Behandlung einer chronischen periprothetischen Infektion. Im Vergleich zum einzeitigen Wechsel erfolgt dieser immer dann, wenn zur Regeneration des beteiligten Gewebes Zeit benötigt wird, die für die Infektion verantwortlichen Keime unbekannt sind oder es sich um resistente Keime handelt. Zwar gehen damit verlängerte funktionale Einschränkungen für den Patienten und ein erhöhtes Risiko an Komplikationen mit einem Spacer einher, dafür biete

diese Möglichkeit der Behandlung ein mehrfaches Débridement und durch die Anwendung des Spacers eine lokal höhere Antibiotikakonzentration (Harrasser et al., 2012).

Das Intervall zwischen Prothesenentfernung und Eingliederung ist patientenspezifisch zu wählen, sollte jedoch einen Zeitraum von acht Wochen nicht überschreiten.

1.2 Parodontitis

1.2.1 Definition & Klassifikationen der Parodontitis

Die Parodontitis ist eine chronisch, multifaktorielle Entzündungskrankheit und mit einem dysbiotischem Biofilm assoziiert (Papapanou et al., 2018). Sie führt zu einer schrittweisen Zerstörung des Zahnhalteapparates, welche sich im Speziellen durch drei wesentliche Faktoren kennzeichnet. Zum einen ist dies der Verlust des parodontalen Stützgewebes, erkenntlich durch den klinischen Attachmentverlust (clinical attachment loss – CAL) und einen im Röntgenbild erkennbaren Knochenabbau. Das klinische Attachment definiert sich dabei als Distanz zwischen der Schmelz-Zement-Grenze des Zahns und dem klinisch sondierbaren Boden der Tasche (Müller, 2012).

Weitere Merkmale sind die Ausbildung von parodontalen Taschen sowie gingivale Blutungen (Papapanou et al., 2018; Sanz et al., 2020b). Beim Patienten macht sich dies vor allem durch Zahnfleischbluten, Zahnlockerung oder gar dem Verlust von Zähnen bemerkbar.

Die Klassifikation nach Armitage aus dem Jahr 1999 ist über lange Zeit grundlegendes Werkzeug für Einteilung der Parodontitis gewesen und stellte sowohl in der Praxis als auch der Forschung ein international anerkanntes Schema dar (Papapanou et al., 2018). Es nimmt eine Unterteilung von Parodontalerkrankungen in folgende Unterkategorien vor: I. Gingivale Erkrankungen, II. Chronische Parodontitis, III. Aggressive Parodontitis, IV. Parodontitis als Folge systemischer Erkrankungen, V. Nekrotisierende Parodontalerkrankungen, VI. Parodontalabszesse, VII. Parodontitis assoziiert mit endodontischen Läsionen, VIII. Entwicklungsbedingte oder erworbene Deformitäten und Zustände (Armitage, 1999).

Jüngst stand die Klassifikation in der Kritik, die Komplexität der Parodontitis nicht mehr adäquat abzubilden und nicht mehr dem aktuellen Wissensstand der Forschung zu entsprechen.

Die seit 2018 gültige Klassifikation von parodontalen und peri-implantären Erkrankungen ist Ergebnis des World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-implant Diseases and Conditions (Papapanou et al., 2018). Die Konsensuskonferenz kam nach aktuellem Verständnis der zugrundeliegenden Pathophysiologie zu dem Schluss, drei Formen der Parodontitis zu unterscheiden: die Nekrotisierende Parodontitis, die Parodontitis als Manifestation systemischer Erkrankungen und derjenigen Form, die zuvor in „chronisch“ und „aggressiv“ separiert war und jetzt einzig unter dem Begriff Parodontitis zusammengefasst wird (Caton et al., 2018).

Ein Klassifikationssystem, bestehend aus Graden und Stadien, wurde entwickelt, um das Krankheitsbild der Parodontitis in seinen unterschiedlichen Erscheinungsformen im individuellen Fall eines jeden Patienten korrekt beschreiben zu können.

Das Stadium (oder auch Staging) beschreibt in erster Linie die Schwere der Erkrankung zum Zeitpunkt der Vorstellung, gibt darüber hinaus jedoch auch Auskunft über die Komplexität ihrer Behandlung (Caton et al., 2018). Es teilt sich in vier unterschiedliche Kategorien auf (Stadium I - IV) und wird durch klinische sowie röntgenologische Parameter festgelegt.

Der Grad (oder auch Grading) gibt Auskunft über die Progression der Erkrankung und beinhaltet darüber hinaus Aspekte zu weiteren Risiken des Patienten (Knochenabbauindex, Diabetes, Raucheranamnese). Eine Aufteilung erfolgt hierbei in drei Kategorien (Grad I: langsame Progressionsrate, Grad II, moderate Progressionsrate, Grad III: rasche Progressionsrate).

1.2.2 Diagnostik

Die Ermittlung des Stadiums kann anhand der Bestimmung des klinischen Attachmentverlusts (CAL), der Sondierungstiefen (ST) und der Beurteilung des im Röntgenbild ersichtlichen Knochenabbaus (KA) vorgenommen werden. Ergänzend

werden Parameter wie Furkationsbeteiligungen, Zahnbeweglichkeiten und Zahnverluste für Einteilung berücksichtigt (Papapanou et al., 2018).

Der klinische Attachmentverlust definiert sich dabei als „Distanz zwischen dem klinisch sondierten Boden der Tasche oder des Sulkus und der Schmelz-Zement-Grenze“, während die Sondierungstiefe (ST) als „Distanz zwischen Gingivarand und dem klinisch sondierbaren Boden des Sulkus bzw. der gingivalen/parodontalen Tasche“ beschrieben wird (Müller, 2012).

Die Einteilung in ein Stadium wird dabei über die Kategorien „Schweregrad“, „Komplexität“ sowie „Ausmaß & Verteilung“ vorgenommen. Diese setzen sich aus den oben genannten Parametern zusammen. Dabei kann das singuläre Vorhandensein eines Komplexitätsfaktor bereits zu einer Einordnung in ein höheres Stadium führen.

Das Festlegen eines Grades geschieht über primäre Kriterien in Form einer direkten oder indirekten Evidenz. Eine direkte Evidenz für den CAL und KA ist dabei einer indirekten Evidenz vorzuziehen (Papapanou et al., 2018). Letztere versucht über das Verhältnis von Lebensalter und vorhandenem Knochenabbau auf eine bisher erfolgte Progression zu schließen. Über das Berücksichtigen weiterer Risikofaktoren wie Rauchen und das Vorhandensein eines Diabetes bzw. dessen metabolische Kontrolle kann die Einordnung des Grades patientenspezifisch individualisiert werden.

Parodontitis-Stadium STAGING		Stadium I	Stadium II	Stadium III	Stadium IV
Schweregrad	interdentaler CAL an Stellen mit höchstem Verlust	1 - 2 mm	3 - 4 mm	≥ 5 mm	≥ 5 mm
	KA	< 15 %	15 - 33 %	> 33 %	
	Zahnverlust aufgrund von Parodontitis	kein Zahnverlust		≤ 4 Zähne	≥ 5 Zähne
Komplexität	lokal	<ul style="list-style-type: none"> · ST ≤ 4 mm · vorwiegend horizontaler KA 	<ul style="list-style-type: none"> · ST 5 mm · vorwiegend horizontaler KA 	zusätzlich zu Stadium II: <ul style="list-style-type: none"> · ST ≥ 6 mm · vertikal KA ≥ 3 mm · FB Grad II oder III 	zusätzlich zu Stadium III: komplexe Rehabilitation erforderlich aufgrund von: <ul style="list-style-type: none"> · mastikatorischer Dysfunktion · sekundärem okklusalem Trauma (Zahnbeweglichkeit ≥ Grad 2) · Zahnwanderung · ausgeprägtem Kammdefekt · Bisshöhenverlust · < 20 Restzähnen (10 okkludierende Paare)
		für jedes Stadium Ausmaß als lokalisiert (< 30 % der Zähne betroffen), generalisiert oder Molaren-Inzisivi-Muster beschreiben			
Ausmaß und Verteilung	wird zur genaueren Beschreibung des Staging verwendet				

Abb. 3: Parodontitis Staging nach Papapanou, Sanz et al., 2018 Konsensus Bericht, Tonetti et al. 2018 (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DG PARO), 2023) Abbildung 3 zeigt die schematische Darstellung der Parodontitis-Stadien I-IV. Die Einteilung erfolgt über den Schweregrad, bemessen am interdentalen CAL an Stellen mit höchstem Verlust oder am KA. Ein vorhandener Zahnverlust kann das Staging ebenfalls verändern. Die Komplexitätsfaktoren betreffend verhält es sich so, als dass bereits das Vorhandensein eines singulären Faktors die Einstufung in ein höheres Stadium bewirkt.

Parodontitis GRADING			GRAD A: langsame Progressionsrate	GRAD B: moderate Progressionsrate	GRAD C: rasche Progressionsrate
Primäre Kriterien	direkte Evidenz für Progression	longitudinale Daten für KA oder CAL	kein Verlust	< 2 mm über 5 Jahre	≥ 2 mm über 5 Jahre
	indirekte Evidenz für Progression	KA (%)/Alter	< 0,25	0,25 - 1,0	> 1,0
		Phänotyp	· erheblicher Biofilm mit geringer parodontaler Destruktion	· Zerstörung propor- tional zum Biofilm	· Zerstörung unproportional zum Biofilm · Episoden rapider Zerstörung · früher Erkrankungsbeginn (z. B. Molaren-Inzisivi-Muster oder behandlungsresistente Erkrankung)
Modifikatoren	Risikofaktoren	Rauchen	Nichtraucher	Raucher < 10 Zig./Tag	Raucher ≥ 10 Zig./Tag
		Diabetes	kein Diabetiker, normoglykämisch	HbA1c < 7,0 % bei Patienten mit Diabetes	HbA1c ≥ 7,0 % bei Patienten mit Diabetes

Abb. 4: Parodontitis Grading nach Papapanou, Sanz et al., 2018 Konsensusbericht, Tonetti et al. 2018 (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DG PARO), 2023) Abbildung 4 zeigt die schematische Darstellung der Parodontitis-Grade A-C. Gemessen am vorhandenen Grad kann die Progression der Parodontitis eingeschätzt werden. Die Einteilung erfolgt gemäß primären Kriterien, unterteilt in direkte bzw. indirekte Evidenz, sowie Modifikatoren. Eine direkte Evidenz ist dabei einer indirekten Evidenz vorzuziehen. Wenn diese jedoch nicht vorhanden ist, kann über eine Relationsbestimmung des KA zum Lebensalter auf die bisherige Progression geschlossen werden.

1.2.3 Behandlungsstrategie

Die Therapie einer bestehenden Parodontitis folgt einem definiertem, mehrstufigem Behandlungsschema. Dieses schließt mit den ersten beiden Schritten alle Patienten, unabhängig des für sie zutreffendes Grades, gleichermaßen ein.

Zu Beginn einer jeden Therapie steht eine ausführliche Unterweisung des Patienten. Diese zielt darauf ab, ein Verständnis über die Erkrankung zu schaffen und dem Patienten durch eine Optimierung der eigenen Mundhygiene maßgeblichen Einfluss auf die Therapie und deren Behandlungserfolg zu nehmen. Neben der Aufklärung zur Durchführung einer adäquaten Zahnpflege beinhaltet der erste Therapieschritt darüber hinaus eine professionelle Entfernung von supragingivalem Biofilm und Belägen. Zudem wird mit dem Patienten eine Strategie erarbeitet, Risikofaktoren zu kontrollieren und reduzieren. Dazu gehören unter anderem das Rauchverhalten des Patienten oder die metabolische Kontrolle eines Diabetes (Sanz et al., 2020b).

Im zweiten Therapieschritt erfolgt die Elimination bzw. Reduktion des subgingivalen Biofilms und der subgingivalen (mineralisierten) Beläge von den Wurzeloberflächen. Diese wird unter lokaler Betäubung des Zahnfleisches vorgenommen und auch als subgingivale Instrumentierung bezeichnet. Dabei kann die Reinigung der Wurzeloberflächen und Zahntaschen gleichermaßen mithilfe von Handinstrumenten oder Schall-/Ultraschallinstrumenten vorgenommen werden.

Eine systemische adjuvante Verwendung von Antibiotika sollte nicht standardmäßig zu der subgingivalen Instrumentierung erfolgen, sondern schwerwiegenden Fällen vorbehalten sein, wie sie beispielsweise bei jungen, unter einer generalisierten Parodontitis des Stadiums III leidenden Erwachsenen vorliegen (Sanz et al., 2020b; Teughels et al., 2020).

Die zweite Phase wird mit einer Befundevaluation abgeschlossen, nachdem dem parodontalen Gewebe ein hinreichender Zeitraum von drei bis sechs Monaten für den Ausheilungsprozess eingeräumt wurde (Sanz et al., 2020b).

Das Ergebnis der Evaluation entscheidet darüber, auf welche Weise die Fortsetzung der Parodontitistherapie stattfindet. Verbleiben Resttaschen von > 4 mm bzw. $= 4$ mm mit BOP (bleeding on probing), erfolgt eine Nachreinigung der Taschen. Dazu wird der Patient in die unterstützende Parodontitistherapie (UPT) überführt. Dies ist ebenso der Fall, wenn nur wenige Taschen ≤ 5 mm verbleiben.

Die unterstützende Parodontitistherapie ist ein Instrument, um die durch eine vorangeschrittene Therapie erzielte Situation stabil halten zu können. Sie besteht aus regelmäßigen Kontrollen der Taschen und einer professionellen Reinigung. Die Frequenz der UPT ist dabei von der Schwere der Erkrankung und ihrem Grading abhängig.

Verbleiben hingegen nach der subgingivalen Instrumentierung Resttaschen ≥ 6 mm, vertikale Knochendefekte oder fortgeschrittene Furkationen, sollte die Durchführung eines parodontalchirurgischen Vorgehens erwägt werden. Dieses hat zum Ziel, mittels operativer Techniken Zugang zu verbleibenden Resttaschen zu schaffen und diese adäquat zu reinigen. Darüber hinaus können resektive oder regenerative Behandlungsschritte an dieser Stelle durchgeführt werden (Sanz et al., 2020b).

Nach der chirurgischen Parodontitistherapie erfolgt eine erneute Reevaluation und eine Überführung des Patienten in die unterstützende Parodontitistherapie.

1.2.4 Parodontitis im Zusammenhang mit anderen Erkrankungen

Doch nicht nur die lokale Destruktion innerhalb der Mundhöhle macht die Parodontitis zu einer erstzunehmenden Erkrankung. Viele Allgemeinerkrankungen wie Diabetes mellitus, Herz-Kreislauferkrankungen, Gastritis und Atemwegsinfektionen stehen im Zusammenhang mit den entzündlichen Vorgängen in der Mundhöhle, werden von Ihnen ausgelöst, verstärkt oder anderswertig modifiziert.

Die Mundhöhle wird von mehr als 700 verschiedenen Bakterien kolonisiert. Dabei sind parodontalpathogene Mikroorganismen des subgingivalen (unter dem Zahnfleischsaum gelegen) Bereichs überwiegend gramnegativ und obligat anaerob (Müller, 2012, S. 32). Diese können eine Stimulation von Immunzellen bewirken, die ihrerseits durch Ausschüttung von Mediatoren zu entzündliche Abläufe im gesamten Körper führen können (Hajishengallis, 2015). Neben dieser Beeinflussung über die Immunzellen des menschlichen Körpers kann zudem ebenso eine direkte Interaktion mit Geweben stattfinden.

Auf diese Weise besteht beispielweise ein enger Zusammenhang zwischen der Parodontitis und einer durch Keime der Mundhöhle ausgelöste Endokarditis als direkte Folge einer transienten Bakteriämie. Im zahnärztlichen Alltag ist demnach eine antibiotische Abschirmung eines bestimmten Patientenkollektivs vor einer Behandlung mit dem Risiko einer Keimverschleppung indiziert.

Nachgewiesene Zusammenhänge bestehen als weiteres Beispiel zwischen der Parodontitis und einem Diabetes mellitus. Chronische Infektionen mit bestimmten Bakterien der dentalen Plaque führen zu einer Zunahme der Insulinresistenz und in Folge dessen zu einer Hyperglykämie des Patienten (Jepsen et al., 2015).

1.2.5 Bakterien bei Parodontitis

Die Entstehung einer Parodontitis ist fest an die Entwicklung eines dysbiotischen Biofilms geknüpft. Über eine initiale Plaquebildung am Zahn kann es im zeitlichen Verlauf zu einer Reifung kommen, die zur Ausbildung eines hochorganisierten Biofilms führt.

Während sich die frühe Phase der supragingivalen Biofilmbildung vor allem durch die Besiedlung von grampositiven und gramnegativen Kokken und Stäbchen auszeichnet, kommt es im weiteren Verlauf zur Abnahme von Streptokokken und zur Zunahme von fakultativen und anaeroben Aktinomyzeten, gramnegativen Kokken und Stäbchen (Müller, 2012). Später dominieren vor allem Spirochäten und bewegliche Stäbchen.

Die spätere Kolonisation von subgingivalen Anteilen des Zahnes findet vor allem durch gramnegative, obligat anaerobe Parodontalpathogene statt.

Socransky definiert im Jahr 1998 sechs verschiedene Bakterien-Komplexe, die als funktionale Einheit unterschiedlichen zeitlichen Stadien in der Entwicklung einer Parodontitis zugeordnet werden können.

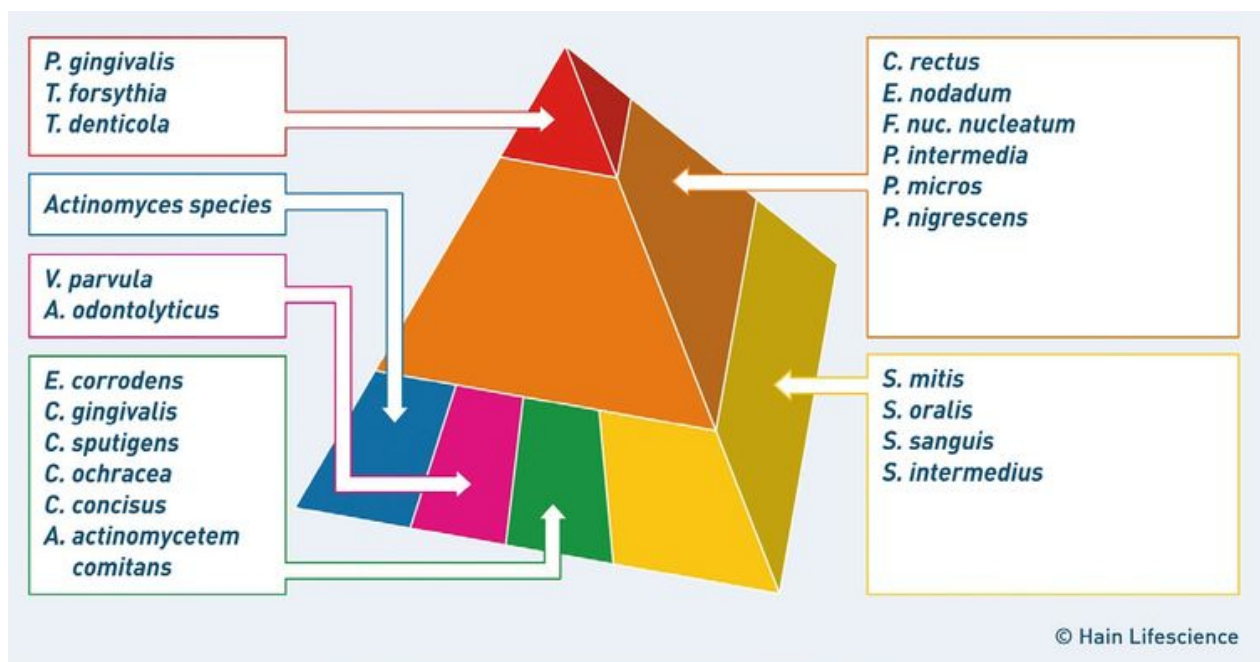


Abb. 5: Bakterienkomplexe nach Socransky (1998), (Dr. Dr. Zahedi, 2023)

Die Graphik stellt die nach Socransky definierten Bakterienkomplexe dar. Der orangefarbene Komplex besteht aus Bakterien, die in geringem Maße zur residenten Keimflora der Mundhöhle gehören und unter Veränderung von externen Faktoren pathologisch werden können (Müller, 2012). Bakterien des roten Komplexes werden mit besonders destruktiven Formen der Parodontitis assoziiert.

1.3 Orale Keime als Ursache periprothetischer Infektionen

Obgleich sich einige Studien mit der Relevanz einer antibiotischen Therapie bzw. Prophylaxe im Zusammenhang einer zahnärztlichen Behandlung bei orthopädischen Eingriffen beschäftigen (vgl. 1.3.1), finden sich nur wenige Studienmodelle, die sich im Konkreten mit einer Korrelation von Bakterien in der Mundhöhle als Ursache für hämatogene Infekte von Prothesen in der Orthopädie befassen.

Bloß vereinzelt wird von Fällen berichtet, die Keime der Mundhöhle als Ursache einer orthopädischen Protheseninfektion beschreiben (vgl. 1.3.2).

Ob die Mundhöhle, insbesondere bei parodontitischen Veränderungen ein mögliches Keimreservoir für extraorale Infektionen darstellt, bleibt somit weiterhin unklar (vgl. 1.3.3).

1.3.1 Antibiotische Prophylaxe bei dentalen Eingriffen nach orthopädischen Kunstgelenkimplantationen

Kontrovers diskutiert wird vor allem die Notwendigkeit einer antibiotischen Prophylaxe bei zahnärztlichen Eingriffen an Patienten mit künstlichem Gelenkersatz. Dies gilt vor allem für den unmittelbaren Zeitraum nach erfolgter orthopädischer Insertion eines Gelenkersatzes.

Kernfrage dabei ist, ob eine durch eine Manipulation in der Mundhöhle hervorgerufene Bakteriämie Ursache für einen hämatogenen Infekt eines künstlichen Gelenks verantwortlich sein kann. Häufig wird die Möglichkeit einer Protheseninfektion durch Bakterien der Mundhöhle zwar für möglich gehalten, jedoch fehlt es in der Regel an fundierten Datensätzen bzw. aussagekräftigen Zusammenhängen.

Inwiefern einer solchen Infektion durch Gabe von Antibiotika vor zahnärztlichen Eingriffen entgegengewirkt werden kann, ist Gegenstand vieler Untersuchungen.

So finden sich in der Literatur zum einen Empfehlungen, die eine antibiotische Abschirmung im Allgemeinen nicht empfehlen, sondern auf eine fallspezifische Entscheidung über die Notwendigkeit einer Antibiotikaprophylaxe als adäquate Handhabungsweise verweisen (Sollecito et al., 2015). Diese Empfehlung mit moderater

Sicherheit basiert auf Grundlage einer fehlenden Nachweisbarkeit, dass Protheseninfekte mit zahnärztlichen Behandlungen in Korrelation stehen.

Ebenso wird für den Umgang bei Fuß- und Sprunggelenkprothesen ein ähnliches Schema wie bei den besser erforschten Knie- und Hüftprothesen empfohlen. Doch auch hier stützten sich die Annahme zumeist auf retrospektive Studien, die zwar einen Zusammenhang zwischen zahnärztlichen Eingriffen vermuten, jedoch keine Beweisführung zur Rolle von oralen Mikroorganismen im Zusammenhang einer Protheseninfektion aufzeigen (Noori et al., 2019).

Obgleich eine Verringerung des Risikos einer Bakteriämie vor zahnärztlichen Eingriffen durch die Einnahme von Antibiotika bewiesen ist, bleibt dabei jedoch der klinische Nutzen fraglich (Young et al., 2014). Dies gilt insbesondere bei der Betrachtung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses einer Antibiotikaeinnahme. Die Anzahl der Patienten, bei denen eine Antibiotikaeinnahme vor zahnärztlichen Behandlungen eine durch Bakteriämie verursachte periprothetische Infektion verhindert, steht dabei im starken Kontrast zu denjenigen Patienten, die durch eine Antibiotikaeinnahme potentiell geschädigt werden (Young et al., 2014), sowie der Pflicht zu einem selektiven Umgang mit Antibiotika insgesamt zur Resistenzvermeidung.

Das Absehen von einer pauschalen Antibiotikagabe unter Berücksichtigung der individuellen Risiken eines Patienten scheint diesen Quellen nach die praktikabelste Umgangsweise zu sein.

Dennoch bleibt die Frage offen, welche Bedeutung dem Umgang mit oralen Bakterien im Rahmen von periprothetischen Infektionen in der Orthopädie zu geben ist.

Die Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik (AE) weicht in ihren Handlungsempfehlungen jedoch von diesem Vorgehen ab und argumentiert in einem Update zur „Antibiotikaprophylaxe bei zahnmedizinischen Eingriffen“ von 2022 noch zugunsten einer Prophylaxe, im Wesentlichen basierend auf zwei Studien. Eine retrospektive Analyse aus England (Thornhill et al., 2022) zeige zwar keinen Zusammenhang zwischen „späten“ Protheseninfektionen und vorheriger invasiver Zahnbehandlung, die Studie umfasse jedoch viele „low-grade“ Protheseninfektionen, was die Ergebnisse verfälschen könnte.

Obwohl die Autoren zu dem Schluss kommen, dass keine rationale Grundlage für eine Prophylaxe besteht, könne diese Studie dies nicht definitiv beweisen.

Eine Analyse von hämatogenen Protheseninfektionen an der Charité - Universitätsmedizin Berlin habe ergeben, dass 10 % der Fälle auf vorherige Zahnbehandlungen zurückzuführen waren (Rakow et al., 2019).

Um zu belegen, ob die Prophylaxe einen Nutzen habe, müsse eine prospektive Studie aller Prothesenträger nach Zahnbehandlungen verfolgen und überprüfen, wie viele eine dadurch verursachte hämatogene Protheseninfektion entwickeln. Ohne solche Daten sei trotz fehlender eindeutiger Bestätigung nach Nutzen-Risiko-Analyse der Einsatz der antibiotischen Prophylaxe vor Zahnbehandlungen zu bevorzugen.

Damit empfiehlt die AE „nach sorgfältiger Allergieanamnese, Nutzen-Risiko-Abwägung und Aufklärung des Patienten über den Off-Label-Use (und somit fehlende Kassenpflichtleistung) die Verabreichung von 2 g Amoxicillin als einmalige Gabe 1 Stunde vor einem invasiven („blutigen“) zahnmedizinischen Eingriff, unabhängig vom Zeitpunkt der Primärimplantation der Prothese“ (Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik, 2023).

Zuletzt muss noch angeführt werden, dass das übliche Keimspektrum des Protheseninfektes sich maßgeblich von dem unterscheidet, was in der Mundhöhle an Standortflora anzutreffen ist: Die wesentlichen Erreger des PJI stellen Staphylokokken und andere grampositive und in der Regel aerobe oder fakultativ anaerobe Bakterien (z.B. *Cutibacterium acens*), seltener Enterokokken und gramnegative Erreger dar (Fröschen et al., 2022).

Das orale Mikrobiom besteht aus 774 Bakterienspezies (Voorhis et al., 2023). Diese verteilen sich auf 13 Phyla (Stämme), von denen vor allem die Bacteroidetes, Proteobacteria, Firmicutes, Tenericutes, Actinobacteria, Fusobacteria und Spirochaetes bedeutsam sind (Müller, 2012). Ein Teil der Bakterien ist auf der Mundhöhlenschleimhaut eines nahezu jeden Menschen zu finden. Dazu gehören unter anderem Streptokokken und Veillonellen. Der Großteil jedoch ist überwiegend selektiv und so zum Beispiel nur in parodontalen Taschen zu finden. Letztere zeichnen sich, wie im Allgemeinen alle subgingivalen Bereiche, durch die Besiedlung mit vorrangig obligat anaeroben und gramnegativen Bakterien aus.

Die Zahntasche bietet durch den Schutz vor Reinigungsmaßnahmen und Speichel sowie durch das Bereitstellen von Wachstumsfaktoren aus dem Gingivaexsudat gute Voraussetzungen für die Ansiedlung dieser Bakterien. Zudem wird das Wachstum von obligat anaeroben Mikroorganismen in Taschen mit fortgeschrittener Tiefe zusätzlich durch ein niedriges Redoxpotential sowie niedrigen Sauerstoffpartialdruck gefördert (Müller, 2012).

1.3.2 Fälle von Protheseninfektionen in der Orthopädie durch Bakterien der Mundhöhle

Obgleich sich Bakterien im oralen Milieu zumeist grundlegend zu den für orthopädische Protheseninfekte verantwortlichen Bakterien zu unterscheiden scheinen, wird in der Literatur immer wieder von Einzelfällen berichtet, in denen für Protheseninfekte unübliche Keime der Mundhöhle für eben eine solche Infektion verantwortlich waren.

Teilweise wird davon ausgegangen, dass Bakterien der Mundhöhle 6 % bis 13 % der periprothetischen Gelenkinfektionen ausmachen (Yang 2014), jedoch finden sich zu diesen Angaben keine guten und belastbaren Daten an anderer Stelle.

Unklar ist dabei jedoch, ob das Ausmaß oder die Häufigkeit einer Bakteriämie mehr zu einer potentiellen periprothetischen Gelenksinfektion beiträgt und welches Inokulum an Bakterien beim Menschen erforderlich ist, um eine periprothetische Gelenksinfektion zu verursachen (Young et al., 2014).

Nur wenige Autoren beschäftigen sich mit der Beziehung zwischen Bakterien, die einer periprothetischen Infektion entstammen, und Bakterien der oralen Flora (Young et al., 2014).

Eine Empfehlung aus dem Jahr 1994 besagt, dass eine Behandlung oraler Entzündungsquellen vor der Insertion einer künstlichen orthopädischen Prothese durchzuführen sei (Bartzokas et al., 1994). Diese Aussage ist Folge einer Untersuchung, bei der das Vorhandensein des gleichen Stammes von *Streptococcus sanguis* sowohl in der Mundhöhle als auch auf infizierten orthopädischen Prothesen nachgewiesen wurde. Die Autoren nahmen damals bereits die entzündliche Erkrankung des Zahnhalteapparats als potentielle Quelle mit in Ihre Überlegungen mit auf, ohne dies jedoch weiter zu

spezifizierten. Dennoch wurde seinerzeit bei allen vier Versuchspersonen, bei denen der gleiche Stamm des Bakteriums sowohl in der Mundhöhle als auch der infizierten Prothese nachgewiesen wurde, ebenfalls eine Parodontitis nachgewiesen.

Spätere Studien untermauern den Verdacht, dass ein Übergang von Pathogenen vom Parodontalgewebe in die Synovialis stattfinden kann und eine Untersuchung und entsprechende Behandlung einer Parodontitis bei Patienten mit periprothetischen Gelenksinfektionen als durchaus ratsam anzusehen sei (Témoïn et al., 2012).

Dies führt dazu, aktuelle Behandlungsweisen und Ansichten für die Rolle der oralen Bakterienflora, sei es sowohl die normale residente orale Keimflora, als auch die im sich im Rahmen pathogener Prozesse verändernde Flora, kritisch zu hinterfragen.

So zum Beispiel im Falle einer 64-jährigen Frau, bei der Viridans-Streptokokken, eine für orthopädische Protheseninfekte seltene, in der Mundhöhle jedoch häufig auftretende Gattung, zur Infektion einer Knieprothese geführt hat. (Kansara et al., 2019)

Die hieraus resultierende Fragestellung, ob eine antibiotische Behandlung bei Hoch-Risikopatienten mit künstlichem Gelenkersatz bei zahnärztlichen Eingriffen nützlich oder gar notwendig ist, steht der kritischen Empfehlung der American Academy of Oral Medicine, American Dental Association (ADA) und American Academy of Orthopedic Surgeons (AAOS), die eine antibiotische Prophylaxe im allgemeinen nicht empfehlen und nur unter Vorhandensein eines erheblichen medizinischen Risikos bei zahnärztlicher Behandlung in Betracht ziehen, gegenüber (Sollecito et al., 2015).

Kritisch hinterfragt wird zudem das Behandlungsschema orthopädischer Protheseninfekte mit anaeroben Keimen, wie sie beispielsweise häufig im Rahmen einer Parodontitis vorkommen, selten jedoch bei einer Infektion künstlicher Gelenke (Fröschen et al., 2022). Auch hier finden sich vereinzelte Fälle, in denen Keime der Mundhöhle, wie beispielsweise das parodontalpathogene *Fusobacterium nucleatum*, für eine Infektion eines künstlichen Hüftgelenks verantwortlich war (Rodríguez Duque et al., 2018).

1.3.3 Parodontitis als Ursache für Infektionen künstlicher Gelenke

Ausgesprochen gering ist dagegen die Menge vorhandener Daten, die sich im Konkreten mit der Parodontitis, ihrer Rolle in der Entstehung von Spätinfekten orthopädischer

Prothesen sowie der Fragestellung beschäftigen, ob es durch eine lokale Destruktion von Gewebsbarrieren im Rahmen einer Parodontitis zur Infektion von Prothesen durch Keime kommen kann, die zur normal ansässigen Bakterien Flora der Mundhöhle gehören.

Gegenstand aktueller Forschungen sind vornehmlich retrospektive Studien, die einen Zusammenhang zwischen parodontalpathogenen Keimen und einer orthopädischen Protheseninfektion und orthopädischen Infektionen insgesamt nachweisen möchten. So beschäftigten sich Deppe et al. (2019) mit dem Vergleich zweier Patientenkollektive, bei dem das eine Kollektiv eine periprothetische Gelenkinfektion aufwies, das andere sonstige chirurgisch behandelte orthopädische Infektion zeigte. (Deppe et al., 2019). In beiden Gruppen wurde, ohne signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen, in ca. 5% der Proben das Vorhandensein von parodontalpathogenen Keimen festgestellt. Die gewonnenen Ergebnisse stellen zwar in Aussicht, dass Keime, wie sie für die Parodontitis von Bedeutung sind, auch im Rahmen orthopädischer Infekte eine Rolle spielen können, liefern darüber hinaus jedoch keine konkreten Anhaltspunkte zum weiteren Wirkmechanismus.

Ähnliche Versuche, die sich beispielweise mit dem Nutzen einer antibiotischen Prophylaxe bei Patienten mit Parodontitis als Mittel gegen eine periprothetische Gelenksinfektion befassen, kommen aufgrund der spärlichen bzw. teils nicht vorhandenen wissenschaftlichen Arbeiten zu keinem Fazit (Moreira et al., 2020). Gänzlich unberührt und unklar bleibt zudem die Frage nach der Barrierestörung, die durch den Attachment-Verlust des Zahnfleisches entsteht, und potentiell den Übertritt aller möglichen Bakterien aus der Mundhöhle in die Blutstrombahn und letztlich damit auch auf die Prothese ermöglichen könnte. Die Herkunft der Bakterien beim Spätinfekt bleibt in vielen Fällen unklar und es wäre absolut denkbar, dass auch parodontitisch unbedeutende Erreger wie z.B. Staphylokokken – wenn auch nicht typische Erreger des oralen Mikrobioms – in der Mundhöhle durchaus vorkommen und die gestörte Barriere des Zahnhalteapparates nutzen können, um eine Bakteriämie zu verursachen und ihre Affinität zum Fremdmaterial sie überproportional häufig zu Erregern von periimplantären Infekten werden lässt.

1.4 Fragestellung der Studie

Ziel der Studie ist abschließend eine Aussage treffen zu können, inwieweit die Mundhöhle, insbesondere bei parodontitischen Veränderungen, ein mögliches Keimreservoir und eine Eintrittspforte für Keime ist und damit eine Ursache für hämatogene, fremdkörperassoziierte Infektionen in der Orthopädie darstellen kann. Zudem soll ermittelt werden, ob Patienten mit orthopädischen Infektionen einen insgesamt schlechteren Zahn- und Parodontitis-Status haben als Endoprothesenträger ohne Infektzeichen, und Zahnstatus und Parodontitis, auch unabhängig von einer möglichen Übereinstimmung des Erregerspektrums, als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von orthopädischen Infektionen angenommen werden muss.

Nullhypothese H₀₁: Der Parodontalstatus korreliert bei Patienten mit vorhandener Endoprothese an Knie oder Hüfte nicht mit dem Auftreten von periprothetischen Infekten insgesamt und ist kein unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten von diesen.

Nullhypothese H₀₂: Es existiert bei Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter hämatogener Spätinfektion einer Endoprothese keine relevante Übereinstimmung bzgl. Familie, Gattung oder Art der Keime, die in parodontitischen Taschen der Mundhöhle und dem betroffenen Kunstgelenk molekularbiologisch oder kulturell nachgewiesen werden können.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Genehmigung des Ethikantrag erfolgte durch die Ethikkommission der Universität Bonn unter dem Aktenzeichen 047/21 am 26.03.2021.

Es wurden 55 Patienten aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, speziell der Sektion Gelenkchirurgie, rekrutiert. Die Klinik führt jährlich über 350 Revisionsendoprothetische Eingriffe an der Hüfte und des Knies durch und gehört damit deutschlandweit zu den größten Zentren in diesem Spezialgebiet. Ein erheblicher Anteil dieser Operationen wird nötig aufgrund von periprothetischen Infekten. Seit Jahren besteht daher eine enge und fruchtbare Kooperation, sowohl klinisch wie auch wissenschaftlich, mit dem Institut für medizinische Mikrobiologie. Im Verlauf eines Jahres sind 19 Patienten mit nachgewiesenem oder vermutetem Infekt einer Endoprothese der Hüfte oder des Knies rekrutiert worden, dazu eine alters- und risikoadjustierte Vergleichsgruppe von 36 Endoprothesenträgern ohne Verdacht auf einen Infekt.

2.2 Aufklärung und Zustimmung

Das Studiendesign, die Patienteninformation sowie -aufklärung lagen der Ethikkommission des Universitätsklinikums Bonn vor und wurden in ihrer genutzten Fassung genehmigt. Alle Patienten wurden mittels ausführlicher schriftlicher Patienteninformation über den Studienablauf sowie eines mündlichen Aufklärungsgesprächs über die Teilnahme an der Studie informiert, der Einschluss erfolgt nach schriftlicher Einwilligung in die Untersuchung.

Nach erfolgter Befunderhebung und weiterführender Diagnostik wurden alle relevanten Befunde des Patienten in gesonderter Form schriftlich dokumentiert und als Informationsblatt für den behandelnden Hauszahnarzt an den Patienten übermittelt. Dazu gehörten neben den ermittelten Taschentiefen auch das Vorhandensein von kariösen Läsionen, insuffizientem Zahnersatz, Schleimhautveränderungen und sonstigen Befunden.

2.3 Studienbezogene Diagnostik

Die Studie war nicht-interventionell, was das therapeutische Vorgehen bei den orthopädischen Patienten anbelangt. Als einzige studienbezogene Maßnahme erfolgte bei den Patienten mit nachgewiesener oder vermuteter periprothetischer Infektion, sowie in der Kontrollgruppe von Endoprothesenträgern ohne Infektverdacht zusätzlich während des stationären Aufenthaltes oder im Rahmen eines ambulanten Besuches in der Sprechstunde der Orthopädie eine zahnmedizinische Untersuchung. Diese sollte in der Infektgruppe idealerweise vor der operativen Intervention erfolgen, könnte aber auch peri- oder postoperativ noch durchgeführt werden.

Da Patienten mit einem Endokarditisrisiko nicht mit in die Studie aufgenommen wurden, (vgl. Risiko einer entzündlichen Endokarditis beim Sondieren der Zahnfleischtaschen (Daly et al. 2001)) stellt auch das Sondieren der Zahnfleischtaschen kein Risiko dar, welches nicht auch im täglichen Praxisalltag einer Zahnarztpraxis besteht. Auf eine gesonderte antibiotische Abschirmung im Rahmen der zahnärztlichen Untersuchung wurde daher unter Berücksichtigung des orthopädischen Risikoprofils verzichtet.

Der chronologische Ablauf der zahnmedizinischen Untersuchung wurde nach folgendem Protokoll durchgeführt:

- strukturiertes Anamnesegespräch
- Dokumentation des Oral Health Impact Profile - Germany (OHIP-G) 14 Fragebogens
- Erstellung des Parodontalstatus
 - Dokumentation von Kronen und Brücken
 - Messung Rezessionen
 - Messen der Sondierungstiefen
 - Dokumentation BOP
- Probengewinnung mittels Papierspitze
 - Lagerung Aufbewahrungsbehälter ParoCheck
 - Lagerung Aufbewahrungsbehälter Mikrobiologie
 - Lagerung Nährmedium Kühlschrank (bei -80 °C)
- Erstellung Informationsbogen an Hauszahnarzt

2.3.1 Anamnese

Die zahnmedizinische Untersuchung erfolgte am Patientenbett. Zunächst wurde mit jedem Patient ein strukturiertes Anamnesegespräch zur Erfassung allgemeiner und spezieller Risikofaktoren (Immunsuppression, Nieren- und Herzerkrankungen, Zigaretten- und Alkoholkonsum, etc.) (Berstock et al., 2018) durchgeführt und schriftlich dokumentiert.

2.3.2 Dokumentation des OHIP-G 14

Zu der allgemeinen Anamnese wurde entweder im Interview mit dem Patienten oder durch selbstständiges Ausfüllen der OHIP-G 14 Fragebogen erfasst (s. Abb. 6).

Dabei handelt es sich um ein Instrument zur Erfassung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität, welches das subjektive Empfinden der persönlichen Mundgesundheit ausdrückt (PD Dr. Mike John, MPH, PhD, 2005).

Neben der Originalversion von Slade und Spencer aus dem Jahre 1994 mit 49 Fragen (Slade und Spencer, 1994) stehen mehrere Versionen mit einer unterschiedlichen Anzahl an Fragen zur Verfügung. Die Version mit 14 Fragen findet am häufigsten Anwendung in wissenschaftlichen Studien (Schierz et al., 2019).

Dieses Werkzeug erlaubt eine individuelle, darüber hinaus jedoch vergleichbare Beurteilung der wahrgenommenen Mundgesundheit bzw. der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität in ihren vier Dimensionen Funktion, Ästhetik, Psychosozialer Einfluss sowie Schmerz.

Die Fragen können vom Patienten durch Ankreuzen fünf verschiedener Optionen auf einer Skala von null bis vier beantwortet werden („nie“ = 0, „kaum“ = 1, „ab und zu“ = 2, „oft“ = 3, „sehr oft“ = 4). Eine entsprechende Auswertung erfolgt über die Summierung der angegebenen Punkte und kann somit von 0 bis 56 Punkten reichen.

Im Gegensatz zum englischen Original, welches das letzte Jahr als zu beurteilenden Zeitraum definiert, beziehen sich die Fragen der deutschen Version auf die Beurteilung des letzten Monats. Somit wird der Tatsache Rechnung getragen, dass die Verlässlichkeit der Beurteilung des Patienten mit zunehmendem Zeitfenster immer mehr abnimmt.

Aktuell besteht die Diskussion, den zu beurteilenden Zeitraum auf eine Woche herabzusetzen (Schierz et al., 2015).

Die Wahl zur Aufnahme dieses Scores in das Studiendesign begründet sich in dem Interesse herauszufinden, ob sich eine subjektive Selbsteinschätzung des Patienten potentiell mit den später objektiv erhobenen Daten der Befunderhebung deckt.

OHIP-G 14

– Fragebogen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität –

Bitte prüfen Sie für jede der folgenden Aussagen, wie sehr die beschriebene Situation für Sie persönlich zutrifft. Kreuzen Sie bitte für jede Aussage eine Zahl an.

Hatten Sie im vergangenen Monat aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz ...	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
Schwierigkeiten bestimmte Worte auszusprechen?	4	3	2	1	0
das Gefühl, Ihr Geschmackssinn war beeinträchtigt?.....	4	3	2	1	0
den Eindruck, dass Ihr Leben ganz allgemein weniger zufriedenstellend war?	4	3	2	1	0
Schwierigkeiten zu entspannen?.....	4	3	2	1	0

Ist es im vergangenen Monat aufgrund von Problemen mit Ihren Zähnen, im Mundbereich oder mit Ihrem Zahnersatz vorgekommen, ...	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
dass Sie sich angespannt gefühlt haben?	4	3	2	1	0
dass Sie Ihre Mahlzeiten unterbrechen mussten?.....	4	3	2	1	0
dass es Ihnen unangenehm war, bestimmte Nahrungsmittel zu essen?	4	3	2	1	0
dass Sie anderen Menschen gegenüber eher reizbar gewesen sind?.....	4	3	2	1	0
dass es Ihnen schwergefallen ist, Ihren alltäglichen Beschäftigungen nachzugehen?.....	4	3	2	1	0
dass Sie vollkommen unfähig waren, etwas zu tun?	4	3	2	1	0
dass Sie sich ein wenig verlegen gefühlt haben?.....	4	3	2	1	0
dass Ihre Ernährung unbefriedigend gewesen ist?	4	3	2	1	0

Hatten Sie im vergangenen Monat ...	sehr oft	oft	ab und zu	kaum	nie
Schmerzen im Mundbereich?.....	4	3	2	1	0
ein Gefühl der Unsicherheit in Zusammenhang mit Ihren Zähnen, Ihrem Mund oder Ihrem Zahnersatz?.....	4	3	2	1	0

Vielen Dank!

© Gestaltung: IDZ, 2005

Abb. 6: OHIP-G 14 Fragebogen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität (Micheelis et al., 2006)

Die Abbildung zeigt den OHIP-G 14 Fragebogen, der von jedem teilnehmenden Patienten im Rahmen der allgemeinen Anamnese ausgefüllt wurde. Somit konnte eine durch Selbstauskunft erfasste Einstufung der mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität vorgenommen werden.

2.3.3 Erstellung des Parodontalstatus

Das Ermitteln der parodontalen Parameter erfolgte unter Zuhilfenahme einer 2,3-fachen optischen Vergrößerung direkt am Patientenbett der orthopädischen Station am Universitätsklinikum Bonn. Dazu verwendet wurde ein zahnärztliches Grundbesteck bestehend aus Spiegel, Sonde und Pinzette sowie eine Parodontalsonde. Dabei handelt es sich um ein Handinstrument mit Mess-Skala, dessen 3-mm-codierter Schaft ein Messen der parodontalen Sondierungstiefen (ST), sowie parodontaler Rezessionen erlaubt. Letztere ist definiert als „die Differenz zwischen klinischem Attachmentlevel und parodontaler Sondiertiefe“ (Müller, 2012).

Nach Dokumentation auftretender Rezessionen pro Zahn erfolgte die Messung parodontaler Sondiertiefen an je sechs Messpunkten pro Zahn (disto-vestibulär, vestibulär, mesio-vestibulär, mesio-palatinal/lingual, palatinal/lingual, disto-palatinal/lingual). Ergänzt wurden die Messungen durch das Notieren der Blutungspunkte an entsprechenden Messstellen („Bleeding on probing, BOP“).

Eine entsprechende Dokumentation des Befundes wurde mittels des Programmes *ParoStatus.de* vorgenommen. Dieses Programm wurde in Kooperation mit unterschiedlichen Fachgesellschaften sowie Hochschulen entwickelt, um eine adäquate Befunderhebung und darauf basierende, für diese Studie jedoch nicht ausschlaggebende, Therapieplanung durchführen zu können. Einen entsprechenden Zugang des Programms hat der Hersteller für diese Studie zur Verfügung gestellt.

Nach erfolgter Dokumentation der oben genannten Parameter ermöglicht das Programm *ParoStatus* ein Auslesen des „Peridontal inflamed surface area“ (PISA)-Scores. Dieses Instrument ermöglicht unter Berücksichtigung des CAL, Rezessionen und Blutungen die Darstellung des blutenden Taschenepithels in mm^2 und quantifiziert damit die Menge an entzündetem Parodontalgewebe (Nesse et al., 2008). Das Programm ermöglicht darüber hinaus die bildliche Darstellung der Gesamtentzündungsfläche in Relation zu einer Handinnenfläche, um für den Patienten ein nachvollziehbares Maß zu schaffen. Für die Studie hingegen liefert der PISA-Score eine geeignete Möglichkeit, die Quantifizierung der entzündlichen Oberfläche als Ausmaß für eine vorhandene Barrierestörung im Verhältnis zur vorhandenen Gesamtoberfläche zu betrachten.

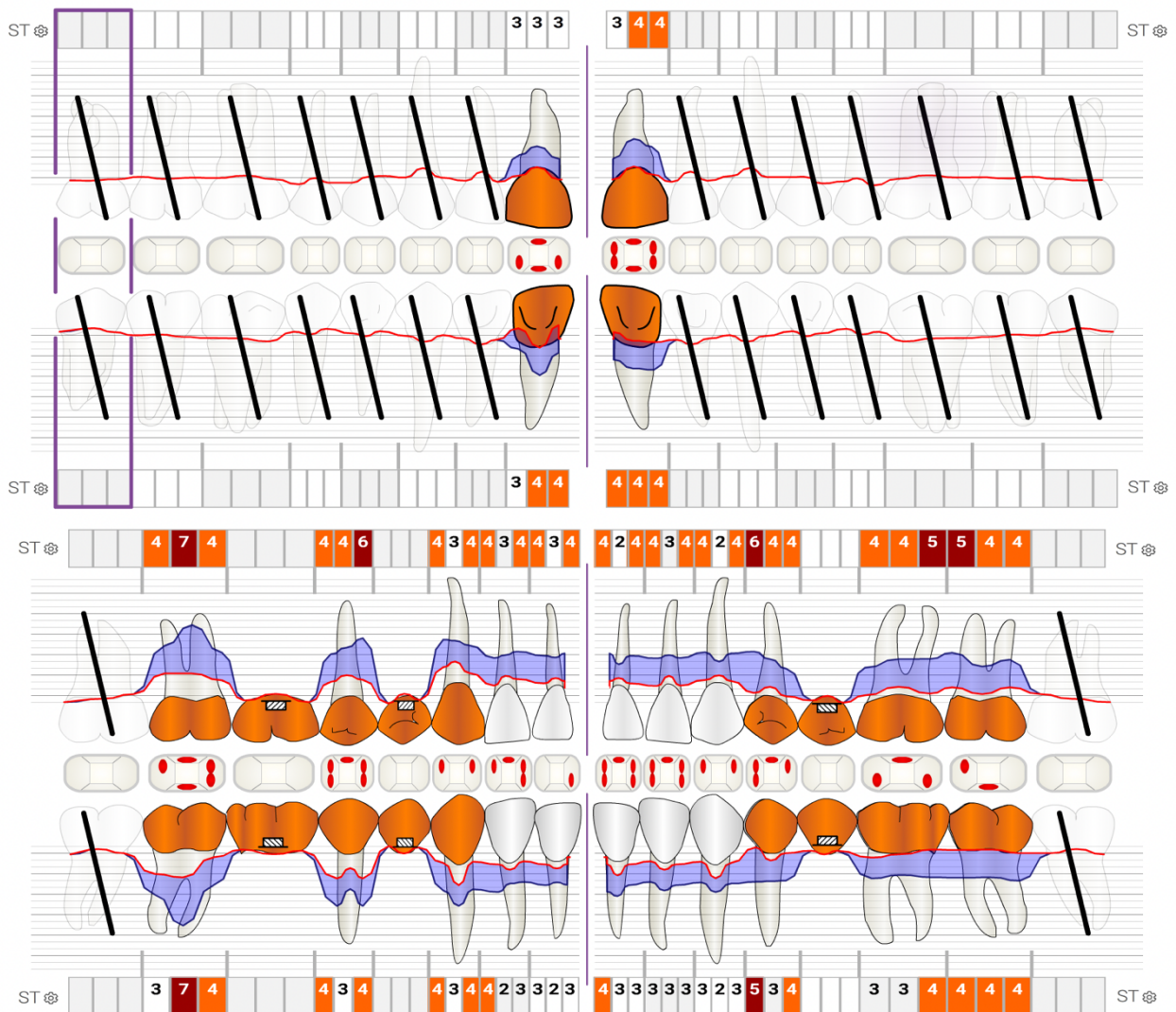


Abb. 7: Beispiel eines dokumentierten Parodontalstatus in der Software ParoStatus.de Exemplarisch dargestellt ist die Dokumentation der klinischen Untersuchung am Patientenbett. Neben den Sondierungstiefen (ST) sind aufgetretene Blutungen beim Sondieren durch einen roten Punkt gekennzeichnet. Zudem kann der Gingivaverlauf der untersuchten Person nach dem Erfassen parodontaler Rezessionen anhand der roten Linie nachverfolgt werden. Weiß dargestellte Zahnkronen codieren dabei das Vorhandensein eines Zahnes ohne prothetische Versorgung, orangene Zahnkronen zeigen eine Versorgung eines Zahnes mit einer Krone/Brücke an. Nicht vorhandene Zähne sind durch einen schwarzen Querstrich kenntlich gemacht.



Abb. 8: Exemplarische Darstellung des PISA-Scores im Programm ParoStatus.de. Bildliche Darstellung der Gesamtentzündungsfläche in Relation zu einer Handinnenfläche, erstellt mit dem Programm ParoStatus. Neben der Gesamtentzündungsfläche (PISA: Periodontal Inflamed Surface Area in mm²) sind der Tabelle weitere Parameter zu entnehmen: ALSA: Attachment Loss Surface Area in mm²; RSA: Recession Surface Area in mm², PESA: Periodontal Epithelial Surface Area in mm²



Abb. 9: exemplarisches Bild der klinischen zahnmedizinischen Untersuchung
 In dieser Abbildung ist die klinische Vorgehensweise einer Zahntaschenmessung dargestellt. Einige der Zähne weisen Rezessionen auf, die im Parodontalstatus/ -befund festgehalten werden. Die Parodontalsonde ist mit farblich codierten Banden je 3 mm versehen und wird zur Messung vorsichtig in die entsprechende Tasche eingebracht. Tritt beim Messen eine Blutung an der Messstelle auf, wird diese ebenfalls im Befund notiert (eigenes Foto).

2.3.4 Mikrobiologische Probenentnahme

Über die Erstellung des parodontalen Status hinaus erfolgte die Erhebung der mikrobiologischen PAR-Diagnostik. Dazu wurde eine selektive Sondierung der tiefsten parodontalen Taschen mittels eines Abstrichmediums in Form einer Papierspitze vorgenommen. Je untersuchtem Patienten wurden auf diese Weise drei Proben entnommen.

Das entsprechende Material wurde unter anderem von der MiP Pharma Holding GmbH zur Verfügung gestellt. Diese bietet mit Ihrem PET (Parodontitis-/Periimplantitis-Erreger-Test) ein diagnostisches Mittel zur Bestimmung von Parodontitiselementen an. Die

individuelle Keimbestimmung dient in der Praxis der Ermittlung des patientenspezifischen Keimspektrums und einer daraus angepassten Auswahl eines entsprechenden Antibiotikums, welches in beispielsweise besonders schwerwiegenden Fällen unterstützend zu der mechanischen Elimination des Biofilms genutzt werden kann.

Neben der Empfehlung eines Antibiotikums listet das Unternehmen auch einen qualitativen und quantitative Keimnachweis für jede eingeschickte Probe auf.

Der Erregernachweis erfolgt dabei mittels Real-Time-PCR (RT-PCR). Im Vergleich zu älteren Varianten der PCR, bei denen erst zu Ende des Ablaufs eines zuvor festgelegten Zyklus kontrolliert wird, ob eine Amplifikation stattgefunden hat, erlaubt die RT-PCR eine Prüfung der neu gebildeten DNA-Menge nach jedem Amplifikationszyklus.

Zusätzlich zu der für den PET entnommenen Probe wurden zwei weitere Abstriche der tiefsten Taschen mittels Papierspitze entnommen.

Eine zweite Probe wurde zur konventionellen Mikrobiologie und Kultur übersendet. Die Proben wurden im Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie der Universitätsklinik Bonn auf geeignete Agarplatten aerob und anaerob ausplattiert und für bis zu 5 Tage kultiviert. Die gewachsenen Keime wurden isoliert und mittels MALDI-TOF (VTEch, Biomerieux) bestimmt. Auf die Erstellung eines Antibioogrammes wurde bei fehlender Therapiekonsequenz verzichtet.

Eine dritte Papierspitze wurde mit jeweils 1 ml TriZol-Reagenz (Invitrogen / Fischer Scientific) konserviert und zur späteren Analyse bei -80° C eingefroren. Mit Hilfe dieser Probe ist im weiteren Verlauf geplant, mittels Next Generation Sequencing das orale Mikrobiom der untersuchten Patienten genauer zu bestimmen. Die Ergebnisse sind aber nicht Teil der hier dargestellten Studie.

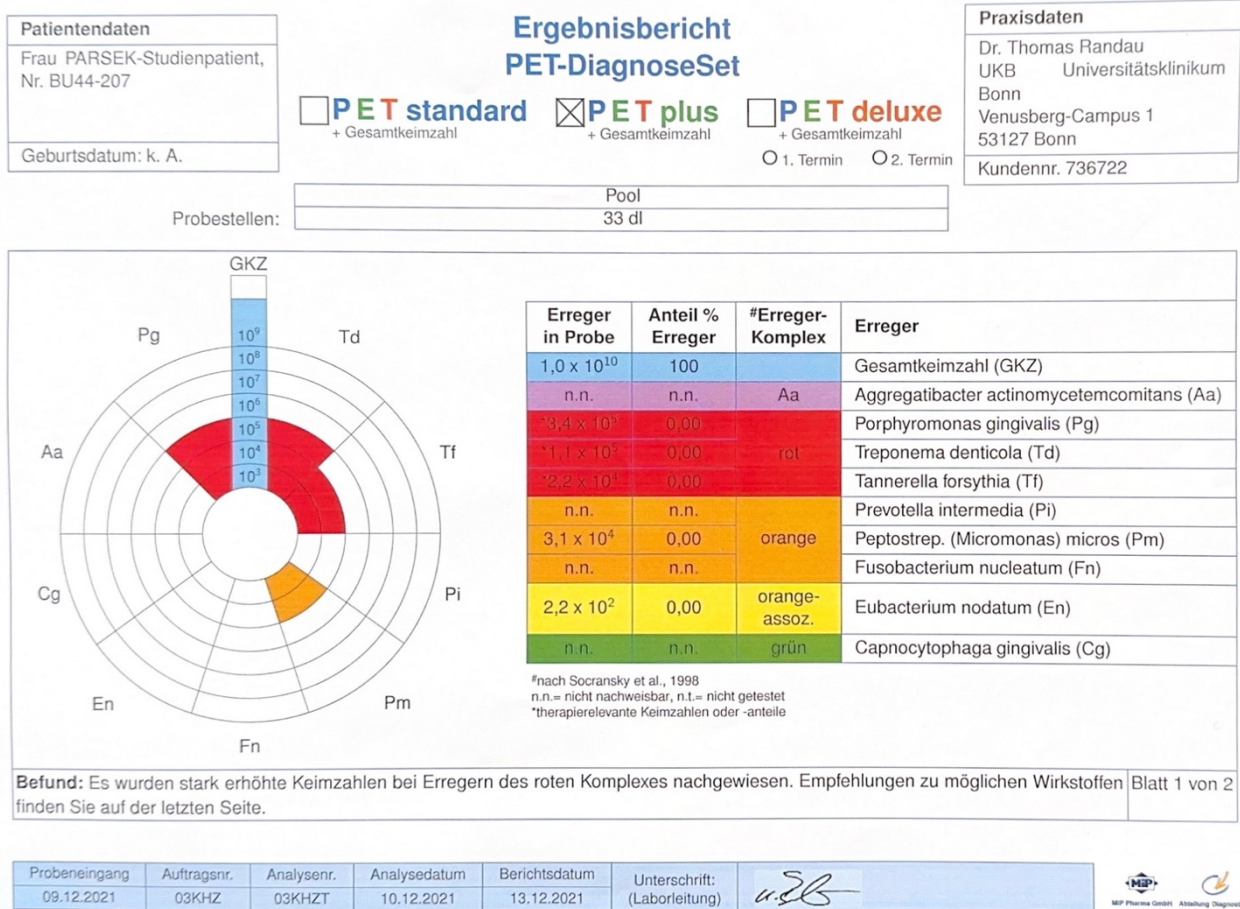


Abb. 10: Exemplarischer Ergebnisbericht eines Parodontitis-/Periimplantitis-Erreger-Test
Abbildung 10 zeigt einen exemplarischen Ergebnisbericht des PET. Neben Gesamtkeimzahl ist auch das Vorkommen der rechts aufgelisteten Erreger sowohl in graphischer als auch tabellarischer Form dargestellt. Die Entnahmestelle der Probe ist oben vermerkt. Auf diese Weise ließ sich ein qualitativer und quantitativer Keimnachweis dokumentieren.

2.3.5 Weitere Diagnostik und klinische Versorgung

Wurden die Patienten im Verlauf operativ versorgt, so erfolgte diese Versorgung gemäß den Standards und Richtlinien der Klinik, ohne Unterschied zu nicht-Studienpatienten. Kurz zusammengefasst wurde neben der üblichen Anamnese und klinischen Untersuchungen bei allen Patienten eine Punktion des betroffenen Gelenkes durchgeführt, sowie eine laborchemische Analyse des peripheren Blutes. Das Gelenkpunktat wurde auf Zellzahl und Zusammensetzung hin untersucht, wie anderweitig beschrieben (Randau et al., 2014), die Blutproben wurden gemäß der klinischen Routine

auf Infektparameter, Elektrolyte und Blutbild hin analysiert. In der Operation wurden Gewebeproben zur Mikrobiologie und Pathologie versendet, um eine PJI nachzuweisen oder auszuschließen. Als einziger Unterschied zu nicht-Studienpatienten wurde eine weitere Probe des Gelenkpunktates, sofern genug Material vorhanden war, ebenfalls mit TriZOL-Reagenz konserviert und bei -80° C eingefroren, um diese später in einer gesonderten Studie mittels Next Generation Sequencing analysieren zu können.

2.4 Statistische Analyse

Die aus dem klinischen Arbeitsplatz-System ausgelesenen und entsprechend ergänzten klinischen Daten zu den eingeschlossenen Patienten, sowie die Ergebnisse aus der klinischen Routinediagnostik (mikrobiologische Untersuchungen der Gewebeproben, Ergebnisse der Histopathologie, Laborwerte prä OP, etc.) wurden in einer Excel-Liste (Microsoft Excel 356, Microsoft Corporation, Richmond, Virginia, USA) aufgeführt und mit den Daten der zahnmedizinischen Anamnese, den im ParoStatus.de erfassten Untersuchungsergebnisse, den Ergebnisse des ParoChecks und den mikrobiologischen Befunde aus den Zahntaschen zusammengeführt und anonymisiert. Das Patientenkollektiv wurde anhand der gängigen Definition der MSIS in zwei Gruppen unterteilt, diejenigen bei der eine PJI als Revisionsgrund angenommen werden kann (Gruppe „PJI“), und diejenigen, bei der diese Diagnose unwahrscheinlich scheint (Gruppe „non-PJI“). Die Gruppenzuordnung erfolgte retrospektiv anhand aller verfügbaren Routinedaten, ggf. auch abweichend von der klinischen Behandlungsdiagnose.

Deskriptive Statistiken (Mittelwerte, Summen, Standardabweichungen) wurden mittels Excel berechnet. Für die statistische Auswertung wurden die Daten in GraphPad Prism (Prism v 7.02, GraphPad, LaLolla, CA, USA) exportiert. Nicht-numerische Parameter (wie Geschlecht, Gelenk, etc.) wurden mittels Fisher's Exact Test hinsichtlich ihrer Verteilung in den beiden Gruppen „PJI“ und „non-PJI“ analysiert. Zum Mittelwertvergleich zwischen den Gruppen wurden sowohl für die rein quantitativen Werte (Laborparameter, Zellzahl, etc.) als auch für die semi-quantitativen Werte (z.B. Punkte im OHIP-G-14) der Wilcoxon-Mann-Whitney-U-Test angewendet, da eine Normalverteilung der Werte bei kleiner

Gruppengröße nicht beweisbar war. P-Werte < 0.05 wurden als signifikanter Unterschied angenommen.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Es wurden insgesamt 55 Patienten untersucht. Davon wiesen 36 (65,45%) Patienten keine periprothetische Infektion auf (Non-PJI), wohingegen bei 19 (34,55 %) Patienten eine Infektion des betreffenden Gelenkes diagnostiziert werden konnte (PJI). Die Gruppe der Patienten ohne periprothetische Infektion verteilte sich auf 21 Frauen (58,33 %) und 15 Männer (41,67 %), wohingegen die Gruppe mit vorhandener Infektion eine Aufteilung von 7 Frauen (36,84 %) zu 12 Männern (63,16 %) aufwies.

Das Alter der Gruppe Non-PJI betrug im Mittel 67,11 Jahre (Standardabweichung (SD): 13,35 Jahre), in der Gruppe PJI 67,44 Jahre (SD: 12,5 Jahre) (S. Abb. 11).

Die Non-PJI Gruppe wies ein Verhältnis von 20 Hüftprothesen (55,56 %) zu 16 Knieprothesen (44,44 %) auf. Zehn (52,63 %) der periprothetischen Infektionen betrafen Hüftprothesen, neun (47,37 %) Knieprothesen.

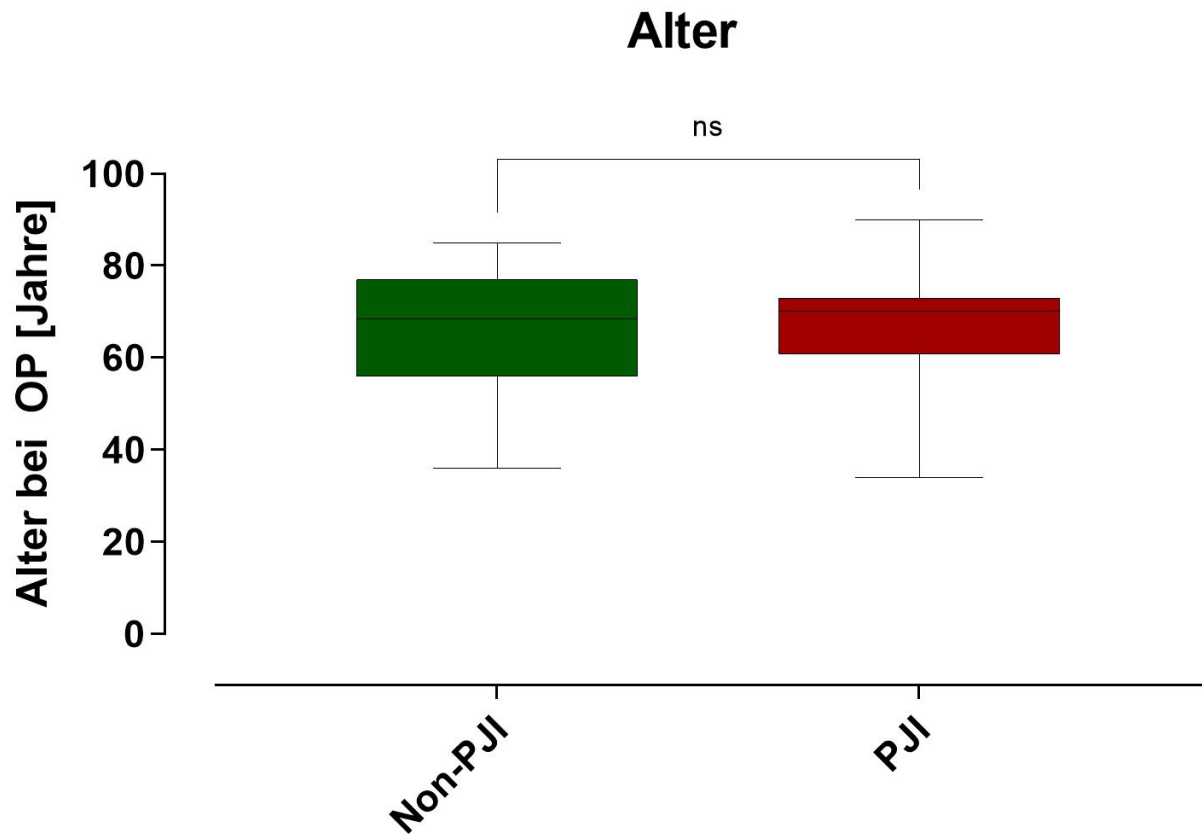


Abb. 11: Patientenalter im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI

Abbildung 10 stellt das Alter der Patienten in den Gruppen Non-PJI und PJI als Box and Whisker-Plot dar. Die Box repräsentiert das 25% - 75% Perzentil, der Mittelwert ist als horizontaler Strich dargestellt. Die Whiskers sind die Range der Daten; ns: „Nicht signifikant“, $P > 0.05$

3.2 Anamnestiche Parameter

3.2.1 Komorbiditäten

Die Patienten wurden bzgl. des Vorliegens von Nebenerkrankungen befragt (s. Abbildung 12). In der Gruppe der Patienten mit Protheseninfekten fand sich ein höherer Anteil an Rauchern, an Patienten mit Diabetes-Erkrankung, Schlaganfall, Herzinfarkt und Herzleiden. Vermehrte Komorbiditäten sind bekanntermaßen ein Risikofaktor für das Auftreten von Protheseninfekten. Es war nicht Ziel der Studie, diese Risikofaktoren zu untersuchen, daher wurde auf eine Regressionsanalyse bei ohnehin zu geringer Fallzahl verzichtet.

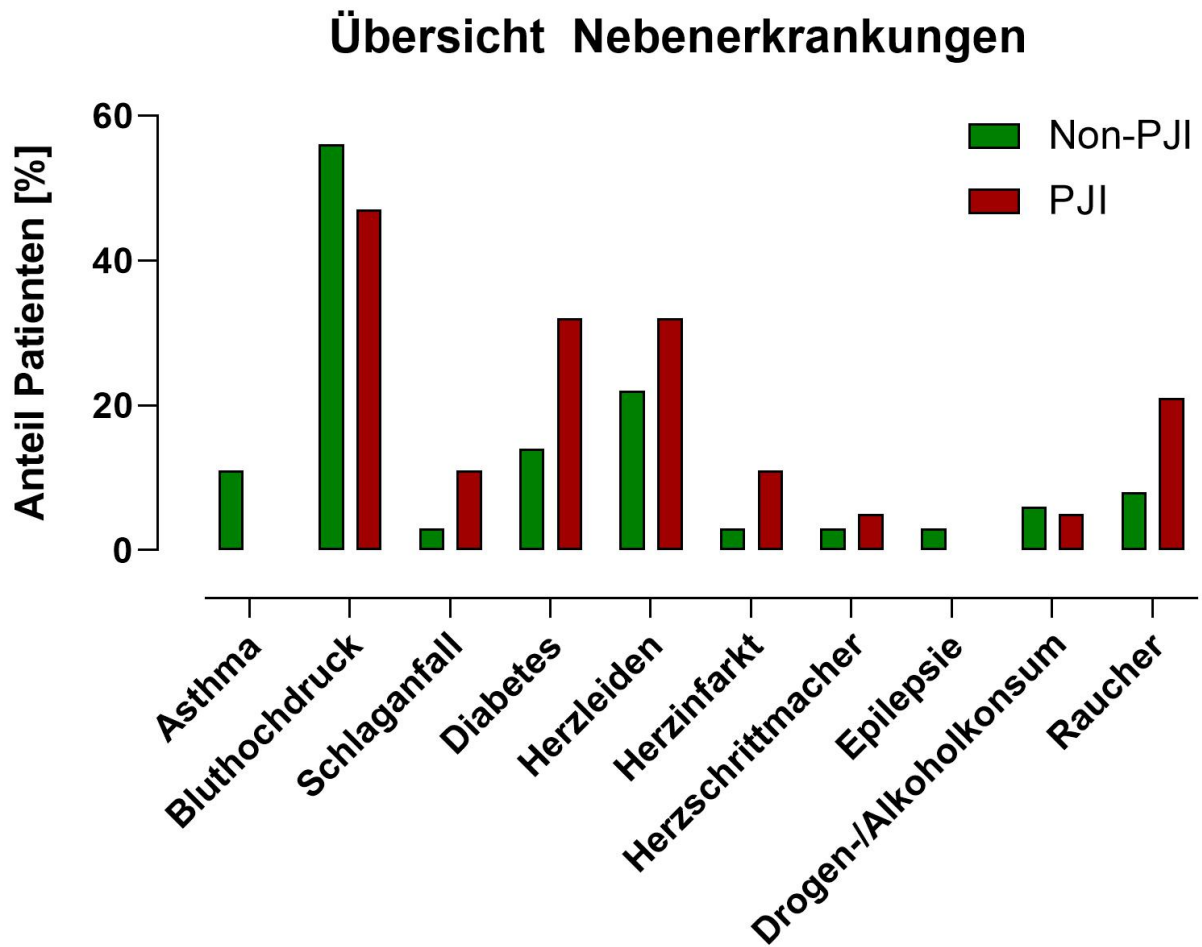


Abb. 12: Komorbiditäten Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI

Die Abbildung beschreibt die im Rahmen der Anamnese erfasste Selbstausskunft der Patienten zum Thema Vorerkrankungen im Vergleich der Gruppe Non-PJI und PJI, dargestellt als Balkendiagramm. Die X-Achse umfasst die abgefragten Vorerkrankungen, die Y-Achse stellt den Anteil der Patienten (%) dar, die in der Anamnese angaben, unter der jeweiligen Vorerkrankung zu leiden.

3.2.2 Selbstausskunft Zahngesundheit

Die Patienten wurden in der Anamnese hinsichtlich ihrer Zahnpflege-Routine befragt. Die Gruppe der non-PJI Patienten gab häufiger an, regelmäßig Zahnreinigungen durchführen zu lassen und beobachtete seltener Zahnfleischbluten beim Zähneputzen und gab seltener an, bereits am Zahnfleisch behandelt worden zu sein oder lockere Zähne zu haben. Das Vorhandensein von Zahnimplantaten war häufiger in dieser Gruppe festzustellen.

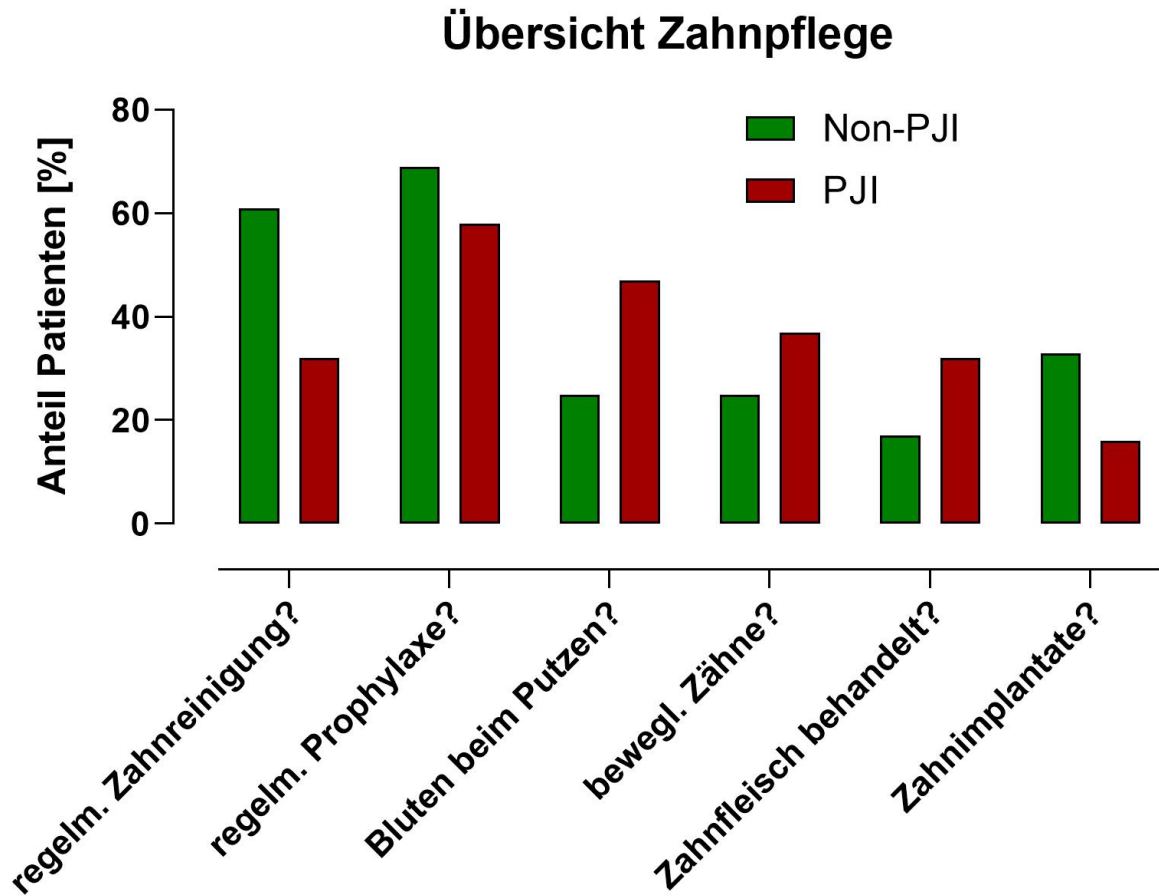


Abb. 13: Selbstausskunft zur Zahngesundheit im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI
 Die Abbildung beschreibt die im Rahmen der Anamnese erfasste Selbstausskunft der Patienten zum Thema zahnärztliche Versorgung im Vergleich der Gruppe Non-PJI und PJI, dargestellt als Balkendiagramm. Die X-Achse umfasst die abgefragten Aspekte, die Y-Achse stellt den Anteil der Patienten (%) dar, die mit „ja“ auf die jeweilige Frage geantwortet haben. Zur besseren Vergleichbarkeit sind die unterschiedlichen zeitlichen Intervalle, in denen die Patienten Angaben zur Zahnreinigung bzw. Prophylaxe zu gehen, unter dem Begriff „regelmäßig“ zusammengefasst worden. Dabei gaben 22 (61,11 %) Patienten aus der Gruppe Non-PJI an, regelmäßig eine Zahnreinigung durchführen zu lassen, wohingegen 14 (38,89 %) Patienten angaben, dies nicht zu tun. In der Gruppe der periprothetischen Infektion lag das Verhältnis bei 6 (31,58 %) zu 13 (68,42%).

3.3 Routinediagnostik PJI

Die Zugehörigkeit zu der Gruppe „Non-PJI“ bzw. „PJI“ wurde mittels der im Klinikalltag gebräuchlichen modifizierten MSIS-Kriterien vorgenommen.

Dazu ist im Rahmen der routinemäßigen Blutuntersuchung das CRP (mg/l) im Serum sowie die Leukozytenanzahl im peripheren Blut bestimmt worden.

Dabei ergab sich in der Gruppe Non-PJI ein mittleres CRP von 9,016 (\pm 15,4) mg/l und ein Mittelwert der Leukozytenzahl von 7434 (\pm 2153) Zellen/ μ l. In der Gruppe PJI beliefen sich die Werte auf ein mittleres CRP von 69,47 (\pm 147) mg/l und eine durchschnittliche Zellzahl von 8627 (\pm 3326) Zellen/ μ l.

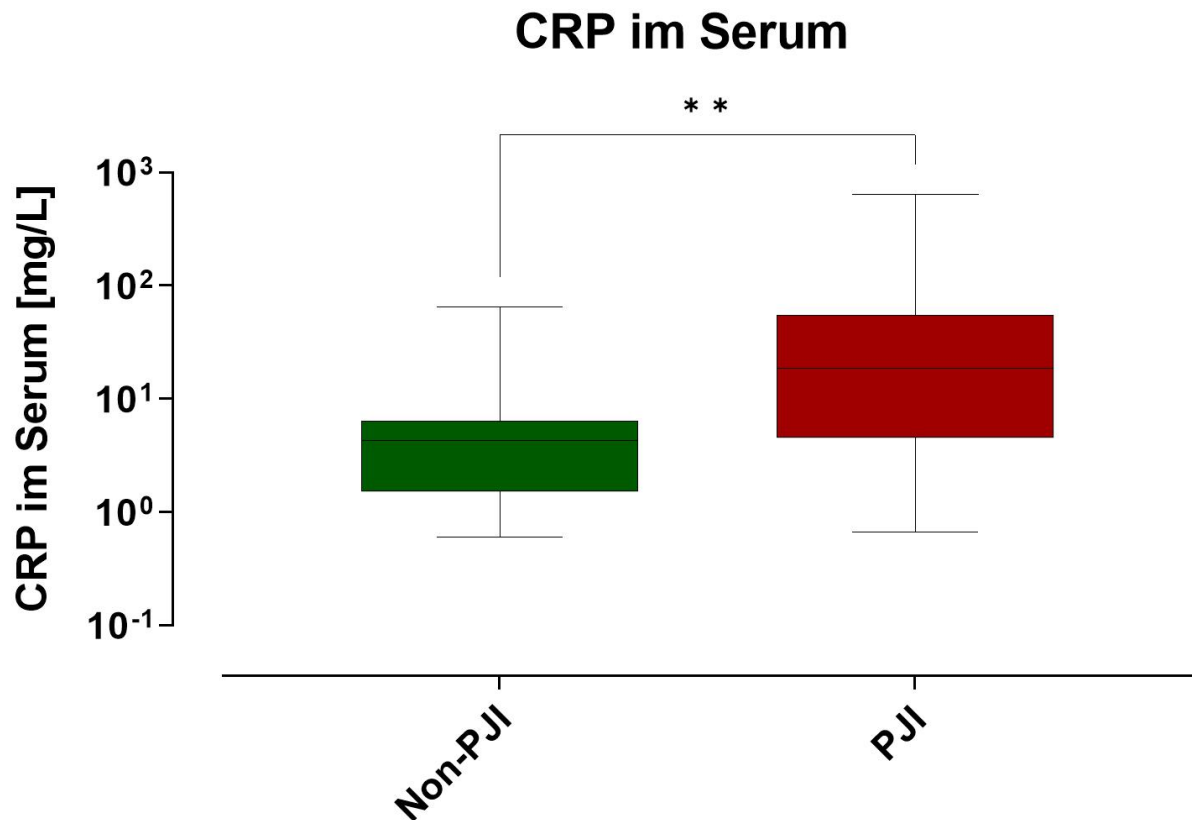


Abb. 14: CRP (mg/l) im Serum im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI
Dargestellt ist die Konzentration des CRP im Serum als Box and Whisker-Plot, im Vergleich zwischen der Gruppe der PJI und der Non-PJI Patienten. Die Box repräsentiert das 25% - 75% Perzentil, der Mittelwert ist als horizontaler Strich dargestellt. Die Whiskers sind die Range der Daten;
** : $P < 0.01$

Leukozyten im Blut

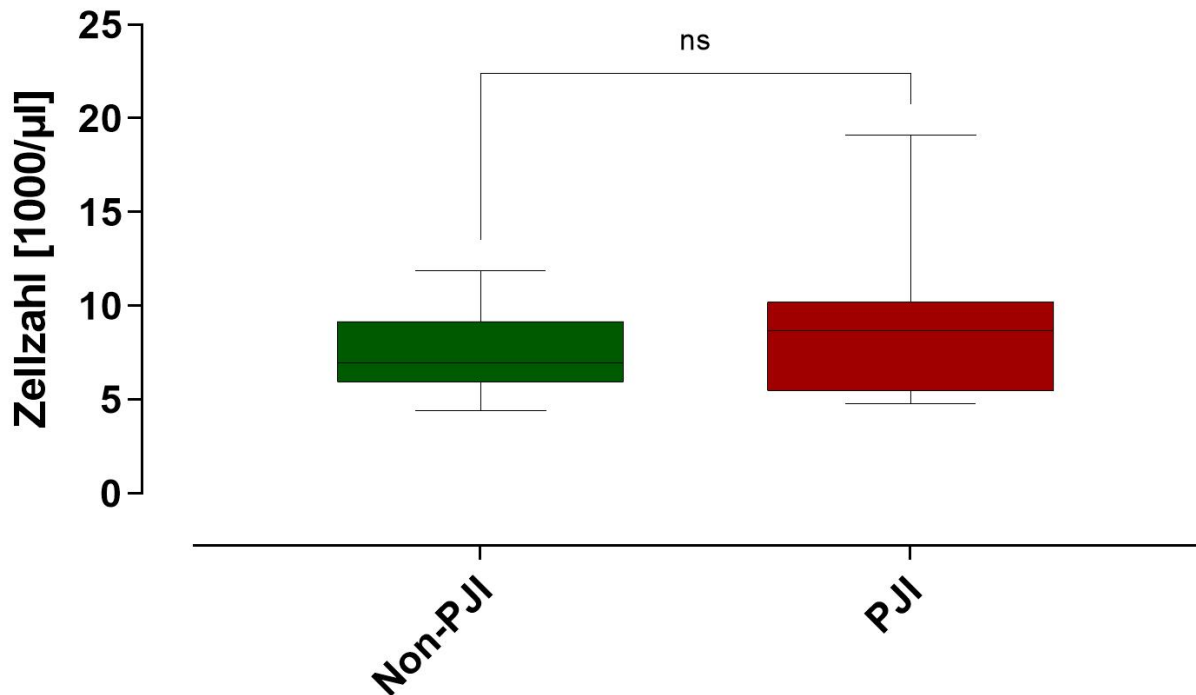


Abb. 15: Leukozyten (1000 Zellen/µl) im Serum im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI

Dargestellt ist die Anzahl der Leukozyten pro µl im peripheren Blut als Box and Whisker-Plot, im Vergleich zwischen der Gruppe der PJI und der Non-PJI Patienten. Die Box repräsentiert das 25% - 75% Perzentil, der Mittelwert ist als horizontaler Strich dargestellt. Die Whiskers sind die Range der Daten; ns: „Nicht sigificant“, $P > 0.05$

Mittels der zur präoperativen Standarddiagnostik gehörenden Punktion des Gelenks wurde die Gesamtzahl der kernhaltigen Zellen (Zellzahl/µl) sowie der prozentuale Anteil an neutrophilen Granulozyten (% NPG) im Punktat ermittelt. Der durchschnittliche prozentuale Anteil an neutrophilen Granulozyten im Punktat lag in der Gruppe Non-PJI bei 45,87 ($\pm 21,55$) %, die Zellzahl betrug im Mittel 1174 (± 1791) Zellen/µl. In der PJI-Gruppe lagen die Werte für die neutrophilen Granulozyten im Mittel bei 79,24 ($\pm 21,6$) % und für die durchschnittliche Zellzahl lag bei 38.118 (± 42.724) Zellen/µl.

Anteil neutrophiler Granulozyten

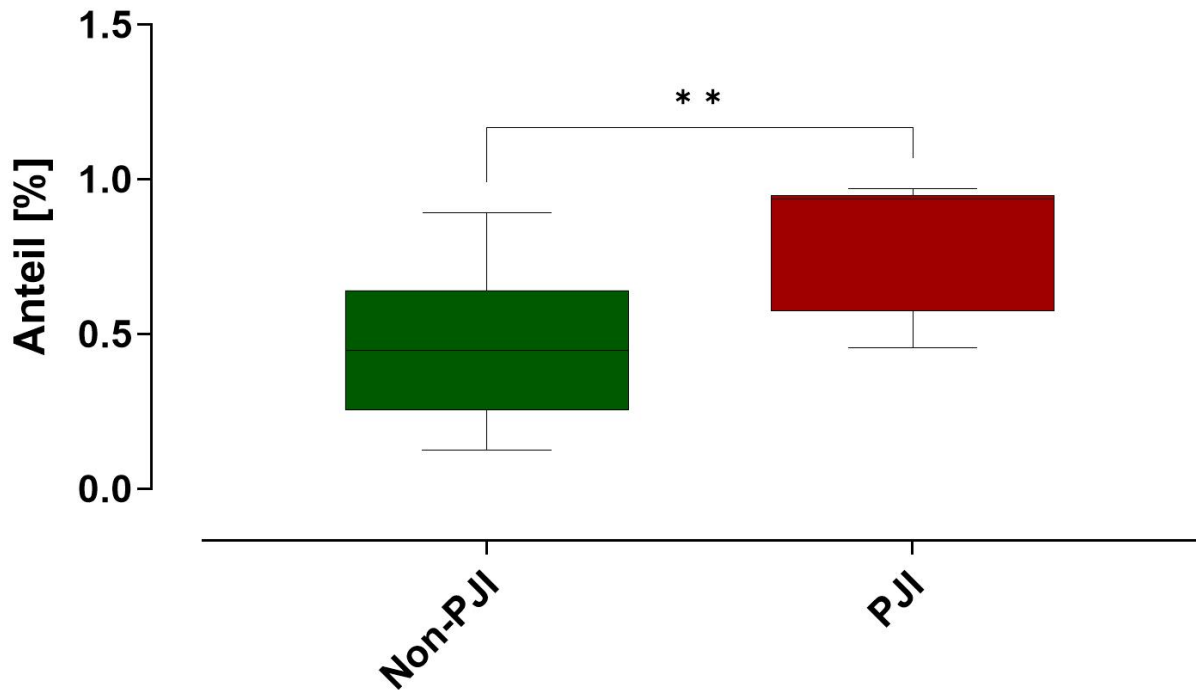


Abb. 16: Neutrophile Granulozyten (%) im Punktat im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI

Dargestellt ist der prozentuale Anteil an Neutrophilen Granulozyten im Punktat als Box and Whisker-Plot, im Vergleich zwischen der Gruppe der PJI und der Non-PJI Patienten. Die Box repräsentiert das 25% - 75% Perzentil, der Mittelwert ist als horizontaler Strich dargestellt. Die Whiskers sind die Range der Daten;

** : $P < 0.01$

Zellzahl im Punktat

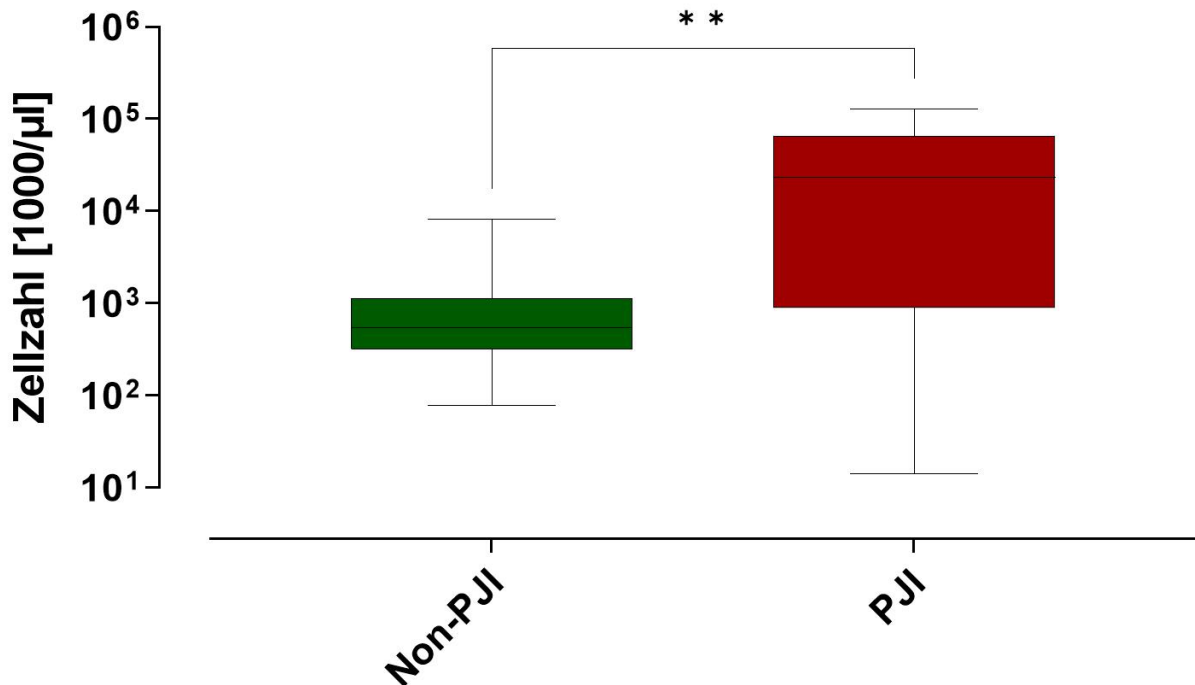


Abb. 17: Zellzahl im Punktat (1000 Zellen/μl) im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI Dargestellt ist der Zellzahl pro μl im Punktat als Box and Whisker-Plot, im Vergleich zwischen der Gruppe der PJI und der Non-PJI Patienten. Die Box repräsentiert das 25% - 75% Perzentil, der Mittelwert ist als horizontaler Strich dargestellt. Die Whiskers sind die Range der Daten;
 **: P < 0.01

Die histologische Auswertung der Gewebeproben und die Klassifikation nach Morawietz und die damit verbundene Einteilung des periprothetischen Gewebes in die Klassifikationsstufen Typ I-IV ergab hinsichtlich des Auftretens des entzündlichen Membrantyps (Typ II) und des gemischten Membrantyps (Typ III) in mindestens einer Gewebeprobe einen prozentualen Anteil von 77 % in der Gruppe PJI und von 25% in der Gruppe Non-PJI. Eine detaillierte Auflistung der Membrantypen in den einzelnen Gruppen zeigt Tabelle 1. Da bei jedem Patienten mehrere Gewebeproben entnommen wurden, und bei manchen Patienten verschiedene Membrantypen vorkommen, überschreitet in der Auswertung die Summe der prozentual nachgewiesenen Membrantypen die 100 %.

Tab. 1: Membrantypen nach Krenn, Morawietz

Die Tabelle beschreibt die absolute Anzahl und den prozentualen Anteil nachgewiesener Membrantypen in der Gruppe Non-PJI (36 Patienten) und PJI (19 Patienten). Der Membrantyp II (infektiöser Typ) und Typ III (Mischtyp) stellt einen infektsuspekten Befund dar, während Typ I (Abriebtyp) und Typ IV (Indifferenztyp) gegen das Vorliegen einer Infektion sprechen. In verschiedenen Proben des gleichen Patienten können je nach Entnahmeort unterschiedliche Membrantypen nachgewiesen werden.

Membrandtyp nach Krenn, Morawietz	Non-PJI (Anzahl nachgewiesener Membrantypen insgesamt)	Anteil [%] gemessen an Gesamtzahl nachgewiesener Membrantypen	PJI (Anzahl nachgewiesener Membrantypen insgesamt)	Anteil [%] gemessen an Gesamtzahl nachgewiesener Membrantypen
Typ I	18	64,29	2	15,38
Typ II	4	14,29	7	53,85
Typ III	3	10,71	5	38,46
Typ IV	7	25,00	1	7,68

3.4 Diagnostik Mundgesundheits und Parodontitis

Die Auswertung der OHIP-G-14 Fragebogens ergab in der Gruppe Non-PJI einen mittleren Wert von 6,829 ($\pm 9,122$) und in der Gruppe PJI von 5,333 ($\pm 6,155$).

Alle Patienten, die untersucht wurden, zeigten eine hohe Inzidenz einer Parodontitis, sowohl in der Gruppe der PJI als auch in der Gruppe der Non-PJI Patienten; zwischen beiden Gruppen gab es keine signifikanten Unterschiede, was die Verteilung der Parodontitis Stadien anbelangte (s. Abb 19). Ohne radiologische Bildgebung wurde auf eine Einteilung des Grades der Parodontitis verzichtet.

Der Blutungsindex lag bei Patienten ohne eine periprothetische Infektion im Mittel bei 18,29 ($\pm 19,61$) % und bei Patienten mit periprothetischer Infektion bei 23,4 ($\pm 16,35$) %. Zudem wurde der prozentuale Anteil der Gesamtentzündungsfläche (PISA) in Bezug auf die Gesamtepithelfläche ermittelt. Dieser ergab für die Gruppe Non-PJI einen mittleren Wert von 19,5 ($\pm 19,05$) % und für die Gruppe PJI von 25,29 (18,98) %.

OHIP-G-14 Score

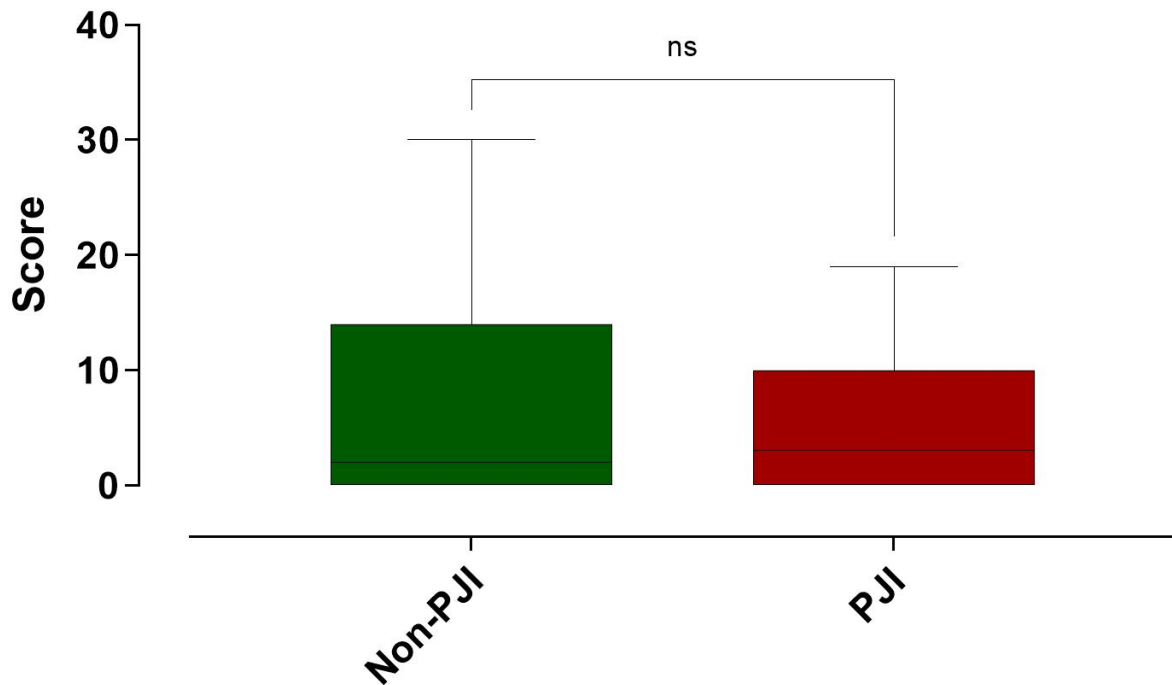


Abb. 18: Score des OHIP-G-14 Fragebogens im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI Dargestellt der Score des OHIP-G-14 Fragebogens als Box and Whisker-Plot, im Vergleich zwischen der Gruppe der PJI und der Non-PJI Patienten. Die Box repräsentiert das 25% - 75% Perzentil, der Mittelwert ist als horizontaler Strich dargestellt. Die Whiskers sind die Range der Daten;
ns: „Nicht sigificant“, $P > 0.05$

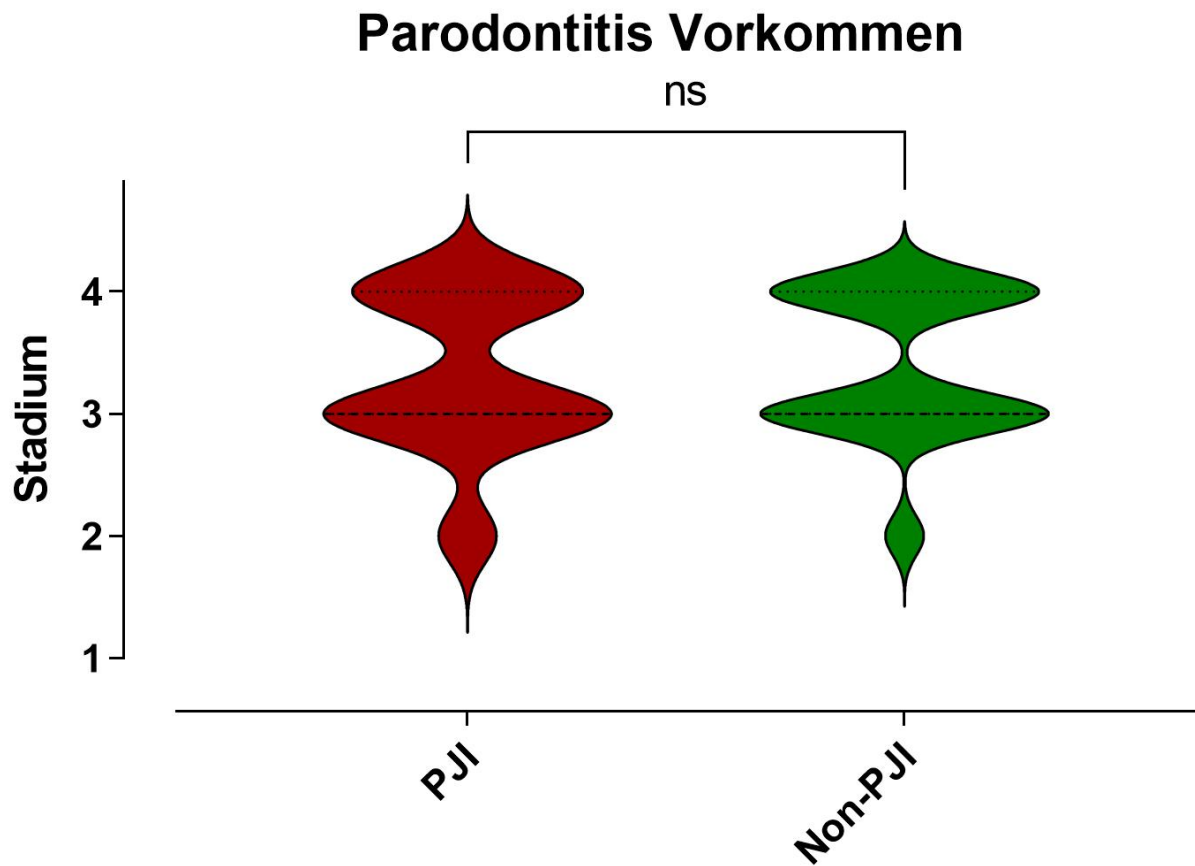


Abb. 19: Vorkommen der Parodontitis-Stadien im Vergleich der Gruppen PJI und Non-PJI

Dargestellt ist das Vorkommen der Parodontitis-Stadien I-IV als Violin-Plot im Vergleich zwischen den Gruppen PJI und Non-PJI.

ns: „Nicht sigificant“, $P > 0.05$

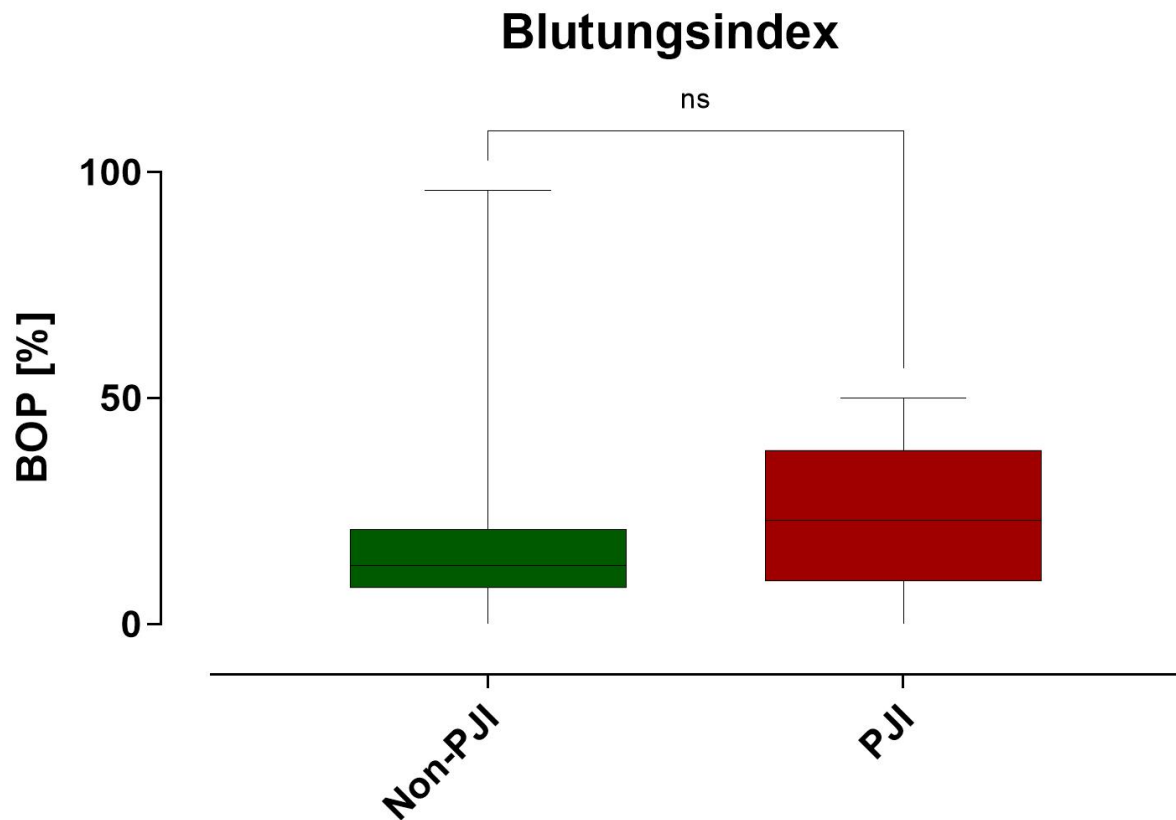


Abb. 20: BOP (%) im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI

Dargestellt ist der BOP-Index (%) als Box and Whisker-Plot, im Vergleich zwischen der Gruppe der PJI und der Non-PJI Patienten. Die Box repräsentiert das 25% - 75% Perzentil, der Mittelwert ist als horizontaler Strich dargestellt. Die Whiskers sind die Range der Daten;

ns: „Nicht sigificant“, $P > 0.05$

Entzündete Oberflächen

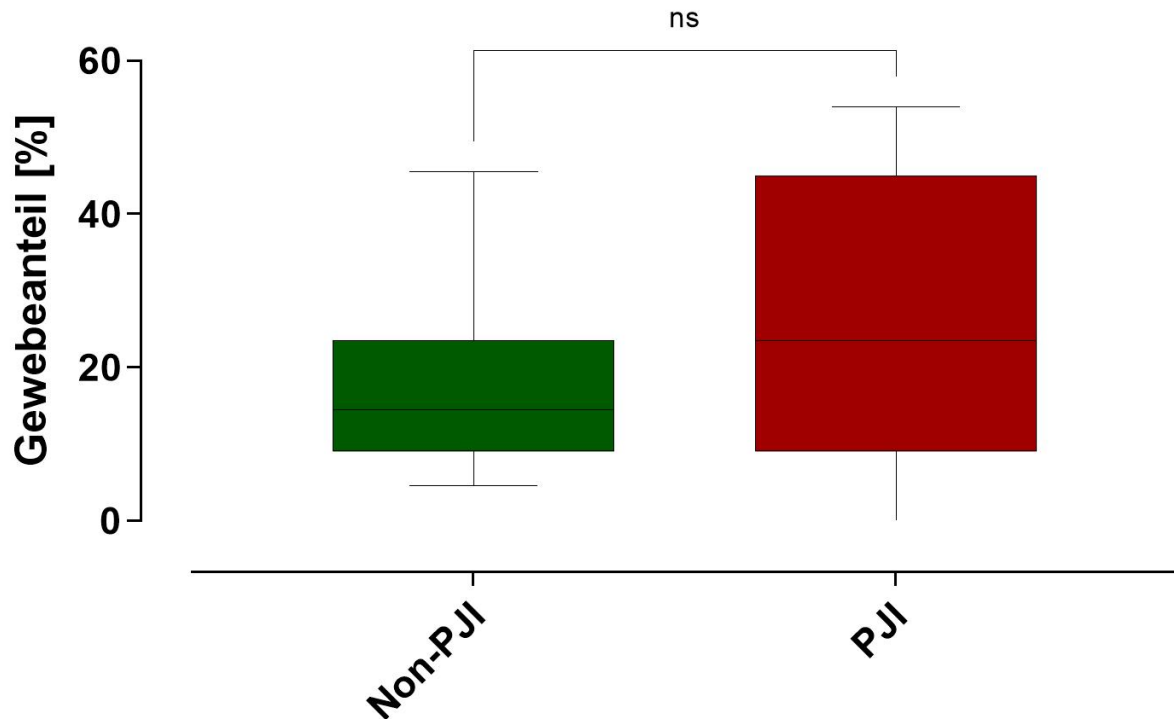


Abb. 21: Prozentualer Anteil der Gesamtentzündungsfläche (PISA - Periodontal Inflamed Surface Area in mm²) von der Gesamtepithelfläche im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI

Dargestellt ist der Anteil der Gesamtentzündungsfläche von der Gesamtepithelfläche (%) als Box and Whisker-Plot, im Vergleich zwischen der Gruppe der PJI und der Non-PJI Patienten. Die Box repräsentiert das 25% - 75% Perzentil, der Mittelwert ist als horizontaler Strich dargestellt. Die Whiskers sind die Range der Daten; ns: „Nicht sigificant“, $P > 0.05$

3.5 Erregerspektrum

Für die Betrachtung einer potenziellen Keimbeteiligung fand eine Auswertung der Sonication und der konventionellen mikrobiologischen Kulturen der perioperativ gewonnenen Gewebeproben statt. Zudem wurden die Abstriche aus den parodontalen Taschen kulturell und mittels des PET-Tests der Firma MiP analysiert.

Die Auswertung der mittels Papierspitze entnommenen Proben der Zahntaschen wurden mithilfe des PET durch die Firma MiP sowohl quantitativ als auch qualitativ ausgewertet. Der quantitative Keimnachweis ergab in der Gruppe Non-PJI im Mittel einen Wert von 3.448.391.935 Erregern/Probe ($\pm 16.715.009.500$), in der Gruppe PJI von 3.568.505.000 Erregern/Probe ($\pm 6.845.893.024$).

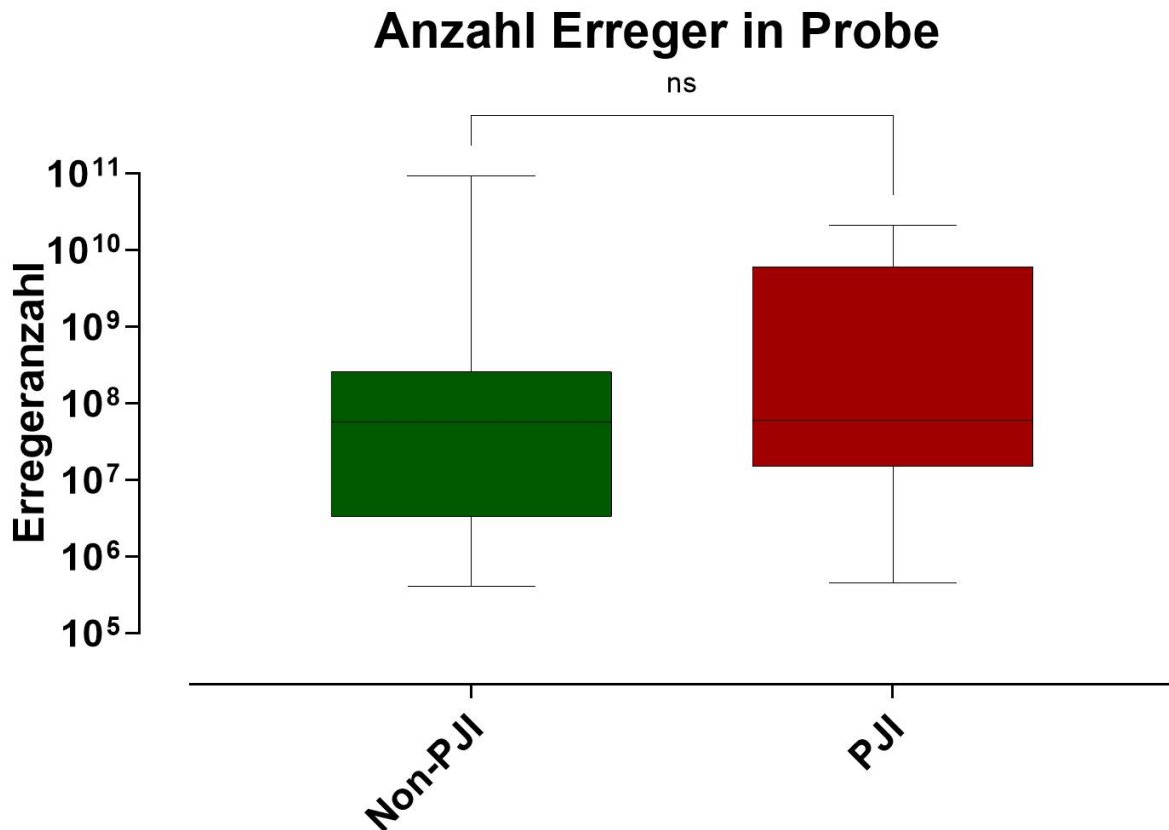


Abb. 22: Quantitativer Keimnachweis aus der tiefsten Zahntasche, ermittelt durch den PET der Firma MiP

Dargestellt ist der quantitative Keimnachweis pro gewonnener Probe aus der tiefsten Zahntasche als Box and Whisker-Plot, im Vergleich zwischen der Gruppe der PJI und der Non-PJI Patienten. Die Box repräsentiert das 25% - 75% Perzentil, der Mittelwert ist als horizontaler Strich dargestellt. Die Whiskers sind die Range der Daten; ns: „Nicht sigificant“, $P > 0.05$

Um die Ergebnisse des PET (Parodontitis-/Periimplantitis-Erreger-Test) vergleichbar zu machen, fand zunächst eine Ja-Nein-Einteilung statt. Sofern ein Bakterium eines entsprechenden Komplexes bei einem Patienten isoliert werden konnte, wurde der jeweilige Patient dem Komplex als zugehörig definiert. Auf diese Weise ließ sich ein Überblick der Verteilung zwischen den Gruppen Non-PJI und PJI generieren.

Es ergab sich für den roten Komplex eine Verteilung von 50,00 % positiven Fällen in der Non-PJI-Gruppe und 51,61 % in der Gruppe PJI. Der orangene Komplex wies 35,84 % positive Fälle innerhalb der Non-PJI-Gruppe auf, 40 % in der PJI-Gruppe.

Für den gelben Komplex wurde innerhalb der Non-PJI-Gruppe ein Anteil von 3,23 % positiver Fälle ermittelt, in der Gruppe der periprothetischen Infektionen ließ sich kein Keim des gelben Komplexes isolieren. Für den Grünen Komplex zeigt sich eine Aufteilung von 41,94 % (Non-PJI) zu 30 % (PJI).

Aggregatibacter actinomycetemcomitans als Vertreter des lila Komplex wurde bei keinem Patienten der beide Gruppen festgestellt.

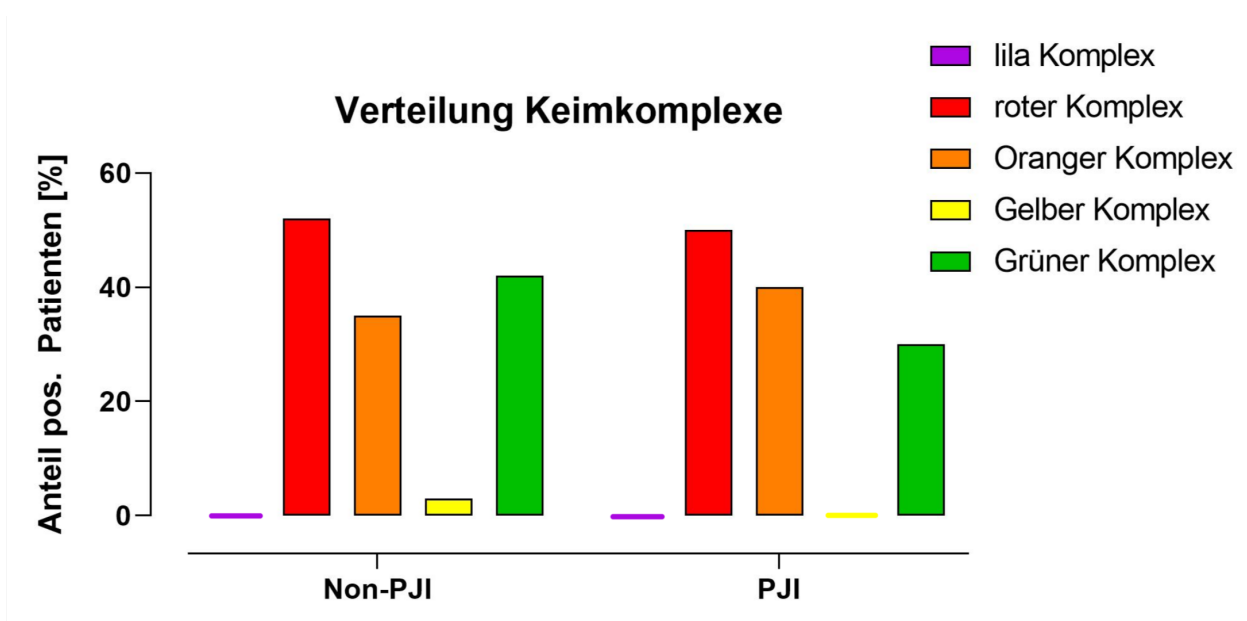


Abb. 23: Keimkomplexes-Nachweis mittels des PET (Parodontitis-/Periimplantitis-Erreger-Test):

Dargestellt sind die mithilfe des PET ermittelten Keimkomplexe (Anteil der positiven Patienten in %) in Gegenüberstellung der Gruppe Non-PJI und PJI, dargestellt als Balkendiagramm. Zur besseren Vergleichbarkeit fand eine Zusammenfassung der einzelnen Bakterien unter ihrem jeweiligen Komplex statt: Lila Komplex: *Aggregatibacter actinomycetemcomitans*; Roter Komplex: *Porphyromonas gingivialis*, *Treponema denticola*, *Tannerella forsythia*; Oranger Komplex: *Prevotella intermedia*, *Peptostrep. (Micromonas) micros*, *Fusobacterium nucleatum*; Gelber Komplex: *Eubacterium nodatum*; Grüner Komplex: *Capnocytophaga gingivalis*

Die initiale Idee der Studie war, dass Übereinstimmungen zwischen Keimen der Mundhöhle und Pathogenen im Gelenk nachgewiesen werden können, was sich in den Ergebnissen nicht widerspiegelt. Aus den oral entnommenen Proben findet sich überwiegend Vertreter der Gruppe Firmicutes, Proteobacteria, Actinobacteria, Fusobacteria und Bacteroidetes, was der erwarteten Flora der Mundhöhle entspricht (vgl. Tab. 2).

Tab. 2: Mikrobiologische Auswertung der mittels Papierträger der jeweils tiefsten Zahntaschen entnommen Proben

Die Tabelle beschreibt die mittels Mikrobiologie nachgewiesenen Bakterien der Proben, die mithilfe eines Papierträgers aus der jeweils tiefsten Tasche eines jeden Untersuchten entnommen wurde. Sie stellt die absolute Anzahl der positiven Nachweise der beiden Gruppen Non-PJI und PJI sowie deren prozentualen Anteil an der jeweiligen Gruppe dar.

Bakterium	Non-PJI (Anzahl pos. Nachweise)	Anteil (%)	PJI (Anzahl pos. Nachweise)	Anteil (%)
Serratia marcescens	1	2,78	1	5,26
Staph. Haemolyticus	3	8,33	1	5,26
Staph. Hominis	1	2,78	0	0
Strep	23	63,89	10	52,63
Strep.t. mitis/oralis- Gruppe	16	44,44	8	42,11
Strept. Gordonii	2	5,56	1	5,26
Strep. Constellatus	4	11,11	2	10,53
Strep. Intermedius	1	2,78	0	0
Strep. Anginosus	4	11,11	0	0
Strep. Sanguinis/Parasanguinis	10	27,78	1	5,26
Strep. Mutans	3	8,33	0	0
Strepto. Cristatus	2	5,56	0	0

Bakterium	Non-PJI (Anzahl pos. Nachweise)	Anteil (%)	PJI (Anzahl pos. Nachweise)	Anteil (%)
Strep. Salivarius	1	2,78	2	10,53
Nakaseomyces (Candida) glabrata	1	2,78	0	0
Candida dubliniensis	2	5,56	0	0
Candida Albicans	8	22,22	5	26,32
Capnocytophaga sputigena	2	5,56	0	0
Prevotella melaniogenica	4	11,11	0	0
Prevotella buccae	2	5,56	0	0
Prevotell salivae	1	2,78	0	0
Bifidobacterium sp.	2	5,56	0	0
Fusobacterium nucleatum	1	2,78	0	0
Prevotella denticola	1	2,78	0	0
Neisseria flava	10	27,78	3	15,79
Neisseria mucosa	10	27,78	1	5,26
Neisseria Elongata	2	5,56	0	0
Neisseria species	1	2,78	0	0
Neisseria bacilliformis	1	2,78	1	5,26
Gamella haemolysans	1	2,78	2	10,53
Enterococcus faecalis	1	2,78	3	15,79
Enterococcus Faecium	0	0	1	5,26
Escherichia Coli	1	2,78	1	5,26
Enterobacter-cloacae- Komplex	1	2,78	1	5,26

Bakterium	Non-PJI (Anzahl pos. Nachweise)	Anteil (%)	PJI (Anzahl pos. Nachweise)	Anteil (%)
<i>Enterobacter hormaechei</i>	1	2,78	0	0
<i>Enterobacter asburiae</i>	1	2,78	0	0
<i>Granulicatella adiacens</i>	0	0	1	5,26
<i>Rothia dentocariosa</i>	1	2,78	2	10,53
<i>Rothia mucilaginosa</i>	2	5,56	1	5,26
<i>Veillonella dispar</i>	0	0	1	5,26
<i>Capnocytophaga ...</i>	2	5,56	1	5,26
<i>Eikenella corrodens</i>	1	2,78	0	0
<i>Lactococcus spec.</i>	1	2,78	0	0
<i>Chryseobacterium species</i>	2	5,56	0	0
<i>Haemophilus parainflenzae</i>	3	8,33	0	0
<i>Bacteroides pyogenes</i>	1	2,78	0	0
<i>Lactobacillus casei</i>	0	0	0	0
<i>Schaalia (Actinomyces) odontolytica</i>	1	2,78	0	0
<i>Actinomyces oris/viscosus</i>	0	0	1	5,26
<i>Fusobacterium Nucleatum</i>	0	0	1	5,26
<i>Prevotella species</i>	0	0	1	5,26

Die intraartikulär nachgewiesenen Keime entsprachen im Wesentlichen dem, was bei einer PJI zu erwarten und auch in der Literatur vorbeschrieben ist. Eine Übersicht über die nachgewiesenen Erreger zeigt Tab. 3.

In keinem der Fälle einer nachgewiesenen Protheseninfektion in unserem Kollektiv stimmten die im periprothetischen Gewebe nachgewiesener Keime direkt mit den in der Mundhöhle nachgewiesenen Erregern überein.

Tab. 3: Übersicht der intraartikulär nachgewiesenen Keime aus den Gewebeproben
Tabelle 3 zeigt die Anzahl nachgewiesener Erregerproben, die zum interartikulärem Keimnachweis perioperativ entnommen wurden.

Bakterium	Anzahl nachgewiesener Erregerproben
Staphylokokken	
KNS	10
Staph aureus	2
Andere Gram-positive	
Micrococcus luteus	1
Bacillus spp	2
Cutibakterium acnes	2
Corynebacterium	1
Enterococcus faecalis	2
Acinetobacter baumannii	1
Candida albicans	1

4. Diskussion

Die Behandlung der periprothetischen Infektion mit in der Regel mehreren großen chirurgischen Eingriffen und wochenlanger antibiotischer Behandlung ist für den Patienten extrem belastend und sehr kostenintensiv und trotz erheblicher Fortschritte in den letzten Jahren immer noch mit schlechtem Outcome assoziiert (Gomez-Urena et al., 2017). Die Mortalität des periprothetischen Infektes ist, mit einer 5-Jahres Überlebensrate von ca. 67% bei Infektionen der Hüfte bzw. 72% des Knies, vergleichbar mit der eines Mamma-Karzinoms (73%). Der Vergleich zu anderen Erkrankungen übermittelt ein Bild, wie schwerwiegend die Diagnose einer PJI ist. So liegt die 5-jahres Überlebensrate eines Lungen-Karzinoms mit 13% oder die eines Non-Hodgkin-Lymphoms mit 49% unter der einer periprothetischen Infektion einer Hüft bzw. eines Knies, wohingegen die eines Prostata-Karzinoms mit 79% darüber liegt (Kurtz et al., 2018).

Die Herkunft der Erreger beim periprothetischen Spätinfekt bleibt meistens ungeklärt, der überwiegende Anteil der Infekte wird durch grampositive Kokken verursacht.

Obligate Anaerobier und gramnegative Erreger, wie sie bei der Parodontitis als Marker-Stämme gelten, sind als Erreger orthopädischer Infektionen selten, was aber auch im Modus der Probengewinnung und Kultur liegen kann – der Fokus der Nachweismethoden liegt orthopädisch klar im grampositiven Bereich. Zudem bleiben bis zu 30% der Protheseninfekte ohne Keimnachweis, in zahlreichen anderen Fällen scheitert sogar die sichere Differenzierung zwischen aseptischer Lockerung und Protheseninfekt, weil alle vorhandenen diagnostischen Werkzeuge kein klares Resultat erbringen können (Gomez-Urena et al., 2017). Ein prominentes Beispiel für unterschätzte Erreger in der Orthopädie ist z.B. *Cutibacterium acnes*, welches erst durch die Adaptation der Kulturbedingungen und die Etablierung der Langzeitkultur als potenzieller Erreger von Protheseninfekten erkannt und seitdem auch regelmäßig isoliert wird.

4.1 Patientenkollektiv

Im direkten Vergleich des Alters der Gruppen Non-PJI und PJI zeigte sich kein signifikanter Unterschied ($p = 0.8664$).

Diesbezüglich lassen sich auch in der Literatur vermehrt Studien finden, die aufgrund der Datenlage von keiner Assoziation bzw. Korrelation zwischen Alter und der Entstehung einer periprothetischen Infektion ausgehen (Kunutsor et al., 2016b; Ren et al., 2021).

Im Gegensatz dazu sind Parodontalerkrankungen altersassoziiert. Nach Daten der deutschen Mundgesundheitsstudie V (2014) beläuft sich das Auftreten keiner bzw. einer milden Form von Parodontitis, einer moderaten Form und einer schweren Form in der Altersgruppe der jüngeren Erwachsenen (35-44 Jahre) auf 48,4 % bzw. 43,4 % bzw. 8,2 %. In der Altersgruppe der jüngeren Senioren (65-74 Jahre) beträgt die Verteilung 35,5 % bzw. 44,8% bzw. 19,8 %.

Obwohl über die letzten Jahre eine deutliche Reduktion von schweren Fällen der Parodontitis bei jüngeren (65-74 Jahre) Senioren zu verzeichnen ist, wird sich die Anzahl der zu behandelnden Fälle durch den demographischen Wandel in den nächsten Jahren erhöhen (Cholmakow-Bodechtel, 2016).

Verallgemeinernd lässt sich feststellen, dass mit zunehmendem Alter das Risiko für Allgemeinerkrankungen wächst und mit einer zunehmenden Anzahl an Komorbiditäten auch die Menge an Risikofaktoren wachsen, die sowohl mit einer periprothetischen Infektion als auch mit einer Parodontitis assoziiert sind (siehe 4.2).

Das untersuchte Patientenkollektiv setzte sich aus 28 Frauen und 27 Männern zusammen. In der Gruppe der periprothetischen Infektionen zeigte sich ein Verhältnis von 7 Frauen zu 12 Männern, die Altersverteilung war damit in unserem Kollektiv nicht signifikant unterschiedlich ($P: 0,1625$).

Dennoch lässt sich eine Tendenz zum männlichen Geschlecht erkennen. Die Literatur beschreibt das weibliche Geschlecht mitunter als protektiven Faktor gegen die Entstehung (Resende et al., 2021) bzw. das männliche Geschlecht als positiv-assoziierten Patientenfaktor für die Entstehung einer periprothetischen Infektion (Kunutsor et al., 2016b).

Ein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Verteilung der eingeschlossenen Gelenke zwischen Hüfte und Knie zwischen den Gruppen war nicht festzustellen ($P > 0,9999$).

4.2 Routinediagnostik

Die Diagnosestellung einer periprothetischen Infektion wurde anhand der im Klinikalltag gebräuchlichen Parameter vorgenommen. Dazu gehören, neben Anamnese und klinischer Untersuchung, die Bestimmung des CRP sowie der Leukozyten im Serum, die Auswertung des präoperativ gewonnenen Punkttates hinsichtlich der darin enthaltenen Leukozyten und Granulozyten sowie die histologische Einordnung des periprothetischen Gewebes nach Krenn und Morawietz.

Im Vergleich der Gruppe Non-PJI und PJI zeigte sich ein signifikanter ($p = 0,0015$) Unterschied hinsichtlich des im Serum ermittelten CRPs und spiegelt damit den mit einem periprothetischen Infekt erwarteten Anstieg wider. Wie nahezu alle Entzündungsmarker des Blutes weist das CRP als alleiniger Parameter keine hinreichende Sensitivität bzw. Spezifität auf, um eine eindeutige Aussage zum Vorliegen einer Protheseninfektion vorzunehmen.

Die Genauigkeit von Sensitivität und Spezifität variiert zwischen den Quellen. So geben Randau et. al. eine Sensitivität vom 61,7 % und eine Spezifität von 82,6 % bei einem Cut Off von $>9\text{mg/l}$ an. Bei Harraser et al. liegen die Werte bei 88 % bzw. 74 %.

Die in dieser Arbeit ermittelten Werte der Gruppe Non-PJI mit einem mittleren CRP von $9,016 (\pm 15,4) \text{mg/l}$ decken sich somit mit den in der Literatur gebräuchlichen Werten eines Cut Offs von 10mg/l (Heraeus Medical GmbH, 2016) bzw. $>9\text{mg/l}$ (Randau et al., 2014). Trotz der eingeschränkten Sensitivität und Spezifität bleibt das CRP im Rahmen der routinemäßig durchzuführenden Diagnostik ein wertvolles Instrument und sollte standartmäßig erhoben werden.

Die Bestimmung der Leukozyten im peripheren Blut (White Blood Cell Count, WBC) zeigte keine Signifikanz im Vergleich zwischen den Gruppen Non-PJI und PJI ($p = 0,2345$). Es gilt auch in der Literatur aufgrund seiner niedrigen Sensitivität und Spezifität als wenig aussagekräftig und dient in der Regel bloß als für die Diagnosestellung unterstützender

Wert (Heraeus Medical GmbH, 2016). Die ermittelten Werte stimmen mit den Ergebnissen anderer Veröffentlichungen überein (Randau et al., 2014).

Im Gegensatz dazu gilt die Betrachtung der Anzahl an neutrophilen Granulozyten sowie die Anzahl an Leukozyten im Punktat als wertvolles diagnostisches Instrument. Beide Parameter wiesen im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI einen signifikanten Unterschied auf (%NPG: $p= 0,0023$; Zellzahl Leukozyten: $p= 0,0059$). Somit deckt sich auch dies mit den in der Literatur weitläufig verbreiteten Ergebnissen zahlreicher Untersuchungen. Die in dieser Studie ermittelten Werte belaufen sich in der Gruppe PJI auf einen durchschnittlichen prozentualen Anteil von 79,24 % neutrophilen Granulozyten im Punktat und auf 38.118 Zellen/ μl .

Grenzwerte in der Literatur variieren für die Leukozytenzahl zwischen den Quellen und belaufen sich auf Werte zwischen 1100 und 1700 Leukozyten/ μl (Dinneen et al., 2013), >1700 Leukozyten/ μl (Harrasser et al., 2012) und ≥ 2000 Leukozyten/ μl (Izakovicova et al., 2019). Der Cut-Off der Granulozyten liegt je nach Quelle zwischen 60 - 80 % (Harrasser et al., 2012; Izakovicova et al., 2019).

In der häufig angewendeten Definition einer periprothetischen Infektion über die MSIS-Kriterien stellt die Zellzahl im Punktat bei > 3000 Zellen/ μl , sowie ein erhöhter prozentualen Anteil von neutrophilen Granulozyten ($> 80\%$) je ein Minor-Kriterium dar (Sousa et al., 2023).

Die EBJIS-Kriterien differenzieren diese beiden Parameter. So zählen Werte von > 1500 Leukozyten/ μl und $> 65\%$ NPG zu den Kriterien, die für die Definition einer wahrscheinlichen Infektion genutzt werden, wohingegen sich die Werte für ein bestätigtes Auftreten einer Infektion auf > 3000 Leukozyten/ μl bzw. $> 80\%$ NPG belaufen (McNally et al., 2023).

Gerade im Hinblick auf die hohe klinische Relevanz und häufige Anwendung zur Diagnostik einer periprothetischen Infektion müssen Begleitumstände berücksichtigt werden, die Einfluss auf die Genauigkeit der Aussagekraft von Leukozyten und %NPG ausüben. So beeinflussen Komorbiditäten, der Umgang mit entnommenen Proben aus der Synovialflüssigkeit, ursächliche Bakterien sowie die Art des betroffenen Gelenks die diagnostische Wertigkeit (Ottink et al., 2019).

Die Produktion und Funktion von Leukozyten wird beispielsweise durch bestimmte Allgemeinerkrankungen und immunsupprimierende Medikamente verringert. Ferner wird die Stärke einer immunologischen Reaktion durch die Pathogenität eines Mikroorganismus bedingt. Es wird davon ausgegangen, dass zum Beispiel low-grade Pathogene wie das *Cutibacterium acnes* verminderte immunologische Reaktionen auslösen, im Vergleich zu hochvirulenten Keimen wie *Staphylococcus aureus* und somit auch Einfluss auf Parameter wie die Leukozytenzahl oder den prozentualen Anteil an neutrophilen Granulozyten nehmen. Die Art des betroffenen Gelenks wird insofern als beeinflussender Faktor vermutet, als dass Unterschiede im Verhältnis zwischen Gelenkspalt und Volumen, der Synovialauskleidung sowie der Vaskularisierung nach unterschiedlichen Werten für einen Cut-off verlangen.

Die am Patientenbett aufgenommene Anamnese umfasste Fragen zur allgemeinen Gesundheit bzw. bestehenden Erkrankungen einer untersuchten Person einerseits, sowie Fragen zur Selbstauskunft bezüglich der Zahngesundheit andererseits.

Zwar sind die gewonnenen Erkenntnisse nicht ohne weiteres in einen direkten kausalen Zusammenhang zu bringen, jedoch können sie als eine sachbezogene Einordnung in das Patientenumfeld angesehen werden.

So lässt sich in dem untersuchten Patientenkollektiv ein (teils) deutlicher Unterschied zwischen der positiven Anamnese eines Schlaganfalls (3:11), eines Diabetes (14:32), eines Herzleidens (22:32), eines Herzinfarktes (3:11), eines Herzschrittmachers (3:5) und des Rauchens (6:21) zwischen den Gruppen Non-PJI und PJI verzeichnen.

Die Angabe zu einem bestehenden Bluthochdruck wurde hingegen öfters in der Non-PJI Gruppe getätigt (56:47). Gleichermäßen verhielt es sich mit der Angabe zu regelmäßigem Drogen- oder Alkoholkonsum (6:5). Die Angabe zu einem bestehenden Asthma (11) und zu Epilepsie (3) wurde ausschließlich in der Gruppe Non-PJI getätigt.

Diabetes und eine positive Raucheranamnese stellen bereits bekannte Risikofaktoren für die Entwicklung einer periprothetischen Infektion dar (Kunutsor et al., 2016a) und lassen sich mithilfe dieses Hintergrundes auch durch die in diesem Patientenkollektiv ermittelten Daten gleichermaßen interpretieren. Gleichzeitig gelten sowohl das Rauchen (Leite et al., 2018) als auch das Vorhandensein eines Diabetes (Sanz et al., 2020b) als zwei bedeutende Risikofaktoren bei der Entstehung einer Parodontitis.

Ein hoher Alkoholkonsum scheint hingegen nicht signifikant mit dem Zustandekommen einer PJI assoziiert zu sein (Kunutsor et al., 2016a), jedoch Einfluss auf das Risiko einer Parodontitis zu nehmen (Baumeister et al., 2021).

Die Literatur zeigt, dass Patienten mit periprothetischen Infektionen ein höheres Maß an Komorbiditäten aufweisen. Dies spiegelt sich beispielsweise in einem höheren Elixhauser Comorbidity Index (ECI) wieder, welcher eigens als Werkzeug zur Klassifikation von Komorbiditäten entwickelt wurde (Walocha et al., 2023). Als wesentliche Risikofaktoren für die Entstehung einer periprothetischen Infektion nach zwei Jahren gelten nach Walocha et al. das männliche Geschlecht (vgl. 4.1), pathologischer Gewichtsverlust, Eisenmangelanämie, Fettleibigkeit, rheumatoide Arthritis, Arrhythmien sowie depressive Störungen. Dieses Wissen ist vor allem für die präoperative Identifikation von Risikofaktoren und ein daran angepasstes Management von (Hoch-) Risikopatienten von Bedeutung.

4.3 Zahnmedizinische Befunde

Die Selbstauskünfte zur Zahngesundheit lassen ähnliche Tendenzen erkennen. Das Patientenkollektiv der Non-PJI Gruppe zeigte einen höheren prozentualen Anteil an Patienten, die an einer regelmäßigen Prophylaxe teilnehmen, im Speziellen regelmäßig eine Zahnreinigung durchführen lassen. Für letztere liegt das Verhältnis zwischen der Gruppe Non-PJI und PJI bei 22:6 (61,11% : 31,58%). Somit ergibt sich für diesen Vergleich ein p-Wert von 0,0496.

Aspekte wie Zahnfleischbluten beim Putzen, dem Vorhandensein von beweglichen Zähnen und der bereits durchgeführten Therapie einer Parodontitis wurden vornehmlich in der Gruppe PJI angegeben.

Zudem gaben mehr Personen der Non-PJI Gruppe an Zahnimplantate zu haben.

An dieser Stelle sei wiederholt erwähnt, dass die gesammelten Daten nicht als ein direkter Zusammenhang zwischen der Mundgesundheit und dem Auftreten von periprothetischen Infektionen fehlinterpretiert werden dürfen. So können Patienten ohne periprothetische Infektion im Allgemeinen einen gesünderen Lebensstil führen, öfters allgemeine Vorsorgeuntersuchungen wahrnehmen und durch geringere Komorbiditäten eine

insgesamt geringere Belastung aufweisen als Personen, bei denen sich eine periprothetische Infektion entwickelt. Dennoch können solche äußeren Umstände Tendenzen aufzeichnen, die für den Schwerpunkt zukünftiger Beobachtungen herangezogen werden können.

Gleichwohl kann sich beispielweise eine adäquate Behandlung einer Parodontitis positiv auf die Allgemeingesundheit auswirken und somit auch Einfluss auf Faktoren nehmen, die das Risiko einer periprothetischen Infektion beeinflussen. Zusammenhänge zwischen einer Parodontitis und einem Diabetes, rheumatoiden Krankheiten, kardiovaskulären und anderen chronischen Erkrankungen gelten durch die Forschung über die letzten Jahre inzwischen als bestätigt.

Jepsen et al. beschreiben die wechselseitige Beeinflussung von Diabetes und Parodontitis und wie Bakterien der dentalen Plaque über unterschiedliche Mechanismen die Insulinresistenz beeinflussen können (Jepsen et al., 2015). Eine dadurch entstehende Hyperglykämie wiederum kann zur Entstehung von advanced glycated endproducts (AGEs) führen, die über eine Stimulation von Makrophagen eine katabole Stoffwechsellage auslösen können. Gleichermaßen kann jedoch die metabolische Kontrolle eines Diabetes durch eine Optimierung der parodontalen Situation diametral verbessert werden (Sanz et al., 2018).

Gleichermaßen wird in der Literatur der Zusammenhang zwischen einer rheumatoiden Arthritis und einer Parodontitis diskutiert. Auch hier wird von einer wechselseitigen Beeinflussung der beiden Krankheitsbilder ausgegangen, wobei die rheumatoide Arthritis ebenfalls einen Risikofaktor für die Entstehung einer periprothetischen Infektion darstellt (Kunutsor et al., 2016a). Eine zentrale Rolle scheint dabei *Porphyromonas gingivalis* einzunehmen, welches als bisher einzig bekanntes Bakterium das Enzym PAD exprimiert, das eine wichtige Rolle bei der Entstehung einer rheumatoiden Arthritis einnehmen kann (Detert et al., 2010; Zhang et al., 2020). *P. gingivalis* gilt darüber hinaus als Leitkeim für schwere Formen einer Parodontitis.

Die positive Assoziation zwischen Parodontitis und kardiovaskulären Erkrankungen ist Gegenstand vieler Untersuchungen der letzten Jahre und gilt heute als bestätigt (Sanz et al., 2020a). Dieser Zusammenhang umfasst sowohl die Komplikationen eines Herzinfarkts als auch die eines Schlaganfalls, einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit sowie von Herzinsuffizienz. Anders als bei der rheumatoiden Arthritis

und Diabetes mellitus gelten kardiovaskuläre Erkrankungen jedoch nicht als Risikofaktor für die Entstehung einer periprothetischen Infektion (Kunutsor et al., 2016b).

Die Auswahl der zahnmedizinischen Untersuchungsparameter sollten so eng wie möglich an die im Praxisalltag gebräuchliche Vorgehensweise geknüpft sein und den diagnostischen Teil der PAR-Behandlungsstrecke möglichst genau abbilden. Dennoch ergaben sich durch die Umstände der Untersuchung am Patientenbett einige Besonderheiten.

So wurde im initialen Stadium der klinischen Untersuchung der Plaqueindex als zusätzliche diagnostische Größe ermittelt. Eine Ja-Nein-Entscheidung zum Vorhandensein von dentaler Plaque in sechs definierten Abschnitten sollte als einfach zu ermittelnder Wert Aufschluss über die Mundhygiene der untersuchten Person geben. Jedoch zeigte sich die Mundhygiene der Patienten auf der orthopädischen Station durch die Umstände der Operation und einer damit einhergehenden Immobilität und reduzierten körperlichen Allgemeinzustandes als nahezu konstant eingeschränkt. Selbst bei Patienten, deren dentaler Status eine ansonsten gute Mundhygiene vermuten ließ, zeigten sich positive Plaquebefunde im Großteil aller Sextanten. Somit wurde diese Größe nicht für die weitere Betrachtung hinzugezogen, da sie augenscheinlich eine unzureichende Abbildung der Realität lieferte und die Ergebnisse unsachgerecht verschlechtert hätte.

Nach Abschluss der klinischen Befundung galt es zunächst, die mit dem Parodontalstatus ermittelten Daten in ein vergleichbares, vor allem aber auf die Fragestellung der Studie zielendes Format zu bringen. Die für die Parodontitis gebräuchliche Einteilung in Stadium und Grad, stelle als alleiniges Werkzeug keine hinreichende bzw. zufriedenstellende Vergleichsgrundlage, da sich diese bei fast allen untersuchten Patienten als positiv bzw. hoch darstellte.

Der Mundhöhle in der Rolle als Eintrittspforte für Bakterien in den Blutkreislauf sollte in der Betrachtung der gewonnenen Daten eine höhere Berücksichtigung geschenkt werden. Die Gesamtheit der entzündeten Epitheloberfläche als Ausdruck einer gestörten Barrierefunktion und potenzieller Eintrittspforte für Bakterien schien im Hinblick auf die Fragestellung von größerer Relevanz als ein fortgeschrittener Attachmentverlust als alleinige Größe. Zudem ist ein Rückschluss vom Parodontitis-Stadium auf

patientenspezifische Faktoren ohne weitere Hintergrundinformationen nicht möglich und somit für eine Beantwortung der Fragestellung von nur geringer Bedeutung. So lässt sich beispielsweise durch die alleinige Information, dass ein Stadium II vorliegt, kein Rückschluss auf die tatsächlich vorhandene Menge an entzündetem Parodontalgewebe und somit auf das vorhandene Ausmaß einer Barrierestörung schließen.

Somit wurde der PISA-Score als Klassifikation herangezogen, der unter Berücksichtigung des klinischen Attachmentverlusts, der Rezessionen, und des BOP die Menge an parodontal entzündetem Gewebe und somit ein Maß für eine gestörte Barrierefunktion ermittelt (Nesse et al., 2008).

Dem Modus der oralen Probenentnahme mittels Papierspitzen ist kritisch anzumerken, dass eine alleinige Bakterientestung der tiefsten parodontalen Tasche sicherlich nicht den Querschnitt der bakteriellen Flora wiedergibt, den eine Poolprobe über mehrere Taschen generiert hätte. Für einen Teil der Patienten war die klinische Untersuchung am Patientenbett jedoch sehr kräftezehrend, sodass mit Abschluss einer dreiteiligen Probenentnahme für die unterschiedlichen Analysemethoden die Grenze des Zumutbaren erreicht war und daher von weiteren intraoralen Proben abgesehen wurde.

4.4 Kultureller Keimnachweis in der Mundhöhle und im Gelenk

Das orale Mikrobiom besteht aus über 770 Bakterienspezies und ist das Mikrobiom mit der zweit größten Diversität im menschlichen Körper (Pathak et al., 2021; Verma et al., 2018). Die Mundhöhle stellt ein komplexes Biotop dar, welches sich durch eine Vielzahl unterschiedlicher Umweltbedingungen auszeichnet. Die Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaften variiert dabei stark zwischen den verschiedenen örtlichen Begebenheiten der Mundhöhle und den jeweiligen Bedingungen, die diese mit sich bringen. So unterscheidet sich beispielsweise die Flora einer parodontalen Tasche von jener, wie sie auf dem Zungenrücken zu finden ist. 96 % der in der gesunden Mundhöhle vorkommenden Bakterien lassen sich jedoch einem der folgenden sechs Stämme zuordnen: Firmicutes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria, Bacteroidetes und Spirochaetes (Verma et al., 2018).

Firmicutes*		Tenericutes**	Proteobacteria	Actinobacteria	Fusobacteria	Bacteroidetes	Spirochaetes
Bacilli	Chlostridia						
Streptococcus	Eubacterium	Mycoplasma	Neisseria	Actinomyces	Fusobacterium	Prevotella	Treponema
Lactobacillus	Mogibacterium		Kingella	Rothia	Leptotrichia	Bacteroides	
Enterococcus	Peptostreptococcus		Eikenella	Corynebacterium		Porphyromonas	
Abiotrophia	Parvimonas		Haemophilus	Propionibacterium		Tannerella	
Granulicatella	Peptococcus		Aggregatibacter	Bifidobacterium		Capnocytophaga	
Gemella	Catonella		Enterobacter	Atopobium			
	Veillonella		Desulfovibrio				
	Dialister		Desulfobacter				
	Selenomonas		Campylobacter				

* Phylum Firmicutes enthält neben den Klassen Bacilli und Chlostridia die Klasse Erysipelotrichia mit 4 Spezies

** früher Klasse der Mollicutes innerhalb des Phylums Firmicutes

Abb. 24: partielle Darstellung der vorherrschenden Phyla und Genera von Bakterien der Mundhöhle (Müller, 2012)

Die Abbildung zeigt die vorherrschenden Bakterienstämme der Mundhöhle, die ca. 96% der dort vorkommenden Bakterien inkludieren.

Ein präzises abgestimmtes Gleichgewicht innerhalb dieses Mikrobioms ist dabei für den Erhalt der oralen Gesundheit von größter Bedeutung.

Es besteht eine Interdependenz zwischen dem Mikrobiom und äußeren Umständen des Wirts. Eine durch beispielweise schlechte Mundhygiene herbeigeführte Dysbiose kann so zu Erkrankungen der Mundhöhle führen, die wiederum Einfluss auf den gesamten Wirtsorganismus, dessen Metabolismus und Immunantwort nehmen können.

Diametral kann im Sinne einer opportunistischen Infektion die residente Flora, die im gesunden Wirt keine pathologischen Prozesse auslöst, bei Wirten mit geschwächter Immunität unterschiedlichste Krankheitsverläufe induzieren (Sedghizadeh et al., 2017).

Neben dem qualitativen Aspekt der Zusammensetzung der Bakteriengemeinschaften ist gleichermaßen auch der quantitativen Dimension an auftretenden Bakterien Beachtung zu schenken. So zeigen Yamashita und Takeshita, dass ein hoher Reichtum an Bakterien

im Speichel signifikant mit einer schlechten oralen Gesundheit assoziiert ist, welche in diesen Fall über das Ausmaß an zerstörten Zähnen, das Auftreten einer Parodontitis und über das Vorhandensein einer schlechten Mundhygiene definiert wurde (Yamashita und Takeshita, 2017). Darüber hinaus zeigt die Studie, dass das relative Ausmaß der vorherrschenden Bakterien im Speichel ebenfalls signifikant mit dem Vorhandensein von Erkrankungen im Zusammenhang mit der oralen Gesundheit steht.

Im Speziellen wird dabei die bakterielle Zusammensetzung des Speichels im Hinblick auf das Krankheitsbild einer Parodontitis beleuchtet: während sich eine Prädominanz von *Neisseria*, zugehörig zum Phylum der Proteobacteria, gesunden parodontalen Verhältnissen zuordnen lässt, weisen die Ergebnisse darauf hin, dass sich eine Vorherrschaft von *Prevotella* (*Bacteroidetes*) und *Veillonella* (*Chlostridia*) dem Vorhandensein von parodontal erkrankten Zuständen zurechnen lässt (Yamashita und Takeshita, 2017).

Die am häufigsten für eine periprothetische Infektion verantwortlichen Pathogene sind koagulase-negative Staphylokokken, von denen *Staphylococcus epidermidis* den meist detektierten Vertreter dieser Gruppe darstellt (Fröschen et al., 2022). Diesem schließen sich im quantitativen Nachweis vor allem *S. aureus* und Enterokokken an. Zahlenmäßig unterlegen, jedoch in ihrer Gesamtheit eine Rolle in der Entwicklung einer periprothetischen Infektion spielend, sind gramnegative Bakterien und Pilze.

In keinem der untersuchten Fälle konnten direkte Parallelen zu den Erregern in der Mundhöhle gezogen werden. Zwar ließen sich für eine Protheseninfektion relevante Keime wie z.B. *Enterococcus faecalis* bei Patienten der Gruppe PJI aus der Mundhöhle extrahieren, jedoch ließen sich diese nicht parallel im periprothetischen Gewebe nachweisen. Andersherum konnte in anderen Fällen ebenfalls beispielsweise *Enterococcus faecalis* zwar im periprothetischen Gewebe identifiziert werden, jedoch erfolgte in diesen Fällen kein entsprechender Keimnachweis im Mund.

Eine 2020 veröffentlichte Studie beschäftigte sich mit dem Auftreten von Enterokokken in verschiedenen sozioökonomischen Gesellschaftsklassen. Das Ergebnis zeigte, dass vor allem in Gesellschaften mit schwierigen sozioökonomischen Bedingungen, häufig durch eine schlechtere Mundhygiene gekennzeichnet, und bei Rauchern ein häufigeres Auftreten von Enterokokken in der Mundhöhle nachgewiesen werden konnte als in

Gesellschaften höherer sozioökonomischen Strukturen (Bhardwaj et al., 2020). *Enterococcus faecalis* war dabei die am häufigsten nachgewiesene Spezies und stellt somit ein Pathogen dar, welches gleichermaßen in der Mundhöhle, vor allem bei pathologisch veränderten Umständen, als auch bei der Entstehung einer periprothetischen Infektion zu beobachten ist. Ein direkter Zusammenhang kann anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht nachgewiesen werden.

Der ausbleibende Nachweis einer Parallelen zwischen Erregern der Mundhöhle und den Keimen einer PJI kann, gegenüber der Annahme, dass es keine Korrelation zwischen den Pathogenen der oralen Flora und jener einer PJI gibt, verschiedene Gründe haben. So muss davon ausgegangen werden, dass der Großteil, der für eine periprothetische Infektion verantwortlichen Keime, durch andere Eintrittspforten bzw. Primärherde zu einem künstlichen Gelenk gelangt. Rakow et. al beschäftigten sich mit dem Ursprung hämatogener Infektionen und fanden durch ihre Arbeit heraus, dass in dem ausgewählten Patientenkollektiv zu 68% ein Primärherd identifiziert werden konnte. Häufigster Primärherd stellte dabei das kardiovaskuläre System dar (Rakow et al., 2019), gefolgt von Infektionen über die Haut und das Weichgewebe. Bei zwölf der 72 identifizierten Primärherde wurden die vorliegenden Keime dem Spektrum des klassischen Mikrobioms der Mundhöhle zugeordnet. Eine detaillierte Beschreibung der zugrundeliegenden Pathomechanismen bzw. eine Beschreibung der Nachweismethoden blieb aus, ebenso wie eine zahnmedizinische Untersuchung oder ein Nachweis eines Infektherdes in der Mundhöhle. Als weitere Primärherde wurden der Urogenital- und Gastrointestinaltrakt angegeben.

Obgleich auch hier der Nutzen einer antibiotischen Abschirmung von mit künstlichem Gelenkersatz versorgten Patienten vor dentalen Eingriffen kritisch betrachtet wird (vgl. 1.3.1), geben Rakow et al. an, dass eine gute Mundhygiene große Bedeutsamkeit zur Vorbeugung hämatogener Infektionen über die Mundhöhle besitzt.

Bereits 2005 wurde der Verdacht geäußert, dass es sich bei endoprothetischem Implantatversagen, das ursprünglich als aseptische Lockerung klassifiziert wurde, tatsächlich um okkulte Infektionen handeln könnte (Nelson et al., 2005). Die Standarddiagnostik ergänzende, weiterführende diagnostische Maßnahmen zeigten, dass auch in Fällen mit negativer Bakterienkultur Erreger nachgewiesen werden konnten. Mit

der steten Verbesserung der diagnostischen Methoden steigt seither auch der Anteil an septischen Prothesenversagen in den Registern seit Jahren an, was nahelegt, dass ein hoher Anteil an okkulten Infektionen sich weiterhin der diagnostischen Detektion entziehen könnte (Renard et al., 2020).

Spätere Studien konnten diese Annahme bestätigen. So zeigten Wang et al., dass innerhalb von zwölf Proben, die über eine negative Bakterienkultur als aseptisch definiert wurden, mittels der Anwendung neuer diagnostischer Verfahren viele Pathogene identifiziert werden konnten (Wang et al., 2020).

Somit kommen insbesondere die Kultur-negativen Protheseninfekte, in unserem Kollektiv immerhin 15,8 %, in Betracht lediglich durch die angewendete Diagnostik fälschlicherweise als aseptisch eingestuft zu werden, tatsächlich jedoch einen bakteriellen Ursprung zu haben.

Vor allem anaerobe, schwer anzuzüchtende Mikroorganismen können bei einem Keimnachweis durch das Anlegen einer klassischen mikrobiologischen Kultur häufig unentdeckt bleiben. Obwohl sie nicht zu den üblichen für einen Protheseninfektion ursächlichen Mikroorganismen gehören, werden etwa 3 – 6% der periprothetischen Infektionen durch Anaerobier verursacht (Shah et al., 2015). Eine Knappheit an sich damit befassender Studien und Untersuchungen erschweren jedoch das Erkennen von Risikofaktoren und den Umgang mit durch anaerobe Mikroorganismen induzierten periprothetischen Infektionen.

An dieser Stelle sei nochmal auf das bereits erwähnte *Cutibacterium acnes* verwiesen, welches einen anaeroben, der normalen Hautflora zugehörigen Vertreter darstellt. Dieser Erreger wurde erst durch die Etablierung der Langzeitkultur als Pathogen für periprothetische Infektionen klassifiziert. Ein Infektionsgeschehen durch *C. acnes* zeichnet sich oftmals durch das Ausbleiben charakteristischer klinischer Symptome wie Fieber und Rötung des betroffenen Areals aus. Entzündungsmarker können ebenfalls innerhalb ihres gewöhnlichen Bereiches liegen und keinen Hinweis auf eine Infektion geben (Shah et al., 2015). Sogar bei der histopathologischen Befunderhebung kann es zum Ausbleiben eines charakteristischen Nachweises kommen. Selten können alleinige Schmerzen des betroffenen Gelenkes Hinweise auf eine Infektion mit *C. acnes* bieten.

Die Problematik eines ausbleibenden Keimnachweises durch eine mikrobiologische Kultur wird zusätzlich verstärkt, wenn Bakterien in einem Biofilm organisiert sind (Nelson et al., 2005).

Hier hat die Sonication, also die Untersuchung von explantiertem Fremdmaterial mittels Ultraschalles und anschließende Kultur der Flüssigkeit, die Diagnostik entscheidend vorangebracht (Hadjimichael et al., 2022). Zweifelsohne kommen Biofilme auch mit und ohne Parodontitis im Mund vor (Gonçalves et al., 2023) und entgehen ggf. der Diagnostik durch die übliche und etablierte Technik der Probennahme durch Papierspitzen in den Zahntaschen. So können also auch diejenigen Bakterien, die als Biofilm auf einem orthopädischen Implantat zu finden sind, durchaus als Biofilm in der Mundhöhle des Patienten resident, nicht aber im Speichel und in der Zahntasche nachweisbar gewesen sein.

Die mit der Parodontitis assoziierten Keime sind im Wesentlichen obligat anaerobe Erreger. Die aktuellen Methoden zur Probennahme bei periprothetischen Infektionen sind selten auf diese Erreger hin ausgerichtet, die benutzten Transport- und Kulturmedien eher auf die bekannten und häufig auftretenden Gram-positiven aeroben Keime abgestimmt. Ob dadurch bestimmte Keime aus dem Mundraum jenseits von Streptokokken und Enterokokken, die vielleicht an der Entstehung periprothetischer Infektionen und low-grade Infekten beteiligt sein könnten, der Diagnostik aktuell noch entgehen, bleibt aber spekulativ.

Die sich draus ergebene Frage ist, in welchem Ausmaß Bakterien mit klinischer Relevanz durch neuere Nachweismethoden, nicht aber durch das Anlegen einer klassischen Kultur, nachzuweisen sind (Lagier et al., 2018). Selbst wenn die durch neuere Methoden nachgewiesenen Pathogene nicht direkt für die Infektion einer Prothese verantwortlich sind, kann ihre Anwesenheit doch ein ständiger Risikofaktor für die Entstehung einer Infektion sein (Nelson et al., 2005).

Neue diagnostische Nachweismethoden, wie das Next-Generation Sequencing (NGS), versprechen solche bisher unentdeckten, für periprothetische Infektionen unüblichen Pathogene zu identifizieren. Sie vergleichen die Gensequenzen einer Probe mit den in einer Datenbank gespeicherten Sequenzen unterschiedlicher Arten. Sequenzen mit bestmöglicher Übereinstimmung werden dann für eine Zuordnung genutzt (Kullar et al., 2023). Erste Studien haben sich bereits daran versucht, diese Technik in die Diagnostik

der periprothetischen Infektionen einzubringen (Hantouly et al., 2023) und ebenso auch in der Diagnostik der Parodontitis bereits Anwendung gefunden (Bostanci et al., 2019).

Ein dadurch derartig erweitertes Spektrum an potenziellen Pathogenen verlangt jedoch ebenfalls nach einem gleichermaßen anwachsenden Verständnis der klinischen Relevanz jener unkonventionellen Erreger, um deren Bedeutung für den tatsächlichen Entzündungsprozess und dessen klinische Handhabung einordnen zu können. Zudem ist die Interpretation der Datenmengen, die aus den Sequenzierungsstudien gewonnen werden, ausgesprochen unüberschaubar und anspruchsvoll, und nach wie vor fehlt es hier an einem einheitlichen Ansatz, der klinisch-therapeutisch genutzt werden kann.

So kann die Anwendung solcher modernen molekularbiologische Verfahren hier ebenso Licht ins Dunkle bringen, wie neue Fragen aufwerfen.

Um doch dem ursprünglichen Ziel nachkommen und eine Übereinstimmung zwischen Keimen der Mundhöhle und Pathogenen im Gelenkt nachweisen zu können, wäre es letztlich hilfreich, weitere molekularbiologische Diagnostik jenseits der Kultur auf die Proben anzuwenden.

Als ein weiteres Werkzeug zur Erregerdiagnostik abseits der mikrobiologischen Kultur sei an dieser Stelle noch das Unyvero i60 implant and tissue infection (ITI) multiplex PCR System aufzuzählen. Diese Untersuchungsmethode zeichnet sich gegenüber der konventionellen Kultur zwar durch ihre schnellere Auswertung der zu untersuchenden Proben aus, liefert jedoch keine Informationen, die über die der mikrobiologische Kultur hinausgehen (Hischebeth et al., 2016). Auch bei diesem System besteht eine Selektion auf diejenigen Erreger, die als Primer in den für die Analyse verwendeten Kartuschen vorgelegt werden.

5. Zusammenfassung

Die hämatogene Spätinfektion einer orthopädischen Prothese stellt, trotz über die letzten Jahre maßgeblich verbesserten diagnostischen und therapeutischen Mitteln, ein ernstzunehmendes Risiko dar und ist durch die aufwändige sowie zeitintensive Behandlung sowohl für den Patienten als auch für das Gesundheitssystem extrem belastend. Die Herkunft der verursachenden Bakterien ist dabei häufig nicht nachzuverfolgen. In 30% der Fälle scheitert sogar die Differenzierung zwischen aseptischer Lockerung und Protheseninfekt. Verbesserungen in der dahingehenden Diagnostik zeigen, dass viele der ehemals als aseptische definierten Komplikationen doch bakteriellen Ursprungs sind und in Form von Low-Grade-Infektionen durch langsam wachsende Bakterien verursacht werden.

Der enge Zusammenhang zwischen einer Parodontitis als chronisch multifaktorielle Krankheit und anderen körperlichen Leiden wie beispielsweise einem Diabetes oder einer Endokarditis sind durch die Forschung der letzten Jahre heute bestätigt. Leider fehlt es jedoch maßgeblich an Studien und fundierten Arbeiten, die sich mit dem Zusammenhang zwischen der Parodontitis und dem Zustandekommen periprothetischer orthopädischer Infektionen beschäftigen.

Ziel dieser experimentellen Studie war es herauszufinden, inwiefern die Mundhöhle, insbesondere bei parodontitisch veränderten Bedingungen, als Keimreservoir bzw. als Eintrittspforte für Bakterien fungieren und somit für die Entstehung einer periprothetischen Infektion verantwortlich sein kann.

Die initiale Idee der Arbeit, dass in konkreten Fällen Übereinstimmungen zwischen Keimen der Mundhöhle und pathogenen im Gelenk nachgewiesen werden können, spiegelte sich nicht in den ermittelten Ergebnissen wider. Die Bakterienproben entsprachen größtenteils der jeweiligen zu erwartenden Flora der Mundhöhle bzw. dem Spektrum von Pathogenen, wie es bei einer periprothetischen Infektion zu erwarten ist.

Dennoch ließ sich dank der sorgfältig ermittelten Anamnese sowie der Daten aus Fragebögen und Akten der Patienten eine Einordnung des patientenspezifischen Umfeldes vornehmen.

So konnte ermittelt werden, dass gewisse Allgemeinerkrankungen wie beispielsweise ein Diabetes mellitus oder eine positive Raucheranamnese stärker im Kollektiv der periprothetischen Infektion vertreten waren als in der Gruppe ohne periprothetische Infektion.

Ähnliche Tendenzen spiegeln sich in der Auswertung der speziellen zahnmedizinischen Anamnese wider. Diese zeigt beispielsweise in der Gruppe ohne Protheseninfekt einen stärkeren Trend in Richtung vorbeugender Maßnahmen, wie einer regelmäßigen Prophylaxe, während in der Gruppe mit Protheseninfekt vermehrt Faktoren wie Zahnfleischbluten oder Zahnlockerungen angegeben wurden.

Offen bleibt die Frage, ob durch neue Analysemethoden, wie beispielsweise das Next-Generation-Sequencing, für periprothetische Infektionen verantwortliche Pathogene identifiziert werden können, die durch die bisherige Art der Probengewinnung und Analyse nicht zu erkennen waren.

6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	MSIS-Kriterien	18
Abb. 2:	EBJIS-Kriterien	19
Abb. 3:	Parodontitis Staging nach Papapanou, Sanz et al., 2018 Konsensus Bericht, Tonetti et al. 2018 (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DG PARO), 2023)	24
Abb. 4:	Parodontitis Grading nach Papapanou, Sanz et al., 2018 Konsensus Bericht, Tonetti et al. 2018 (Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DG PARO), 2023)	25
Abb. 5:	Bakterienkomplexe nach Socransky (1998), (Dr. Dr. Zahedi, 2023)	28
Abb. 6:	OHIP-G 14 Fragebogen zur mundgesundheitsbezogenen Lebensqualität (Micheelis et al., 2006)	40
Abb. 7:	Beispiel eines dokumentierten Parodontalstatus in der Software ParoStatus.de	42
Abb. 8:	Exemplarische Darstellung des PISA-Scores im Programm ParoStatus.de	43
Abb. 9:	exemplarisches Bild der klinischen zahnmedizinischen Untersuchung	44
Abb. 10:	Exemplarischer Ergebnisbericht eines Parodontitis-/Periimplantitis-Erreger-Test	46
Abb. 11:	Patientenalter im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI	50
Abb. 12:	Komorbiditäten Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI	52
Abb. 13:	Selbstauskunft zur Zahngesundheit im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI	53
Abb. 14:	CRP (mg/l) im Serum im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI	55
Abb. 15:	Leukozyten (1000 Zellen/ μ l) im Serum im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI	56
Abb. 16:	Neutrophile Granulozyten (%) im Punktat im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI	57
Abb. 17:	Zellzahl im Punktat (1000 Zellen/ μ l) im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI	58

Abb. 18: Score des OHIP-G-14 Fragebogens im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI	60
Abb. 19: Vorkommen der Parodontitis-Stadien im Vergleich der Gruppen PJI und Non-PJI	61
Abb. 20: BOP (%) im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI	62
Abb. 21: Prozentualer Anteil der Gesamtentzündungsfläche (PISA - Periodontal Inflamed Surface Area in mm ²) von der Gesamtepithelfläche im Vergleich der Gruppen Non-PJI und PJI	63
Abb. 22: Quantitativer Keimnachweis aus der tiefsten Zahntasche, ermittelt durch den PET der Firma MiP	65
Abb. 23: Keimkomplexes- Nachweis mittels des PET (Parodontitis-/Periimplantitis-Erreger-Test)	66
Abb. 24: partielle Darstellung der vorherrschenden Phyla und Genera von Bakterien der Mundhöhle nach Dewhirst et. al 2010 (Müller, 2012)	80

7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1:	Membrantypen nach Krenn, Morawietz	59
Tab. 2:	Mikrobiologische Auswertung der mittels Papierträger der jeweils tiefsten Zahntaschen entnommen Proben	67
Tab. 3:	Übersicht der intraartikulär nachgewiesenen Keime aus den Gewebeproben	70

8. Literaturverzeichnis

Armitage GC. Development of a Classification System for Periodontal Diseases and Conditions. *Annals of Periodontology* 1999; 4: 1-6

Bartsch A, Krenn P, Lubberts B, Morgenstern M, Pagenstert G, Clauss M. Management of acute periprosthetic knee infection: a comparison of arthroscopic and open debridement. *Arch Orthop Trauma Surg* 2023

Bartzokas CA, Johnson R, Jane M, Martin MV, Pearce PK, Saw Y. Relation Between Mouth And Haematogenous Infection In Total Joint Replacements. *BMJ: British Medical Journal* 1994; 309: 506-508

Baumeister S-E, Freuer D, Nolde M, Kocher T, Baurecht H, Khazaei Y, Ehmke B, Holtfreter B. Testing the association between tobacco smoking, alcohol consumption, and risk of periodontitis: A Mendelian randomization study. *J Clin Periodontol* 2021; 48: 1414-1420

Berstock JR, Beswick AD, López-López JA, Whitehouse MR, Blom AW. Mortality After Total Knee Arthroplasty: A Systematic Review of Incidence, Temporal Trends, and Risk Factors. *J Bone Joint Surg Am* 2018; 100: 1064-1070

Bhardwaj SB, Mehta M, Sood S. Enterococci in the oral cavity of periodontitis patients from different urban socioeconomic groups. *Dent Res J (Isfahan)* 2020; 17: 147-151

Bitzer EM, Grobe TG, Neusser S, Schneider A, Dörning H, Schwartz FW. Barmer GEK-Report Krankenhaus, 2010: Schwerpunktthema: Trends in der Endoprothetik des Hüft- und Kniegelenks. St. Augustin: Asgard, 2010

Bleß H-H, Kip M. Weißbuch Gelenkersatz: Versorgungssituation bei endoprothetischen Hüft- und Knieoperationen in Deutschland. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 2017

Boisrenoult P. Cutibacterium acnes prosthetic joint infection: Diagnosis and treatment. Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research 2018; 104: 19-24

Bostanci N, Bao K, Greenwood D, Silbereisen A, Belibasakis GN. Periodontal disease: From the lenses of light microscopy to the specs of proteomics and next-generation sequencing. Adv Clin Chem 2019; 93: 263-290

Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Chiu V, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ. The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. Clin Orthop Relat Res 2010; 468: 45-51

Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. J Bone Joint Surg Am 2009; 91: 128-133

Caton JG, Armitage G, Berglundh T, Chapple ILC, Jepsen S, Kornman KS, Mealey BL, Papapanou PN, Sanz M, Tonetti MS. A new classification scheme for periodontal and peri-implant diseases and conditions - Introduction and key changes from the 1999 classification. J Clin Periodontol 2018; 45 Suppl 20: 1-8

Cholmakow-Bodechtel C. Fünfte Deutsche Mundgesundheitsstudie (DMS V). Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag DÄV, 2016

Claes L. AE-Manual der Endoprothetik: Hüfte und Hüftrevision. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012

Daly CG, Mitchell DH, Highfield JE, Grossberg DE, Stewart D. Bacteremia due to periodontal probing: a clinical and microbiological investigation. J Periodontol 2001; 72: 210-204

Deppe H, Ritschl LM, Vacha E, Rechl H, Wantia N, Wagenpfeil S, Sculean A. Periodontopathogenic bacteria in prosthetic joint infection: a retrospective analysis of 1,673 patients. *Quintessence Int* 2019; 50: 694-703

Detert J, Pischon N, Burmester GR, Buttgereit F. The association between rheumatoid arthritis and periodontal disease. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: 218

Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik, 2023: Handlungsempfehlung_AB_Prophylaxe_Update_Januar_2022.pdf. https://www.ae-germany.com/images/ae/oeffentlich/pdf-handlungsanweisungen/Handlungsempfehlung_AB_Prophylaxe_Update_Januar_2022.pdf

(zugegriffen 23. Juli 2023)

Deutsche Gesellschaft für Parodontologie e.V. (DG PARO), 2023: Die neue PAR-Richtlinie - Diagnose. <https://par-richtlinie.de/diagnose/> (zugegriffen 3. Oktober 2023)

Dinneen A, Guyot A, Clements J, Bradley N. Synovial fluid white cell and differential count in the diagnosis or exclusion of prosthetic joint infection. *Bone Joint J* 2013; 95-B: 554-557

Dr. Dr. Zahedi B, 2023: Markerkeime der Parodontose. <https://www.parodontitis.com/ursachen-und-entstehung-der-parodontose/parodontitis-markerkeime-aggressive-bakterien-komplexe.html> (zugegriffen 3. Oktober 2023)

Fröschen FS, Randau TM, Franz A, Molitor E, Hischebeth GTR. Microbiological Profiles of Patients with Periprosthetic Joint Infection of the Hip or Knee. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 1654

Gerritsen M, Khawar A, Scheper H, van der Wal R, Schoones J, de Boer M, Nelissen R, Pijls B. Modular component exchange and outcome of DAIR for hip and knee periprosthetic joint infection : a systematic review and meta-regression analysis. *Bone Jt Open* 2021; 2: 806-812

Gomez-Urena EO, Tande AJ, Osmon DR, Berbari EF. Diagnosis of Prosthetic Joint Infection: Cultures, Biomarker and Criteria. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31: 219-235

Gonçalves MLL, Sobral APT, Gallo JMAS, Gimenez T, Ferri EP, Ianello S, Motta PdB, Motta LJ, Horliana ACRT, Santos EM, Bussadori SK. Antimicrobial photodynamic therapy with erythrosine and blue light on dental biofilm bacteria: study protocol for randomised clinical trial. *BMJ Open* 2023; 13: e075084

Grimberg A, Lützner J, Melsheimer O, Morlock M, Steinbrück A. Jahresbericht 2022 Mit Sicherheit mehr Qualität. Berlin: EPRD Deutsche Endoprothesenregister, 2022

Hadjimichael AC, Foukas AF, Kaspiris A, Vasileiou D, Kamariotis S, Stylianakis A, Vasiliadis ES, Savvidou OD, Antonopoulos A. Sonication of revised hip and knee prostheses detects occult infections, improves clinical outcomes and prevents re - revisions. A case series study. *Infect Prev Pract* 2022; 4: 100232

Hajishengallis G. Periodontitis: from microbial immune subversion to systemic inflammation. *Nat Rev Immunol* 2015; 15: 30-44

Hantouly AT, Alzobi O, Toubasi AA, Zikria B, Al Dosari MAA, Ahmed G. Higher sensitivity and accuracy of synovial next-generation sequencing in comparison to culture in diagnosing periprosthetic joint infection: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2023; 31: 3672–3683

Harrasser N, Lenze U, Pohlig F. Die periprothetische Gelenkinfektion: Diagnostik und Therapie. OUP 2012; 1: 7-8

Heraeus Medical GmbH. Essentials In Diagnostics Of Periprosthetic Joint Infection (PJI). Wehrheim: Heraeus Medical GmbH, 2016

Hischebeth GTR, Randau TM, Buhr JK, Wimmer MD, Hoerauf A, Molitor, Bekeredjian-Ding I, Gravius S. Unyvero i60 implant and tissue infection (ITI) multiplex PCR system in diagnosing periprosthetic joint infection. *J Microbiol Methods* 2016; 121: 27-32

Izakovicova P, Borens O, Trampuz A. Periprosthetic joint infection: current concepts and outlook. *EFORT Open Reviews* 2019; 4: 482-494

Jepsen S, Stadlinger B, Terheyden H, Sanz M. Science transfer: oral health and general health – the links between periodontitis, atherosclerosis and diabetes. *Journal of Clinical Periodontology* 2015; 42: 1071-1073

Kansara T, Pernia M, Kim Y, Saeed M. Rare Occurrence of Prosthetic Knee Septic Arthritis Due to *Streptococcus viridans* in the Background of a Dental Procedure. *Cureus* 2019

Koob S, Gaertner FC, Jansen TR, Schmolders J, Gravius S, Strunk H, Wirtz DC, Essler M. Diagnosis of peri-prosthetic loosening of total hip and knee arthroplasty using 18F-Fluoride PET/CT. *Oncotarget* 2019; 10: 2203-2211

Krenn V, Morawietz L, Perino G, Kienapfel H, Ascherl R, Hassenpflug GJ, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Natu S, Boettner F, Zustin J, Kölbl B, Rüther W, Kretzer JP, Tiemann A, Trampuz A, Frommelt L, Tichilow R, Söder S, Müller S, Parvizi J, Illgner U, Gehrke T. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathology - Research and Practice* 2014; 210: 779-786

Kullar R, Chisari E, Snyder J, Cooper C, Parvizi J, Sniffen J. Next-Generation Sequencing Supports Targeted Antibiotic Treatment for Culture Negative Orthopedic Infections. *Clinical Infectious Diseases* 2023; 76: 359-364

Kunutsor SK, Whitehouse MR, Blom AW, Beswick AD. Patient-Related Risk Factors for Periprosthetic Joint Infection after Total Joint Arthroplasty: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One* 2016; 11: e0150866

Kurtz SM, Lau EC, Son M-S, Chang ET, Zimmerli W, Parvizi J. Are We Winning or Losing the Battle With Periprosthetic Joint Infection: Trends in Periprosthetic Joint Infection and Mortality Risk for the Medicare Population. *J Arthroplasty* 2018; 33: 3238-3245

Lagier J-C, Dubourg G, Million M, Cadoret F, Bilen M, Fenollar F, Levasseur A, Rolain J-M, Fournier P-E, Raoult D. Culturing the human microbiota and culturomics. *Nat Rev Microbiol* 2018; 16: 540-550

Leite FRM, Nascimento GG, Scheutz F, López R. Effect of Smoking on Periodontitis: A Systematic Review and Meta-regression. *American Journal of Preventive Medicine* 2018; 54: 831-841

McNally M, Sigmund I, Hotchen A, Sousa R. Making the diagnosis in prosthetic joint infection: a European view. *EFORT Open Rev* 2023; 8: 253-263

Micheelis W, Hoffmann T, Schiffner U, John MT, Kerschbaum T, Potthoff P, Reis U, Reiter F, Schroeder E, Reich E, Weitkamp J, Fedderwitz J. Vierte Deutsche Mundgesundheitsstudie - (DMS IV): neue Ergebnisse zu oralen Erkrankungsprävalenzen, Risikogruppen und zum zahnärztlichen Versorgungsgrad in Deutschland 2005. Köln: Deutscher Zahnärzte Verlag, 2006

Moreira AI, Mendes L, Pereira JA. Is there scientific evidence to support antibiotic prophylaxis in patients with periodontal disease as a means to decrease the risk of prosthetic joint infections? A systematic review. *International Orthopaedics (SICOT)* 2020; 44: 231-236

Müller H-P. Checklisten der Zahnmedizin: Parodontologie. 3., aktualisierte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2012

Nelson CL, McLaren AC, McLaren SG, Johnson JW, Smeltzer MS. Is Aseptic Loosening Truly Aseptic? *Clinical Orthopaedics and Related Research*® 2005; 437: 25

Nesse W, Abbas F, Ploeg I, Spijkervet F, Dijkstra P, Vissink A. Periodontal inflamed surface area: Quantifying inflammatory burden. *Journal of clinical periodontology* 2008; 35: 668-673

Noori N, Myerson C, Charlton T, Thordarson D. Is Antibiotic Prophylaxis Necessary Before Dental Procedures in Patients Post Total Ankle Arthroplasty? *Foot Ankle Int* 2019; 40: 237-241

Ottink KD, Strahm C, Muller-Kobold A, Sendi P, Wouthuyzen-Bakker M. Factors to Consider When Assessing the Diagnostic Accuracy of Synovial Leukocyte Count in Periprosthetic Joint Infection. *J Bone Jt Infect* 2019; 4: 167-173

Papapanou PN, Sanz M, Buduneli N, Dietrich T, Feres M, Fine DH, Flemmig T, Garcia R, Giannobile W, Graziani F, Greenwell H, Herrera D, Kao RT, Kerschull M, Kinane DF, Kirkwood KL, Kocher T, Kornman KS, Kumar PS, Loos BG, Machtei E, Meng H, Mombelli A, Needleman I, Offenbacher S, Seymour GJ, Teles R, Tonetti MS. Periodontitis: Consensus report of workgroup 2 of the 2017 World Workshop on the Classification of Periodontal and Peri-Implant Diseases and Conditions. *J Clin Periodontol* 2018; 45 Suppl 20: 162-170

Pathak JL, Yan Y, Zhang Q, Wang L, Ge L. The role of oral microbiome in respiratory health and diseases. *Respir Med* 2021; 185: 106475

John M. 2005: Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität (MLQ). <https://www.zm-online.de/archiv/2005/21/titel/mundgesundheitsbezogene-lebensqualitaet-mlq/> (zugegriffen 21. November 2022)

Rakow A, Perka C, Trampuz A, Renz N. Origin and characteristics of haematogenous periprosthetic joint infection. *Clinical Microbiology and Infection* 2019; 25: 845-850

Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, Reichert B, Kuberra D, Stoffel-Wagner B, Limmer A, Wirtz DC, Gravius S. Interleukin-6 in Serum and in Synovial Fluid Enhances the Differentiation between Periprosthetic Joint Infection and Aseptic Loosening. *PLoS One* 2014; 9: e89045

Ren X, Ling L, Qi L, Liu Z, Zhang W, Yang Z, Wang W, Tu C, Li Z. Patients' risk factors for periprosthetic joint infection in primary total hip arthroplasty: a meta-analysis of 40 studies. *BMC Musculoskelet Disord* 2021; 22: 776

Renard G, Laffosse J-M, Tibbo M, Lucena T, Cavaignac E, Rouvillain J-L, Chiron P, Severyns M, Reina N. Periprosthetic joint infection in aseptic total hip arthroplasty revision. *Int Orthop* 2020; 44: 735-741

Resende VAC, Neto AC, Nunes C, Andrade R, Espregueira-Mendes J, Lopes S. Higher age, female gender, osteoarthritis and blood transfusion protect against periprosthetic joint infection in total hip or knee arthroplasties: a systematic review and meta-analysis. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2021; 29: 8-43

Rodríguez Duque JC, Galindo Rubín P, González Humara B, Quesada Sanz AA, Busta Vallina MB, Fernández-Sampedro M. *Fusobacterium nucleatum* prosthetic hip infection: Case report and review of the literature of unusual anaerobic prosthetic joint infection. *Anaerobe* 2018; 54: 75-82

Rupp M, Kerschbaum M, Freigang V, Bärthel S, Baumann F, Trampuz A, Alt F. PJI-TNM als neues Klassifikationssystem für Endoprotheseninfektionen. *Orthopäde* 2021; 50: 198-206

Sanz M, Ceriello A, Buysschaert M, Chapple I, Demmer RT, Graziani F, Herrera D, Jepsen S, Lione L, Madianos P, Mathur M, Montanya E, Shapira L, Tonetti M, Vegh D. Scientific

evidence on the links between periodontal diseases and diabetes: Consensus report and guidelines of the joint workshop on periodontal diseases and diabetes by the International Diabetes Federation and the European Federation of Periodontology. *Journal of Clinical Periodontology* 2018; 45: 138-149

Sanz M, Marco del Castillo A, Jepsen S, Gonzalez-Juanatey JR, D’Aiuto F, Bouchard P, Chapple I, Dietrich T, Gotsman I, Graziani F, Herrera D, Loos B, Madianos P, Michel J-B, Perel P, Pieske B, Shapira L, Shechter M, Tonetti M, Vlachopoulos C, Wimmer G. Periodontitis and cardiovascular diseases: Consensus report. *J Clin Periodontol* 2020a; 47: 268-288

Sanz M, Herrera D, Kebschull M, Chapple I, Jepsen S, Beglundh T, Sculean A, Tonetti MS. Treatment of stage I-III periodontitis-The EFP S3 level clinical practice guideline. *J Clin Periodontol* 2020b; 47 Suppl 22: 4–60

Schierz O, Hirsch C, John MT, Reissmann D. Mundgesundheitsbezogene Lebensqualität - Maßstab Mensch in der Zahnmedizin. *Seniorenzahnmedizin* 2015; 3: 17–22

Schierz O, Ziebolz D, Schmalz G, Reissmann D. Bedeutung des Zahnerhalts und der Einfluss von Zahnverlust auf die mundgesundheits- bezogene Lebensqualität. *Die Quintessenz* 2019; 71: 8–17

Sedghizadeh PP, Mahabady S, Allen CM. Opportunistic Oral Infections. *Dent Clin North Am* 2017; 61: 389–400

Shah NB, Tande AJ, Patel R, Berbari EF. Anaerobic prosthetic joint infection. *Anaerobe* 2015; 36: 1–8

Slade GD, Spencer AJ. Development and evaluation of the Oral Health Impact Profile. *Community Dent Health* 1994; 11: 3–11

Sollecito TP, Abt E, Lockhart PB, Truelove E, Paumier TM, Tracy SL, Tampi M, Beltrán-Aguilar ED, Frantsve-Hawley J. The use of prophylactic antibiotics prior to dental procedures in patients with prosthetic joints. *The Journal of the American Dental Association* 2015; 146: 11-16.e8

Sousa R, Ribau A, Alfaro P, Burch M-A, Ploegmakers J, McNally M, Clauss M, Wouthuyzen-Bakker M, Soriano A. The European Bone and Joint Infection Society definition of periprosthetic joint infection is meaningful in clinical practice: a multicentric validation study with comparison with previous definitions. *Acta Orthop* 2023; 94: 8–18

Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clin Microbiol Rev* 2014; 27: 302-345

Témoin S, Chakaki A, Askari A, El-Halaby A, Fitzgerald S, Marcus RE, Han YW, Bissada NF. Identification of Oral Bacterial DNA in Synovial Fluid of Patients With Arthritis With Native and Failed Prosthetic Joints. *JCR: Journal of Clinical Rheumatology* 2012; 18: 117-121

Teughels W, Feres M, Oud V, Martín C, Matesanz P, Herrera D. Adjunctive effect of systemic antimicrobials in periodontitis therapy: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* 2020; 47: 257-281

Thornhill MH, Crum A, Rex S, Stone T, Campbell R, Bradburn M, Fibisan V, Lockhart PB, Springer B, Baddour LM, Nicholl J. Analysis of Prosthetic Joint Infections Following Invasive Dental Procedures in England. *JAMA Netw Open* 2022; 5: e2142987

Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. *J Bone Joint Surg Am* 1996; 78: 512-523

Veerman K, Raessens J, Telgt D, Smulders K, Goosen JHM. Debridement, antibiotics, and implant retention after revision arthroplasty : antibiotic mismatch, timing, and repeated DAIR associated with poor outcome. *Bone Joint J* 2022; 104-B: 464-471

Verma D, Garg PK, Dubey AK. Insights into the human oral microbiome. *Arch Microbiol* 2018; 200: 525-540

Voorhis A, Miranda-Sanchez F, Dewhirst FE, Mark Welch J, Kauffman K, Viala S, Yost S, Chen T, Wade WG. 2023: eHOMD: expanded Human Oral Microbiome Database V3.1. <https://www.homd.org/> (zugegriffen 3. April 2023)

Walocha D, Bogdan P, Gordon AM, Magruder ML, Conway CA, Razi AE, Choueka J. Risk factors for the development of a peri-prosthetic joint infection up to 2 Years following primary reverse shoulder arthroplasty. *Journal of Orthopaedics* 2023; 35: 69–73

Wang C, Huang Z, Li W, Fang X, Zhang W. Can metagenomic next-generation sequencing identify the pathogens responsible for culture-negative prosthetic joint infection? *BMC Infect Dis* 2020; 20: 253

Wirtz DC. *AE-Manual der Endoprothetik: Knie*, 1. Aufl. Berlin, Heidelberg, Dordrecht: Springer, 2011

Yamashita Y, Takeshita T. The oral microbiome and human health. *J Oral Sci* 2017; 59: 201-206

Young H, Hirsh J, Hammerberg EM, Price CS. Dental Disease and Periprosthetic Joint Infection. *JBJS* 2014; 96: 162-168

Zhang Z, Liu D, Liu S, Zhang S, Pan Y. The Role of *Porphyromonas gingivalis* Outer Membrane Vesicles in Periodontal Disease and Related Systemic Diseases. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology* 2020; 10: 585917

Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *N Engl J Med* 2004; 351: 1645-1654

Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95: 2177-2184

9. Danksagung

Meinen herzlichen Dank möchte ich an dieser Stelle meinem Doktorvater PD. Dr. med. Thomas Randau zukommen lassen, der mir stets als großartiger Ansprechpartner mit seiner unerschöpflichen fachlichen Expertise, Erfahrung im wissenschaftlichen Arbeiten, aber auch persönlichem Rat zur Seite stand. Die strukturierte Zusammenarbeit und die unentbehrlichen Diskussionen, die trotz seines extrem stressigen Klinikalltags immer möglich waren, lassen mich diese Zeit in sehr guter Erinnerung behalten.

Darüber hinaus gilt mein besonderer Dank PD Hischebeth, der diese Arbeit durch die mikrobiologische Untersuchung der in großer Zahl an ihn zukommen gelassenen Proben maßgeblich unterstützt hat.

Mein ganz besonderer Dank geht auch an meine Familie, die mich stets mit einem offenen Ohr, Worten der Motivation und dem größtmöglichen Maß Unterstützung durch diese Zeit begleitet haben.

Ich danke zudem der Firma ParoStatus.de und der MiP Pharma Holding GmbH, die uns großzügig durch das Bereitstellen Ihrer Produkte unterstützt haben.

Zudem danke ich Anne Klausling, ohne die der Kontakt zu PD Dr. med. Thomas Randau sicher nicht zustande gekommen wäre, für die Bekanntmachung.