

**Diagnostik der Osteitis
und
Erarbeitung eines Osteitis-Scores**

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

Fabio Schmitt

aus München

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Frank Schildberg
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. med. Maximilian Wintergerst

Tag der Mündlichen Prüfung: 20.03.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie der Universität zu Bonn

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	5
1.	Einleitung	7
1.1	Grundlagen und Definition der Osteitis	7
1.2	Epidemiologie	7
1.3	Pathophysiologie	8
1.4	Formen der Osteitis	10
1.4.1	Endogene Osteitis/Osteomyelitis	10
1.4.2	Exogene Osteitis	12
1.5	Erregerspektrum	16
1.6	Risikofaktoren	18
1.7	Klassifikationen	20
1.7.1	Klassifikation der Weichteilverletzung	20
1.7.2	Klassifikation der Osteitis	21
1.8	Diagnostik	22
1.8.1	Klinische Diagnostik	23
1.8.2	Laborchemische Diagnostik	23
1.8.3	Bildgebende Diagnostik	25
1.8.4	Mikrobiologie	30
1.8.5	Histopathologie	32
1.9	Einführung in die Fragestellung	34
2.	Material und Methoden	36
2.1	Studiendesign und Teilnahmebereitschaft	36
2.2	Patient:innenkollektiv	36
2.3	Studienablauf	37
2.3.1	Blutuntersuchung	38
2.3.2	Magnetresonanztomographie	38
2.3.3	Mikrobiologie	39
2.3.4	Histologie	40
2.4	Gruppeneinteilung	40

2.5	Osteitis-Score	41
2.6	Statistische Auswertung	42
2.7	Eigenanteil	42
3.	Ergebnisse	43
3.1	Demographische Werte	43
3.2	Magnetresonanztomographie	49
3.3	Mikrobiologie	59
3.3.1	Osteitisgruppe	59
3.3.2	Kontrollgruppe	60
3.4	Histologie	62
3.5	Laborchemische Werte	66
3.5.1	CRP	66
3.5.2	Leukozytenzahl	67
3.6	Entwicklung eines Osteitis-Scores	68
4.	Diskussion	73
5.	Zusammenfassung	82
6.	Abbildungsverzeichnis	84
7.	Tabellenverzeichnis	85
8.	Literaturverzeichnis	86
9.	Danksagung	96

Abkürzungsverzeichnis

OM	Osteitis
DFS	Diabetisches Fußsyndrom
TNF- α	Tumornekrosefaktor-Alfa
IL-1 β	Interleukin-1 Beta
PMN	Polymorphonukleäre Leukozyten
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
HIV	Human Immunodeficiency Virus
MRSA	Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus
MRSE	Methicillin-resistenter Staphylococcus epidermidis
MSSA	Methicillin-sensitiver Staphylococcus aureus
CVI	Chronische venöse Insuffizienz
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
w	Wichtung
FS-W	Fettsupprimierte Wichtung
STIR	Short-Tau-Inversion-Recovery
SE-W	Spin-Echo Wichtung
PDw	Protonendichte Wichtung
MARS	Metall Artefakt Reduzierte Sequenz
PTT	Partielle Thromboplastinzeit
INR	International Normalized Ratio

GFR	Glomeruläre Filtrationsrate
CRP	C-reaktives Protein
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CRMO	Chronisch rekurrende multifokale Osteomyelitis
CT	Computertomographie
MRT	Magnetresonanztomographie
PET	Positronen-Emissions-Tomographie
¹⁸ F-FDG	Fluor-18-Fluorodeoxyglukose
HMPAO	Hexamethylpropylenaminoxim
EDTA	Ethylendiamintetraazetat
PAS	Periodic-Acid-Schiff
NET	Neutrophil-Extracellular-Traps
HOES	Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score
ODS	Osteomyelitis Diagnosis Score
USA	United States of America
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften

1. Einleitung

1.1 Grundlagen und Definition der Osteitis

Muskuloskeletale Krankheiten gehören zu den häufigsten Krankheiten des Menschen (Brooks, 2006; Thakolkaran und Shetty, 2019; Lewis et al., 2019). Hierzu gehören auch Infektionen des Bewegungsapparates und des Knochens. Die Infektion des Knochens wird als Osteitis bezeichnet. Die isolierte Infektion des Knochenmarks wird Osteomyelitis genannt. Während im deutschsprachigen Raum zwischen diesen zwei Entitäten unterschieden wird, wobei überwiegend der Begriff der Osteitis verwendet wird, da alleinige Infektionen des Knochenmarks sehr selten sind (Schneider et al., 1996), existiert im Angloamerikanischen nur der Begriff „osteomyelitis“, der synonym für beides verwendet wird. Die Osteitis ist eine Infektion des Knochens, die durch infektiöse Mikroorganismen verursacht wird. Diese können sich im Rahmen einer hämatogenen Streuung von einem entfernten Infektionsherd absiedeln und am Knochen ansiedeln oder per continuitatem nach offenen Frakturen, Operationen, Ulcerationen oder Dekubitus den Knochen befallen und dort eine Infektion auslösen. Die Osteitis kann sowohl akut als auch chronisch verlaufen, wobei jede akute Form in eine chronische Form übergehen kann und jede chronische Osteitis jederzeit in eine akut-auf-chronische Osteitis aufflammen kann.

1.2 Epidemiologie

Insgesamt ist die Osteitis eine seltene Erkrankung. Für Deutschland wurde die Inzidenz 2018 mit 16,7/100.000 Einwohner angegeben (Walter et al., 2021). Trotz medizinischer Fortschritte, die immer häufiger eine Therapie der Osteitis erlauben, ist die Inzidenz über die vergangenen Jahrzehnte gestiegen. Walter et al. (2021) konnten allein für Deutschland zwischen 2008 und 2018 eine Zunahme um 10,44 % von 15,5 auf 16,7 pro 100.000 Einwohner belegen. Ähnlich konnte in einer Studie für die USA ein Anstieg von 11,4 Fälle pro 100.000 Einwohner in der Dekade 1969 bis 1979 auf 24,4 pro 100.000 Einwohner in der Dekade 2000 bis 2009 festgestellt werden (Kremers et al., 2015). Männer zeigten sich in beiden Studien öfter betroffen als Frauen mit einer Prävalenz von

58-63,4 % (Kremers et al., 2015; Walter et al., 2021). Ebenso zeigt sich eine Häufung der Osteitis im Alter. Über 51 % aller Fälle haben ein Alter ≥ 60 Jahre (Kremers et al., 2015; Walter et al., 2021). Am häufigsten betroffen ist die untere Extremität mit 63-73,8 % aller Fälle (Kremer et al., 2015; Walter et al., 2021). Die chronische Osteitis ist die häufigste Form und betrug 2018 in Deutschland 47,6 %, gefolgt von der akuten Osteitis mit 33,2 % (Walter et al., 2021).

1.3 Pathophysiologie

Ein gesunder Knochen hat eine hohe Integrität und Resistenz gegenüber Mikroorganismen. Waldvogel et al. (1970) belegten schon vor 50 Jahren, dass eine hohe Anzahl an Bakterien notwendig ist, um den Knochen zu besiedeln. Meistens muss ein Vorschaden wie zum Beispiel ein Hämatom oder eine Nekrose im Knochen bestehen, die durch eine Operation oder ein Trauma verursacht werden können, um die Besiedelung zu ermöglichen. Gelingt es Erregern den Knochen zu erreichen, bilden diese verschiedene Überlebensstrategien – auf Seiten der Erreger, um nicht vom Immunsystem abgewehrt zu werden und auf Seiten des Knochens, um nicht vom Erreger befallen zu werden. Zu diesen Mechanismen zählen bei den Bakterien unter anderem die Expression von Adhäsionsmolekülen auf der Oberfläche, um besser an Extrazellulärmatrix und Proteinen im Wirt zu binden und die Bildung von Toxinen, für eine bessere Invasion und Penetration von Wirtszellen. Des Weiteren zählen dazu die Bildung von Biofilmen, um in diesen kolonieartig mit veränderten Phänotypen zu überleben und dem Immunsystem sowie Chemotherapeutika zu entgehen. Dazu zählt auch die Fähigkeit einer intrazellulären Aufnahme, um innerhalb der Wirtszellen zu überleben sowie die Bildung von abszessartigen Kolonien, in denen die Bakterien sich abgekapselt vermehren und dem Immunsystem entgehen können (Hofstee et al., 2020; Lew und Waldvogel; 2004). Auf Seiten des Wirts initiiert die bakterielle Präsenz in der akuten Phase der Osteitis eine Serie an proinflammatorischen Kaskaden mit Ausschüttung von proinflammatorischen Zytokinen, u.a. Tumornekrosefaktor (TNF)- α und Interleukin (IL)-1 β , und neutrophilen extrazellulären Fallen durch die in dieser Phase prädominierenden polymorphkernigen Zellen (PMN), um die Bakterienabtötung zu erleichtern (Hofstee et al., 2020).

Makrophagen, welche in der chronischen Phase führend in der Immunantwort sind, fördern die profibrotische Umgebungen und Wundheilung, welches ein dominierender Faktor bei der Abszessbildung in der chronischen Osteitis ist (Hofstee et al., 2020, Li et al., 2021). Darüber hinaus wird das adaptive Immunsystem mit T- und B-Zellen durch die Bakterien aktiviert. Im Knochen selbst führt die Erregerpräsenz zur Aktivierung der Osteoblasten und Osteoklasten, welche den abgestorbenen Knochen abbauen und neuen Knochen versuchen zu bilden. Befallene Osteozyten fördern ebenso die oben genannten proinflammatorischen Kaskaden und sind essenziell zur Rekrutierung von T-Lymphozyten (Hofstee et al., 2020).

Scheitert die Therapie oder kann der Erreger nicht vollständig eliminiert werden, kommt es in Abhängigkeit von den Bakterieneigenschaften zur Abkapselung und Bildung von subperiostalen und intramedullären Abszessen sowie Knochenumbau und -neubildung. Bei weiterem Fortschreiten und Chronifizierung der Osteitis kann es hierdurch zu einer hypertrophen Periostreaktion, auch periostales Stripping genannt, sowie dem Absterben von Knochenabschnitten mit Bildung von Knochensequestern, Knochenfragmentierung und Eröffnung nach außen (Sinus) kommen. Ein ausgedehntes periostales Stripping, medulläre Ischämien mit intravaskulären Thrombosen sowie die prädominierenden Makrophagen tragen zum Knochentod bei (McNally und Nagarajah, 2010). Der umgebene Knochen kann eine Knochenbildung innerhalb der Medulla oder unter dem angehobenen Periost hervorrufen und ein Involucrum (eine Knochenneubildung um abgelösten Knochen) erzeugen. Weitere Zeichen einer Chronifizierung sind die Bildung von Öffnungen der Kortikalis, auch genannt Kloaken, über welche es zu einem erneuten Erregerein- oder -austritt kommen kann mit der folgenden Reaktivierung der Osteitis (Calhoun et al., 2009).

Der Übergang einer akuten in eine chronische Osteitis und die akut-auf-chronische Form ist fließend, sodass eine zeitliche Unterteilung schwer vorgenommen werden kann. Eines der Hauptkriterien der chronischen Osteitis ist das Vorhandensein von totem Knochen und Sequestern.

1.4 Formen der Osteitis

1.4.1 Endogene Osteitis/Osteomyelitis

Säuglingsosteomyelitis und juvenile hämatogene Osteomyelitis

Die klassische Form der akuten hämatogenen Osteomyelitiden ist beim immunkompetenten Erwachsenen sehr selten, sodass es sich hierbei hauptsächlich um ein pädiatrisches Krankheitsbild handelt. Gelingt es einem Erreger durch die Blutbahn den Knochen zu erreichen, befällt dieser typischerweise die Metaphyse, welche aufgrund des Wachstums reichlich durchblutet ist. Bei Kindern (<18 Monate) und Neugeborenen sind Epiphyse und Metaphyse noch durch transphysäre Gefäße verbunden, welche eine Ausbreitung der Infektion von der Metaphyse auf die Epiphyse und angrenzende Gelenke ermöglicht (Thakolkaran und Shetty, 2019). Diese Gefäße bilden sich in der Regel ab dem 18. Lebensmonat zurück (Thakolkaran und Shetty, 2019). Die Ausbreitung der Infektion verursacht eine lokale Ischämie des Knochens durch mikrovaskuläre Thrombosen, welche unter anderem zum Absterben des Gewebes und zu ossären Nekrosen führen. Üblicherweise zeigt sich in der akuten Phase dieser endogenen Osteomyelitis nur der Knochen betroffen. Aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologie und Anatomie im Kindes- und Jugendalter im Vergleich zu Erwachsenen, wird im deutschsprachigen Raum diese Osteomyelitisform von der Osteitis im Erwachsenenalter abgegrenzt.

Brodie-Abszess

Brodie-Abszesse sind eine subakute bis chronische Form der hämatogenen Osteomyelitis. Es handelt sich meistens um langwierige Prozesse, bei denen die Erreger eine niedrige Virulenz und der Wirt eine gute Abwehrlage haben (Silva et al., 2020). Dies führt dazu, dass sich neuer Knochen um das infizierte Gewebe bildet, welches als Involucrum bezeichnet wird und so die Bildung eines Sinus verhindert und der Abszess abgekapselt wird. Durch die Unterbrechung der periostalen Durchblutung zu diesem abgekapselten Prozess kommt es zur Nekrose dieses Gewebes mit Bildung eines pathognomonischen Sequesters (Van der Naald et al., 2019).

Vertebrale Osteomyelitis

Vertebrale Osteomyelitiden entstehen hauptsächlich durch eine hämatogene Ausbreitung und Absiedelung von Bakterien an den Wirbelkörpern (Nickerson und Sinha; 2016). Wirbelsäuleneingriffe oder Infiltrationen können aber ebenfalls ein Inokulationsweg sein. Es handelt sich um die häufigste hämatogene Osteitis/Osteomyelitis beim Erwachsenen. Die Segmentarterien verzweigen sich vor Eintritt in den Wirbelkörper zu einem Gefäßgeflecht mit den Arterien der Nachbarsegmente, um auch das benachbarte Segment sowie die Bandscheibe zu durchbluten. Dadurch können mehrere Wirbelkörper gleichzeitig betroffen sein (Graeber und Cevaca, 2022; Fritz und McDonald, 2008). Sobald die Erreger Zugang zum Wirbelkörper haben, kann sich die Infektion auf das benachbarte paraspinale Gewebe insbesondere über den Batson-Venenplexus oder per continuitatem ausbreiten (Harrasser et al., 2016; Márquez, 2016). Kommt es neben der Infektion des Wirbelkörpers (Spondylitis) auch zur Affektion des Diskus vertebralis, wird dies als Spondylodiszitis bezeichnet. Im Gegensatz zu Erwachsenen kann es bei Kindern zu einer alleinigen Infektion des Diskus vertebralis über eine hämatogene Streuung kommen, da die Bandscheiben bei Kindern noch eine eigene Durchblutung haben (Harrasser et al., 2016; Márquez, 2016). Durch die Rückbildung dieser Gefäße tritt die Infektion der Bandscheibe (Diszitis) bei Erwachsenen nur per continuitatem nach einer Operation oder Infiltration auf und ist bei der hämatogenen Variante immer mit einer Spondylitis vergesellschaftet (Harrasser et al., 2016; Márquez, 2016).

Tuberkulöse Osteitis

Die Knochentuberkulose, tuberkulöse Osteitis, ist ein hämatogen bedingtes Krankheitsbild, welches in der bakteriären Phase der primären Infektion entsteht. Knochen- und Gelenktuberkulosen stellen etwa 2,2–4,7 % aller Tuberkulosefälle in Europa und den USA dar. Zudem machen sie ungefähr 10–15 % der extrapulmonalen Tuberkulosefälle aus (Pirgrau und Rodríguez, 2013). Kang et al. (2020) belegten in ihrer Multicenter-Studie in China, dass die Knochenmanifestation der Tuberkulose mit einer Prävalenz von 46,38 % an thorakalen Wirbelkörpern am häufigsten ist. Dies wird von

Becken, Knie, Hüfte und lumbalen Wirbelkörpern gefolgt, die Prävalenzen von jeweils 42,79 %, 40,50 %, 36,45 % und 35,83 % zeigten (Kang et al., 2020). Selten entsteht die Tuberkulose an der Wirbelsäule als Kontaktosteitis durch einen benachbarten betroffenen Lymphknoten. Bei der chronischen Form der tuberkulösen Spondylodiszitis kann es zu einer ventralen Keilfraktur einer oder mehrerer Wirbelkörper mit Bildung eines Spitzbuckels oder Gibbus kommen. Eine dadurch verursachte Verletzung des Rückenmarks mit Lähmung wird Pott-Paralyse genannt (Radcliffe, 2015).

Nichtbakterielle Osteomyelitis

Die nichtbakterielle Osteomyelitis ist eine aseptische Entzündung des Knochens, die nicht durch einen Erreger verursacht wird. Die häufigste Form ist die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO), die überwiegend bei Kindern und Jugendlichen auftritt. Die Ätiologie ist weiterhin unbekannt, es werden jedoch eine autoimmune Genese und genetische Prädisposition diskutiert (Jansson et al., 2002; Jansson et al., 2007). Der Vollständigkeit halber wird die nichtbakterielle als Sonderform der Osteitis aufgeführt. Aufgrund der fehlenden infektiösen Genese wird jedoch auf diese Form nicht weiter eingegangen.

1.4.2 Exogene Osteitis

Offene Verletzungen, chirurgische Eingriffe oder metabolische Syndrome mit Mikrotraumen und Zerstörung der kutanen Schutzbarriere ermöglichen es Erregern über eine exogene Kontamination in einen Bereich zu gelangen, in welchem Hämatome, Nekrosen des Weichteil- und Knochengewebes sowie eine geringere Perfusion ein ideales Areal zur Kolonisierung darstellen. Die dadurch entstehende exogene Osteitis zählt zur häufigsten Osteitis des Erwachsenen (Kälicke et al., 2004; Mc Nally und Nagarajah, 2010; Lew und Waldvogel 2004). Wirtsspezifische Faktoren wie Gefäßerkrankungen, Immunsuppression, eine geminderte Knochendichte oder Hautverletzungen können eine exogene Osteitis begünstigen (Calhoun et al, 2009; Mc Nally und Nagarajah, 2010).

Posttraumatische Osteitis

Offene Frakturen zählen zu den häufigsten Ursachen einer Infektion des Knochens. Genaue Zahlen über die Gesamtinzidenz für posttraumatische Osteitiden sind nicht verfügbar. Für Tibiaschaftfrakturen, die in 15 % offen sind und somit die häufigsten offenen Frakturen langer Röhrenknochen sind (44,4 %), konnte jedoch stellvertretend eine Rate an posttraumatischen tiefen Infektionen von 1,8 % bei geschlossenen Frakturen ermittelt werden mit einem Anstieg auf bis zu 10,2-22 % bei offenen Frakturen (Papakostidis et al., 2011). Die direkte Kontamination und der primäre Weichteilschaden führen zu einer „host defense response“, welche durch Blutverlust, Sauerstoffmangel, Hyperkapnie, Steigung des Kompartimentdrucks sowie freigesetzte Stoffwechselprodukte und Mediatoren, wie TNF- α , IL-1 β getriggert wird (Hofstee et al., 2020; Kälicke et al., 2004). Als Folge und in Abhängigkeit der Verletzungsschwere kann es zu einer generalisierten Entzündungsreaktion des Organismus (Systemic Inflammatory Response Syndrome, SIRS) oder sogar zur Sepsis durch eine Überschreitung der zuerst adäquaten Aktivierung der unspezifischen Immunabwehr, des leukozytären Systems und des Zytokinkomplexes kommen (Grozniak et al., 2019; Hofstee et al., 2020; Kälicke et al., 2004). Verschiedene Klassifikationen, wie z.B. die Einteilung des Weichteilschadens bei offenen Frakturen nach Anderson und Gustilo oder Tscherne und Oestern dienen als Hinweis des Grades der Verletzungsschwere und Kontamination sowie zur Planung der Therapie (Gustilo und Anderson, 1976; Tscherne und Oestern, 1982). Offene Frakturen sollten folglich schnellstmöglich operativ versorgt werden, um durch eine Säuberung und Stabilisierung das Risiko einer Osteitis zu vermeiden. Neben den exogenen Faktoren wie Erregerlast und Grad der Verletzungsschwere sollte ebenso eine „Chronifizierung des Traumas“ vermieden werden. Instabile Frakturen, bei denen eine Bewegung und ein Reiben der Knochenfragmente aneinander möglich ist, triggern lokale und systemische Verletzungsreaktionen, wodurch die Instabilität im Frakturbereich eine der wichtigsten infektionsfördernden Faktoren darstellt (Bezstarosti et al., 2019; Foster et al., 2021). Aber auch die chirurgische Frakturversorgung und die Operation selbst erzeugen ein zusätzliches Gewebetrauma mit Risiko der Aktivierung der „host defense response“ und Entwicklung einer Osteitis, sodass stets individuell in Abhängigkeit des

Verletzungsmusters, -grades und der patientenindividuellen Faktoren die Art und der Zeitpunkt der Versorgung festgelegt werden muss.

Implantat-assoziierte Osteitis

Implantat-assoziierte Infektionen müssen stets von Wundinfekten abgegrenzt werden, auch wenn eine Wundinfektion das Risiko birgt sich im Verlauf zu einer Implantatinfektion zu entwickeln. Während eine Wundinfektion die oberflächlichen Gewebeschichten betrifft, ist eine Implantatinfektion in tiefer gelegenem Gewebe lokalisiert. Als Unterscheidungsmerkmal dienen die Muskellogen und -faszien. Wundinfekte liegen oberhalb der Muskelfaszien im Bereich der Kutis und Subkutis. Wird die Muskelfaszie penetriert oder liegt die Infektion unterhalb der Faszie, handelt es sich um eine tiefe Infektion (Horn et al, 1992). Ein Implantat-assoziiertes Infekt ist eine tiefe Infektion bei zusätzlich einliegendem Implantat/Fremdmaterial. Kommt es zum Befall des Knochens handelt es sich um eine Implantat-assoziierte Osteitis. Eine Wundinfektion tritt in der Regel zeitnah zu einer Operation auf, während eine Implantat-assoziierte Infektion auch noch Jahre danach auftreten kann.

Nach der Osteosynthese oder Implantation einer Prothese mit möglicher bakterieller Kontamination beginnt das „race for the surface“ zwischen Gewebe- und Osteointegration des Implantates und einer bakteriellen Besiedelung mit Biofilmbildung auf der Implantatoberfläche, was die Integration des Implantates verhindert (Hofstee et al., 2020). Implantate sind nicht perfundiertes Gewebe, deren Oberflächen zum Teil immunsuppressiv auf ortsständige Abwehrzellen wirken und als „immuno-incompetent fibroinflammatory zone“ bezeichnet werden (Calhoun et al, 2009; Garcia del Pozo et al, 2018). Das lokal eingebrachte Fremdmaterial birgt folglich neben dem Gewebetrauma durch die Verletzung, die Operation und die potenzielle Kontamination ein zusätzliches Risiko für eine Infektion und Osteitis.

Diabetisches Fußsyndrom, Ulcus cruris, Dekubitus

Eine Sonderform der exogenen Osteitis stellt das diabetische Fußsyndrom dar (DFS). Mit oder ohne spontanen Einbruch der Fußskeletts durch spontane Frakturen (Charcot-Fuß) bieten die diabetische Neuropathie und die diabetische periphere arterielle Verschlusskrankheit eine Grundlage zum Erregereintritt und zur Erregerproliferation (Harrasser et al., 2016). Durch die krankheitsbedingte Neuropathie kommt es zu einer Sensibilitätsstörung im Fuß mit folgender Gelenkfehlbelastung und Bildung einer Arthropathie. Auf der Gegenseite führt die Diabetes-bedingte Makro- und Mikroangiopathie zu Perfusionsstörungen und damit Förderung der Arthropathie und Störung der Gewebeintegrität und -belastbarkeit mit dem erhöhten Risiko für Wundheilungsstörungen und Gewebeuntergang selbst nach Mikrotraumen. Kommt es zur Unterbrechung der Hautbarriere mit Bildung eines Ulkus können Erreger in das tiefere Gewebe eindringen und schließlich auch den Knochen befallen. Von der Osteitis abzugrenzen, ist das isolierte Ödem beim Charcot-Fuß bedingt durch die Überlastung und Frakturen. Das DFS stellt mit 40-60 % die häufigste Ursache aller nicht traumatischen Amputationen der unteren Extremität dar (Murphy-Lavoie et al., 2022).

Weitere exogene Osteitiden können in Zuge von Dekubitus auftreten, überwiegend am Sakrum (37,3 %) und den Fersen (29,5 %) (Li et al., 2020). Durch übermäßigen Druck auf die Haut und Weichteile und der damit einhergehenden Durchblutungsstörung und Minderversorgung kombiniert mit Scherkräften kommt es zur Schädigung der Haut und der darunter liegenden Gewebeschichten, sodass Wunden entstehen, über die Bakterien in den Körper eintreten können. Reichen die Druckgeschwüre bis an den Knochen (Dekubitus Grad IV), kann auch dieser nekrotisch werden und eine Osteitis entstehen. Dekubitus sind in 12,8 % aller hospitalisierten Patient:innen vorhanden, wobei schwere Dekubitus, die mit einem Risiko für Osteitiden einhergehen, einen Anteil von 25,1 % aufweisen (Dekubitus Grad III: 12,8 %, Dekubitus Grad IV: 9,9 %, tiefe Gewebeschädigung ohne Dekubitusgrad: 2,4 %) (Li et al., 2020).

Auch durch ein tiefes Ulcus cruris, bedingt durch einen Diabetes mellitus, eine periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK) oder eine chronisch venöse Insuffizienz (CVI) und

der damit einhergehenden Durchblutungsstörung kann eine Osteitis bedingt werden, wenn durch die auftretende Wunde Bakterien in die Tiefe gelangen oder das Ulcus bis auf den Knochen reicht.

1.5 Erregerspektrum

Osteitiden werden durch infektiöse Erreger verursacht. Obwohl Osteitiden auch durch Pilze wie *Candida*, *Aspergillus* oder *Blastomyces* verursacht werden können, sind Bakterien die häufigsten Erreger beim Erwachsenen (Urish und Cassat, 2020).

Staphylococcus aureus ist hierbei der häufigste Erreger exogener und hämatogener Osteitiden mit einer Inzidenz von 45-48 % aller Fälle, gefolgt von *Staphylococcus epidermidis* (17 %), Streptokokken (16 %) und Pseudomonaden (7 %) (Kremers et al., 2015; Lew und Waldvogel, 2004; Mc Nally und Nagarajah, 2010). Weitere häufige Erreger sind Gram-negative Enterobakterien wie *Escherichia coli* und *Proteus mirabilis*. (Mc Nally und Nagarajah, 2010). Lew und Waldvogel (2004) beschrieben Koagulase-negative Staphylokokken (*Staphylococcus epidermidis* und *haemolyticus*) und *Staphylococcus aureus* als häufigste Erreger bei Implantat-assoziierten Osteitiden. Beim DFS kommen neben Streptokokken und Enterokokken auch Anaerobier hinzu (Lew und Waldvogel, 2004). Bei einfachen offenen Frakturen überwiegen monomikrobielle Infektionen durch Erreger der Hautflora, vor allem *Staphylococcus aureus* und Koagulase-negative Staphylokokken (Otchwemah et al., 2015). Dahingegen treten polymikrobielle Infektionen mit zusätzlich gramnegativen Bakterien (z.B. *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter cloacae* und *Escherichia coli*) und weiteren grampositiven Bakterien (z.B. *Bacillus* und *Enterococcus spp.*) bei schwergradig offenen Verletzung (Gustilo-Anderson Typ 2-3) gehäuft auf (Urish und Cassat, 2020).

Akute Osteitiden mit rasch progredienten Verläufen sind meist durch *Staphylococcus aureus* verursacht (Lew und Waldvogel, 2004). Dahingegen sind bei chronischen Infekten oft niedrig virulente Erreger wie *Staphylococcus epidermidis*, *Pseudomonas aeruginosa*,

Serratia marcescens und *Escherichia coli* vorherrschend (Carey et al., 2002; Hatzenbuehler und Pulling, 2011).

Zudem ist in den vergangenen Jahren eine Zunahme an Osteitis durch multiresistente Erreger wie dem Methicillin-resistenten *Staphylococcus aureus* (MRSA) und Methicillin-resistenten *Staphylococcus epidermidis* (MRSE) zu verzeichnen, die in Abhängigkeit von der Lokalisation in bis zu 14 % der Fälle vorkommen können (Bhavan et al., 2010; Radcliffe, 2015.).

Die Tabelle 1, übersetzt und modifiziert nach Lew und Waldvogel (2004), listet die häufigsten Erreger in Abhängigkeit der Unfallursache und des Kollektivs auf.

Tab. 1: Häufigste Osteitiserreger in Abhängigkeit vom Unfall und Kollektiv (übersetzt und modifiziert nach Lew und Waldvogel, 2004)

Art der Infektion	Erreger
Implantat-assoziiert	Koagulase-negative <i>Staphylococci</i> , <i>Propionibacterium species</i>
Nosokomial	<i>Enterobacteriaceae spp.</i> , <i>Pseudomona aeruginosa</i>
DFS, Dekubitus, Ulcus.	<i>Streptococci</i> , anaerobische Erreger
HIV/ Immunsuppression	<i>Bartonella henselae</i> , <i>Aspergillus species</i> , <i>Mycobacterium lavium-intracellulare</i> , <i>Candida albicans</i>
Menschen- oder Tierbiss	<i>Pasteurella multocida</i> , <i>Eikenella corrodens</i>
Tuberkulose	<i>Myobacterium tuberculosis</i>
Berufspezifisch	<i>Erysipelothrix rhusiopathie</i> : Fischerei, Metzgerei <i>Vibrio vulnificus</i> , <i>Aeromonas hydrophilica</i> , <i>Plesimonas shigelloides</i> : Wasser <i>Clostridien</i> : Erdreich (u.a. Motorrad- oder Rasenmäherunfällen)

DFS: Diabetisches Fußsyndrom, HIV: Human Immunodeficiency Virus. (Lew und Waldvogel, 2004)

1.6. Risikofaktoren

Osteitis-assoziierte Risikofaktoren werden in patientenabhängige und patientenunabhängige Risikofaktoren eingeteilt. Zu patientenunabhängigen Risikofaktoren zählen traumaassoziierte Faktoren wie die Verletzung und Verletzungsschwere (Art und Lokalisation der Verletzung, offene/geschlossenen Fraktur, Grad der Weichteilschädigung nach Gustilo-Anderson oder Tscherne und Oestern, Kontamination der Wunde) und Begleitverletzungen, operationsassoziierte Faktoren wie Art und Zeitpunkt der operativen Versorgung, Anzahl der notwendigen Operationen Operationsdauer und Antibiotikagaben und erregerassoziierte Faktoren wie die Art des Erregers, Vorliegen einer mono- versus polymikrobiellen Infektion, der Virulenz und Antibiotikaresistenz (Jorge et al., 2018).

Bei den patientenabhängigen Faktoren spielt der Allgemeinzustand der Patient:innen eine wichtige Rolle. An der Universität Texas wurden die Patient:innen diesbezüglich bereits 1981 in 3 Gruppen unterteilt: A = gesunde Patient:innen mit physiologischer Reaktion auf eine Infektion, B = durch Nebendiagnosen beeinträchtigte Patient:innen und C = Patient:innen, bei denen die Behandlung stärker beeinträchtigt als das Risiko der Infektion. B-Hosts können in zwei weitere Gruppen aufgeteilt werden: Hosts mit fokalen Faktoren (Gruppe BL) und Hosts mit systemischen Erkrankungen (Gruppe BS). Fokale Risikofaktoren sind unter anderem eine arterielle Ischämie, venöse Insuffizienz, ein Lymphödem, Narben, einliegendes Fremdmaterial/Implantate, eine Osteoporose, ein Kompartmentsyndrom und Adipositas. Zu Systemerkrankungen zählen eine Mangelernährung, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Alkoholabusus, Drogenabusus, chronische Hypoxie, Nieren- und Leberinsuffizienz, Immunsuppression/Human Immunodeficiency Virus (HIV), Medikamentenunverträglichkeit und psychiatrische Erkrankungen (Cierny et al., 2003; Cierny und Mader 1984, Mc Nally et Nagarajah., 2010).

Kortram et al. (2017), haben in einer Metaanalyse gezeigt, dass offene Verletzungen der unteren Extremität, insbesondere der Tibia, ein erhöhtes Risiko für eine Osteitis im Vergleich zu offenen Verletzungen der oberen Extremität haben (11.8 % versus 5.4 %, $p=0,0001$) und somit Verletzungen an den unteren Extremitäten ein Risikofaktor

darstellen. Weitere Risikofaktoren sind der steigende Grad der Weichteilverletzung. So haben Weichteilverletzungen mit einem Gustilo-Anderson Typ III ein signifikant erhöhtes Risiko für Osteitiden ($p=0,016$) (Tornetta et al., 2020). Weitere patientenunabhängige Risikofaktoren mit einem signifikant erhöhten Risiko für eine Osteitis sind ein verzögerter Wundverschluss ($p=0,003$) und die Notwendigkeit einer Defektrekonstruktion mittels Lappenplastik im Rahmen der Versorgung ($p=0,017$) (Tornetta et al., 2020).

Wird der Fokus auf hämatogene Infekte gelegt ist das Risiko im Rahmen einer Bakteriämie eine fokale Infektion zu erleiden bei Patient:innen mit orthopädischen Implantaten durch die bakterielle Besiedlung des Implantats mit darauffolgenden Implantat-assoziiertes Infektion und Osteitis im Vergleich zu Patient:innen ohne Implantate deutlich erhöht. Bei Patient:innen mit orthopädischen Implantaten wird die Inzidenz eine Implantat-assoziiertes Infektion im Rahmen einer Bakteriämie zu erleiden mit bis zu 34 % angegeben (Murdoch et al., 2001, Thwaites, 2010), sodass das Vorhandensein von Implantaten auch frakturunabhängig einen Risikofaktor für eine Osteitis darstellt. Die häufigsten Primärherde für eine solche Bakteriämie sind Infektionen von Haut- und Weichteilgewebe, dem Muskuloskelettsystem, der Mundhöhle und den Zähnen, des respiratorischen und intestinalen Traktes und der Harnwege (Hassoun et al., 2017; Murdoch et al., 2001).

1.7 Klassifikationen

1.7.1 Klassifikation der Weichteilverletzung

Weichteilverletzungen im Rahmen von Frakturen werden an den langen Röhrenknochen nach Gustilo und Anderson oder Tscherny und Oestern klassifiziert. Anhand der Klassifikationen lässt sich der Schweregrad der Weichteilverletzung ablesen und das Risiko zur Entwicklung einer Infektion einschätzen. Tabelle 2 gibt die Klassifikation nach Gustilo und Anderson wieder.

Tab. 2: Klassifikation der Weichteilverletzung bei offenen Frakturen nach Gustilo und Anderson (übersetzt und modifiziert nach Gustilo und Anderson, 1976)

Typ	Beschreibung
1	Hautwunde <1 cm, nicht verschmutzt, Durchspießung der Haut von innen nach außen mit einem Knochenfragment; minimale Muskelkontusion; einfache Querfraktur oder kurze Schrägfraktur.
2	Hautwunde >1 cm, Zerreißung der Haut von außen nach innen, ausgedehnter Weichteilschaden mit Lappenbildung oder Décollement, mittelgradige Muskelquetschung; einfache Querfraktur oder kurze Schrägfraktur mit kleiner Trümmerzone.
3	breitflächige Zerstörung der Haut mit Schädigung von Muskeln, Sehnen, Nerven oder Blutgefäßen; schwere Gewebequetschung.
3 A	Stück- oder Schussfraktur mit erhaltener Knochendeckung.
3 B	Deperiostierung und freiliegender Knochen, massive Kontamination.
3 C	Rekonstruktionspflichtige Gefäßverletzung.

(Gustilo und Anderson, 1976)

1.7.2 Klassifikation der Osteitis

Zur Einteilung der Osteitis existieren zwei gängige Klassifikationen: Die Klassifikation von Waldvogel (1970), die sich nach der Ätiologie der Osteitis richtet, und die Klassifikation von Cierny und Mader (1984), die sich nach der Anatomie der Knocheninfektion und Physiologie des Wirts richtet (Cierny und Mader, 1984; Waldvogel et al., 1970). Während die Klassifikation von Waldvogel (vgl. Tabelle 3) nicht bei der Ableitung einer chirurgischen oder antibiotischen Therapieempfehlung dienlich ist, bietet die Cierny-Mader Klassifikation (vgl. Tabelle 4) durch die Integration klinischer Aspekte die Möglichkeit einer Behandlungsempfehlung entsprechend dem Stadium der Infektion (Cierny und Mader 1984; Waldvogel et al., 1970).

Der Fokus der Cierny-Mader Klassifikation liegt in der Einschätzung einer möglichen Therapie in Abhängigkeit von der Morphologie der Osteitis und patientenabhängigen Faktoren. Begriffe wie akut oder chronisch werden bei diesem Klassifikationssystem nicht

benutzt, da sich die Klassifikation nicht nach Dauer und Ätiologie richtet, sondern die Osteitis als dynamische Erkrankung versteht mit fließendem Übergang in die unterschiedlichen Typen. So kann zum Beispiel eine Typ 2 Osteitis, welche oberflächlich begrenzt ist, im Verlauf zu einer Typ 1 oder Typ 3 Osteitis werden. Als fokale oder Typ 3 Osteitis wird eine kortikale Sequestrierung beschrieben, welche die axiale Stabilität des Knochens noch nicht beeinträchtigt. Im Gegensatz dazu ist eine Typ 4 oder diffuse Osteitis ein florider, den gesamten Knochen durchsetzender Infekt, durch den der Knochen instabil wird und einer radikalen Resektion bedarf.

Obwohl heutzutage das Waldvogel-Klassifikationssystem weiterhin als eine der wichtigsten und meist benutzten Klassifikationssysteme gilt, ermöglicht die Cierny-Mader Klassifikation die Entwicklung umfassender Behandlungsrichtlinien für jedes Stadium und wird somit hauptsächlich bei der Behandlung der Osteitis der langen Röhrenknochen verwendet.

Tab. 3: Waldvogel Klassifikation der Osteitis von 1970 (übersetzt und modifiziert nach Waldvogel et al., 1970)

Art der Osteitis	Beschreibung
Hämatogen	Den Erregern gelingt es über das Blut den Infektort zu erreichen. Überwiegend bei Kindern / Jugendlichen.
Exogen	Erregerinokulation von einem benachbarten Fokus, z.B. posttraumatische Osteitis oder Infektion bei einliegendem Fremdmaterial.
Assoziiert mit Gefäßinsuffizienz	Infekte bei Patient:innen mit diabetischem Fußsyndrom, pAVK oder CVI.
Dauer der Osteitis	
Akut	Ersterscheinung der Krankheit mit Ödem und Eiterbildung, Gefäßverstopfung sowie Thrombosen der kleineren Gefäße.
Chronisch	Erneutes Auftreten der Osteitis. Bildung von Nekrosen, Knochensequester sowie großflächigen Ischämien.

(Waldvogel et al., 1970)

Tab. 4: Cierny-Mader Klassifikation der Osteitis von 1984 übersetzt und modifiziert nach Cierny und Mader, 1984)

Klassifikation	Beschreibung
Anatomischer Typ	
Typ 1	Medulläre Osteitis
Typ 2	Oberflächliche Osteitis
Typ 3	Fokale Osteitis
Typ 4	Diffuse Osteitis
Physiologischer Typ	
A	Physiologischer Wirt mit physiologischer Reaktion auf eine Infektion
B	Wirt mit physiologischer Beeinträchtigung <ul style="list-style-type: none"> - BL: fokale Beeinträchtigung - BS: systemische Beeinträchtigung
C	Morbidität durch Therapie höher als durch Infektion, keine kurative Therapie möglich

(Cierny und Mader, 1984)

1.8 Diagnostik

Bei der diffusen Grenze zwischen Weichteilinfekt und Knochenbefall mit einer Variation an klinischen Erscheinungsbildern und einer nach wie vor schwierigen Diagnostik existieren bis heute keine einheitlichen Leitlinien für die Diagnostik der Osteitis. Aktuelle Empfehlungen beinhalten die Erhebung sowohl klinischer, laborchemischer und bildgebender als auch histo- und mikrobiologischer Befunde, welche initial nicht oder wenig invasiv sein können und auf invasivere Verfahren ausgeweitet werden können. Meistens ist ein einziges diagnostisches Verfahren allein nicht aussagekräftig genug und es wird die Kombination verschiedener Verfahren benötigt, um die Diagnose zu stellen (Hackenberg et al., 2023).

1.8.1 Klinische Diagnostik

Entzündungszeichen wie Schmerzen, Rötung, Schwellung, Überwärmung des Gebietes sowie eine funktionelle Einschränkung können sich generell bei allen Infektionen, so auch der Osteitis, zeigen. Während sich diese klassischen klinischen Entzündungszeichen eher bei akuten Osteitiden zeigen, können diese gerade bei chronischen Verläufen nur sehr milde bis gar nicht vorhanden sein und verlaufen bei chronischen Osteitiden nicht selten subklinisch (Hatzenbuehler und Pulling, 2011; Mc Nally und Nagarajah, 2010; Waldvogel et al., 1970). Weitere klinische Zeichen, insbesondere bei chronischen Verläufen, können eine nicht heilende Wunde oder wiederkehrende Wundheilungsstörungen mit Wunddehiszenz, Fistel, Ödembildung und Weichteilinfektionen mit Erysipel sein. Fieber sowie allgemeines Unwohlsein sind oft Zeichen einer systemischen Affektion und Bakteriämie. Zusammengefasst kann die Osteitis ein breites klinisches Bild aufweisen, welches sich von einer hochroten, schmerzhaften, offenen Wunde mit freilegendem Knochen über eine kleine chronische oder wiederkehrende Hautfistel bis zu einer allenfalls leicht geschwollenen und nur leicht schmerzhaften Extremität ohne Unterbrechung der Hautbarriere präsentieren kann.

1.8.2 Laborchemische Diagnostik

Zur Detektion einer Infektion sind aktuell das aus dem Blut bestimmte C-reaktive Protein (CRP), die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) und die Leukozytenzahl die gebräuchlichsten laborchemischen Werte. Auch bei der Verdachtsdiagnose einer Osteitis gehören diese zu den initial bestimmbareren Parametern. Während die Leukozytenzahl im Blut nach wie vor ein guter Marker einer systemischen Sepsis ist, ist diese bei einer Osteitis nicht sehr zuverlässig und wird dort als Infektionsmarker weitestgehend vernachlässigt (Lew und Waldvogel, 2004; Mc Nally et Nagarajah, 2010). In einzelnen Studien wurde sogar eine normalwertige Leukozytenzahl im Blut trotz vorliegender posttraumatischer Osteitis beschrieben (Grozniak et al., 2019, Mafulli et al., 2015).

Der perioperative Verlauf des CRP und der BSG sowie ihre Aussagekraft und Sicherheit zur Detektion einer Osteitis wurden ebenfalls in zahlreichen Studien beschrieben. Im

Vergleich zur Leukozytenzahl erscheinen das CRP und die BSG zuverlässiger in der Diagnostik und bei der Kontrolle des Ansprechens auf die Behandlung (Mafulli et al., 2015). Mafulli et al. (2015), beschrieben in deren Metaanalyse eine Sensitivität und Spezifität von 85 % bzw. 83 % in der Osteitisiagnostik bei CRP-Werten von 14 mg/L und 23 % bzw. 92 % für Serumwerte über 30 mg/L. Bei der alleinigen Betrachtung der BSG lagen Sensitivität und Spezifität bei 72,7 % bzw. 84,6 %, mit einem Grenzwert von 70 mm/h zur Unterscheidung des Vorhandenseins von Knocheninfektionen. Die durchschnittlichen BSG-Werte vor der Behandlung wiesen einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Patient:innen mit und ohne Osteitis auf (jeweils 76,2 mm/h und 59,2 mm/h). Als Akute-Phase-Protein synthetisiert die Leber innerhalb der ersten Stunden einer Infektion große Mengen an CRP, welches bei adäquater Therapie binnen einer Woche wieder auf Normwerte abfallen kann. Wright und Khan (2010) konnten eine signifikante Erhöhung des CRP-Wertes ($p < 0.001$) bei chronischen Wunden/Infektionen ab dem 8. Tag nachweisen. Dennoch ist es ebenso möglich das beide Infektionsmarker bei chronischen Infekten nur gering oder gar nicht erhöht sind (García et al., 2018 Lew und Waldvogel, 2004; Mafulli et al., 2015; Mc Nally und Nagarajah 2010).

Weitere Infektionsparameter wie das Procalcitonin, welches zum ersten Mal 1993 als potenzieller Infektionsmarker beschrieben wurde, gelten heutzutage als Marker für systemische Infektionen wie eine Sepsis und konnten bei Knochen-, Gelenk- oder Implantat-assoziierten Infektionen noch nicht etabliert werden. Weitere reaktive Parameter im Blut wie Calcium, Phosphat und die knochenspezifische alkalische Phosphatase sind bei der Osteitis im Gegensatz zu metabolischen Knochenerkrankungen in der Regel nicht erhöht und eignen sich somit nicht als Infektionsmarker (Lew und Waldvogel, 2004).

1.8.3 Bildgebende Diagnostik

Die bildgebende Diagnostik der Osteitis umfasst radiologische Untersuchungen wie konventionelle Röntgenaufnahmen, die Computertomographie (CT) und Magnetresonanztomographie (MRT) sowie nuklearmedizinische Untersuchungen wie die Skelettszintigraphie und die Positronen-Emissions-Tomographie (PET)-CT. Bis heute gibt es in der bildgebenden Diagnostik der Osteitis keinen Goldstandard, wobei ein MRT mit Kontrastmittel favorisiert wird, wenn eine solche möglich ist (AWMF Leitlinie, 2017).

Konventionelle Radiologie

Konventionelle Röntgenaufnahmen in 2 Ebenen gehören zur Basisdiagnostik der Osteitis, auch wenn durch ein unauffälliges Röntgenbild eine Osteitis nicht ausgeschlossen werden und eine solche maskiert sein kann. Nativradiologische Zeichen einer Osteitis sind unter anderem periostale Reaktionen, Osteolysen, ggf. kombiniert mit sklerotischen Läsionen als Zeichen eines Sequesters oder eine umschriebene Osteopenie als Hinweis auf einen intraossären Abszess sowie begleitende Weichteilschwellungen (Hatzenbuehler et Pulling, 2011; Lee et al., 2016). Diesen Zeichen liegt jedoch bereits eine Knochendestruktion zugrunde, sodass sich diese Zeichen in der Regel erst bei chronischen oder fulminanten Verläufen sowie häufig nicht vor 10-21 Tage zeigen (Care et al., 2022). Obwohl gemäß einem systematischen Review das konventionelle Röntgen bei der Diagnostik der Osteitis nur eine Sensitivität von 70,4 % und eine Spezifität von 81,5 % hat (Llewellyn et al., 2019), kann es einen ersten Anhalt geben. Dennoch sind die nativradiologischen Befunde nicht beweisend und osteitisspezifisch und können ebenso bei Ermüdungsfrakturen, Knochentumoren oder Weichteilinfekten auftreten, sodass eine weitere Abklärung in der Regel notwendig ist.

Magnetresonanztomographie (MRT)

Mit einer Sensitivität von 82-92 % und Spezifität von 80-96 % zeigt sich die MRT als bildgebendes Verfahren der Wahl in der Diagnostik der Osteitis (Ledermann et al., 2020; Llewellyn et al., 2019). Basierend auf die für verschiedene Gewebe charakteristischen

unterschiedlichen magnetischen Ausrichtungen von Wasserstoffatomen und ihrer optischen dreidimensionalen Rekonstruktion ermöglicht die MRT eine größere Detailgenauigkeit als andere Diagnostikmethoden und ist vor allem sensitiv bei der Diagnostik einer beginnenden Osteitis (Lee et al., 2016). T1-Wichtungen stellen am besten die anatomischen Grenzen dar, sodass Knochenmark, Kortikalis und Periost gut von Weichteilen abgegrenzt werden können (Harrasser et al., 2016). Flüssigkeit hat in dieser Wichtung ein schwaches Signal, sodass sich auch Abszessformationen im Vergleich zum heller leuchtenden Fettgewebe dunkel präsentieren. Auf der anderen Seite eignen sich flüssigkeitsempfindliche Wichtungen wie die T2-, fettsupprimierte (FS) und Short-Tau-Inversion-Recovery- (STIR) Sequenzen für die Darstellung von Infekten und Entzündungen. Fettgewebe hat in den T2-Wichtungen in der Regel ein etwas dunkleres Signal als in den T1-Wichtungen, sodass Flüssigkeit, die im Rahmen von Infekten oder Entzündungen vorhanden sind, besser abgegrenzt werden kann. FS oder STIR-Sequenzen ermöglichen diese Abgrenzung noch besser, sodass Flüssigkeitsformationen, insbesondere Abszesse, besser dargestellt werden können (Lee et al., 2016). Die Protonendichte-Gewichtung (PDw), deren Kontrastgebung auf der Dichte der Protonen basiert, ist der T1-Wichtung in der anatomischen Abgrenzung unterlegen und eignet sich somit nicht primär für die Diagnostik der Osteitis.

Intensiviert werden die Effekte durch die intravenöse Gabe des Kontrastmittels Gadolinium. Dieses wird im ödematös und entzündlich verändertem Gewebe vermehrt angereicht und kann durch die damit einhergehende noch bessere Abgrenzbarkeit die Aussagekraft der MRT im Rahmen eines Infektes und einer Osteitis erhöhen. Abgekapselte Flüssigkeitskollektionen, wie Abszesse oder Ergüsse, zeigen selbst auch nach Kontrastmittelgabe in den T2-Wichtungen kaum eine Signalanhebung, reichern jedoch in den T1-Wichtungen nach Kontrastmittelgabe randständig Gadolinium an (Massel et al., 2021). In Tabelle 5 sind Merkmale einer akuten und chronischen Osteitis im MRT dargestellt.

Tab. 5: Osteitiszeichen und deren Darstellbarkeit in verschiedenen MRT-Sequenzen

Osteitiszeichen	T1-W	T2-W	T1+KM	FS	STIR
Knochenödem	Niedrig	Stark	Stark	Verstärkt	Stark
Intraossärer Abszess	Niedrig	Stark	Periphere Anreicherung	Verstärkt	Stark
Subperiostaler Abszess	Niedrig	Stark	Periphere Anreicherung	Verstärkt	Stark
Kloake*	Niedrig	Stark	Niedrig	Verstärkt	Stark
Fistel	Niedrig	Stark	Periphere Anreicherung	Verstärkt	Stark
Sequester	Niedrig	Niedrig	Periphere Anreicherung	Niedrig	Niedrig

W=Wichtung, KM=Kontrastmittel, FS=Fettsupprimiert, STIR=Short-Tau-Inversion-Recovery, *Öffnung im infizierten Knochen, über die sich Pus drainieren kann (übersetzt und modifiziert nach Lee et al., 2016 und Pineda et al., 2009)

Die Herausforderungen im Zusammenhang mit der Durchführung von MRT-Untersuchungen bei eingebetteten, magnetisierbaren Implantaten sind vielschichtig. Hierbei entsteht durch das magnetische Feld die Gefahr von optischen Artefakten und, je nach der metallischen Zusammensetzung, von Erwärmung oder Migration. Zusätzlich wird das Resultat der MRT durch magnetisierbare Implantate beeinträchtigt, was die Diagnosemöglichkeiten einer Implantat-assoziierten Osteitis erheblich einschränkt (Cyteval und Bourdon, 2012). Wenn vorhanden, zeigt sich die Metal-Artefact-Reduction-Sequence (MARS) als gute Diagnostiksequenz mit einer Sensitivität von 80,65 % und Spezifität von 75 % in der Diagnostik von periprothetischen Infekten (Huang et al., 2022).

Computertomographie (CT)

Die Computertomographie (CT) eignet sich insbesondere zur Darstellung der Knochenstrukturen. Zudem können durch jodhaltige Kontrastmittel Flüssigkeitsansammlungen durch Anreicherung dargestellt werden. Bei der Osteitis

können fortgeschrittene Knochenveränderungen wie kortikale Zerstörungen, Periostreaktionen, Osteolysen und Sequester besser dargestellt werden als in der MRT. Im Vergleich zur MRT-Untersuchung ist eine CT weniger zeit- und kostenintensiv, was einen Vorteil und eine breitere Verfügbarkeit mit sich bringt, verwendet jedoch ionisierende Strahlungen, sodass die Indikation stets abgewogen werden muss. Llewellyn et al. (2019), beschrieben eine Sensitivität von 69,7 % und eine Spezifität von 90,2 % in der Osteitisiagnostik mittels CT. Im Gegensatz zur MRT verursachen metallische Implantate Streustrahlungen, die die Bildqualität deutlich einschränken und nicht durch artefaktreduzierende Sequenzen unterbunden werden können. Weitere Einschränkungen bestehen in der frühen Phase der Osteitis, wo sich noch keine Knochendestruktionen darstellen lassen, sondern nur Knochenmarködeme vorhanden sind, die im CT nicht sichtbar gemacht werden können und der Diagnostik entgehen.

Nuklearmedizinische Untersuchungen

Die Gabe eines intravenösen radioaktiven Pharmakon ermöglicht es in der Nuklearmedizin ein Bild aus der dadurch entstandenen inkorporierten Strahlung zu erstellen. Die applizierten radioaktiven Substanzen reichern sich im hypermetabolen und so auch entzündlichen Gewebe an und können dann von einer externen Kamera aufgenommen werden.

Positronen-Emissions-Tomographie (PET)

Bei der Positronen-Emissions-Tomographie (PET) wird durch die Interaktion eines Radionukleids ein Positron freigesetzt, welches nach seiner Neutralisierung zwei γ -Photonen in entgegengesetzte Richtung freisetzt, die von einer PET-Kamera aufgenommen werden und nach softwaregestützter Berechnung der Reaktionszeit ein Bild generieren können (Govaert et Glaudemansl, 2016). Hilfreich ist diese Methode in Kombination mit einer CT- oder MRT-Untersuchung, wodurch eine pathophysiologische und anatomische Korrelation ermöglicht wird.

Im Rahmen eines Infektes wird heutzutage hauptsächlich das Radiopharmazeutikum Fluor-18-Fluorodeoxyglukose (18F-FDG) benutzt, welches sich vor allem im hypermetabolischen Gewebe durch die hohe Glukoseaufnahme anreichert. Da sich das 18F-FDG vor allem in aktivierten Makrophagen ansammelt, wurde die 18F-FDG-PET zwar als sensitivste (92-100 %) Methode in der Diagnostik der chronischen Osteitis bezeichnet (Hartmann et al., 2007; Lee et al., 2016; Wenter et al., 2016), jedoch bleiben Abgrenzungen zu akuten aseptischen Geschehen schwierig und scheint die Sensitivität und Spezifität bei akuten posttraumatischen Infekten deutlich niedriger zu sein. Ebenso können reaktive Entzündungen bei einliegenden Fremdmaterialien die Aussagekraft einschränken (Wenter et al., 2016), sodass die 18F-FDG-PET weiterhin nicht zur Routinediagnostik der Osteitis gehört.

Skelettszintigraphie

Bei einer Skelettszintigraphie lagern sich ^{99m}Techneium-markierte Phosphatkomplexe an den Knochenoberflächen an, vor allem in metabolisch aktiven Arealen, sprich Areale mit einer vermehrten Perfusion und einem vermehrten Knochenumsatz (Cyteval und Bourdon, 2012). Anschließend kann diese Anreicherung mittels einer externen Gammakamera aufgenommen werden. Bei Knocheninfekten bietet diese Untersuchung eine Sensitivität von 82 %, jedoch nur eine Spezifität von 25 %, da die Abgrenzung zu einem aseptischen Geschehen schwierig ist (Hatzenbuehler et Pulling, 2011). Bei periprothetischen Infekten ist die Untersuchung ebenfalls eingeschränkt aussagekräftig, da es periimplantär bis zu einem Jahr postoperativ zu einer physiologischen Mehranreicherung ohne Krankheitswert kommen kann (Palestro, 2014). Somit ist dieses Verfahren bei Osteitiden keine Routinediagnostik, da bei negativen Befunden zwar ein weitestgehender Ausschluss eines Infektes möglich ist, bei positiven Befunden jedoch immer weiterführende Untersuchungen erforderlich sind.

Leukozytenszintigraphie

Bei dieser nuklearmedizinischen Untersuchung werden körpereigene Leukozyten mit ¹¹¹Indium-Oxin oder ^{99m}Techneium-Hexamethylpropylenaminoxim (HMPAO) markiert

und anschließend reinjiziert. Ein Positronen-Emissions-Tomograph oder ein Computertomograph kann anschließend die Leukozyten in hämatopoetisch aktiven Organen und im Knochenmark sowie bei Infektionen erkennen (Govaert et Glaudemans, 2016). Obwohl diese Untersuchung in verschiedenen Studien eine sehr hohe Sensitivität (87,3 %) und Spezifität (95 %) in der Diagnostik eines Knocheninfektes aufweist, werden diese durch den hohen Zeitaufwand, eine eingeschränkte Verfügbarkeit, durch vorherige Antibiotikagaben, bei Frakturen und nicht-bakteriellen Infektionen limitiert (Llewelyn et al., 2019). Zudem ist die Aussagekraft bezogen auf das Achsenskelett durch die vornehmliche Anreicherung im hämatopoetischen Knochenmark limitiert und muss häufig in Kombination mit einer Knochen- oder Knochenmarkszintigraphie durchgeführt werden (Cyteval und Bourdon, 2012; Palestro, 2014).

1.8.4 Mikrobiologie

Die mikrobiologische Untersuchung wird nach wie vor als Goldstandard in der Diagnostik der Osteitis angesehen (AWMF-Leitlinie, 2017). Diese dient nicht nur zur Diagnosesicherung, sondern auch zur Charakterisierung des Erregers und Erstellung eines Antibiotogramms, was unabdingbar für eine gezielte Antibiotikatherapie ist. Gemäß Leitlinien wird die Kultivierung in aeroben und anaeroben Medien empfohlen sowie die Entnahme von mindestens 5-6 Proben aus repräsentativen Arealen, die bei einem Verdacht auf eine Osteitis entsprechend auch aus dem Knochen stammen sollten (Atkins et al., 1998; Mühlhofer et al., 2021).

Abstriche werden nicht empfohlen, da sie eine hohe Kontaminationsrate aufweisen und oft anstelle des Infektionserregers die Hautkolonisation nachweisen; dies gilt auch für Abstriche bei vorhandenen nässenden Wunden (AWMF Leitlinie, 2017).

Trotz optimalen Bedingungen ist eine Isolation mikrobiologischer Erreger bei akuten Knochen- und Gelenkinfekten in nur 90 % der Fälle möglich und sinkt die Zahl auf 51,4 % bei chronischen Osteitiden, was zu einer hohen Rate an falsch negativen Befunden führt (Tiemann et al., 2014).

Mit einer Sensitivität von 87 % und Spezifität von 93 % bietet die Feinnadel-Knochenbiopsie eine weitere Möglichkeit der Probengewinnung bei Fällen, wo eine offene Entnahme erschwert oder nicht möglich ist (Howard et al., 1994). Jedoch sind ein chirurgisches Débridement und gar eine Sanierung im Rahmen einer solchen Biopsie nicht möglich und es wird eine offene Probenentnahme im Rahmen eines chirurgischen Eingriffes empfohlen.

Ein Nachteil der mikrobiologischen Untersuchungen ist der große zeitliche Aufwand und die damit lange dauernde Diagnosestellung und Therapieeinleitung. Aerobe Kulturen müssen mindestens 5 bis 7 Tage inkubiert werden, während anaerobe Kulturen oder langsam wachsende Erreger oft eine Inkubationszeit von 2 Wochen oder länger benötigen (del Arco und Bertrand, 2013).

Eine weitere Herausforderung stellen lang bestehende chronische oder wiederkehrende Osteitiden dar. Obwohl in diesen Fällen oft ein Erregernachweis bereits durch eine erste Therapie vorhanden ist, können bei Rezidiven Superinfektionen, polymikrobielle und Pilzinfektionen hinzukommen, welche spezifische Anforderungen an die Isolation und Kultivierung stellen. Ebenso kann es bei Rezidiven oder persistenten chronischen Osteitiden durch eine unregelmäßige Verteilung der Erreger, eine vorherige Antibiotika Therapie und eine niedrige Erregerzahl zu falsch negativen Befunden kommen (Urish und Cassat, 2020; Vemu et al., 2018; Kriegeskorte et al., 2011; Spangehl et al., 1999; Zimmerli et al., 2004).

Trotz der essenziellen Information für die Diagnose und Therapie, ist für eine adäquate Probengewinnung immer eine Punktion oder Operation notwendig, die ihrerseits immer auch ein Risiko für eine Infektinitiierung birgt. Der informative Mehrwert muss folglich mit dem Risiko des Eingriffes und der Gefahr falsch positiver oder negativer Ergebnisse abgewogen werden.

1.8.5 Histopathologie

Der histopathologische Nachweis von Entzündungszellen in össären Proben aus dem erkrankten Gewebe zählt zu den wichtigsten Diagnosetools der Osteitis. Die histologisch aufbereiteten Proben werden mikroskopisch auf Hinweise einer Infektion untersucht. Biopsien können über eine feine Nadel oder offen chirurgisch entnommen werden. Tiemann et al. (2014) schlugen den Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) zur Klassifizierung der histologischen Proben vor, wo eine Unterteilung in eine akute oder chronische Osteitis anhand des histologischen Verteilungsmusters möglich ist. Das histologische Verteilungsmuster bei akuten und chronischen Osteitiden nach Tiemann et al (2014) wird in Tabelle 6 dargestellt.

Ein Risiko dieser Untersuchungsmethode ist eine mögliche Variation in den Ergebnissen durch unterschiedliche Vor- und Aufbereitungen der Proben, der Probenentnahme aus nicht-repräsentativen Arealen sowie der Variabilität des entzündlichen Gewebes zwischen verschiedenen Biopsien und innerhalb derselben Biopsie, vor allen Dingen, wenn es sich um chronische Infektionen des Knochens handelt (Schmidt et al., 2011).

Eine Stärke des Verfahrens ist die fehlende Möglichkeit einer Kontamination im Vergleich zu mikrobiologischen Untersuchungen. Des Weiteren, obwohl es eine relativ geringe Korrelation (68 %) zwischen klinischem Verdacht und histologischer Diagnose einer Osteitis gibt, dient diese Methode gut zur Differenzierung zwischen einer bakteriellen Infektion und einer entzündlichen nicht-bakteriellen Grunderkrankung oder weiteren Differenzialdiagnosen (Tiemann et al., 2014).

Tab. 6: Histologisches Verteilungsmuster bei akuter und chronischer Osteitis (übersetzt und modifiziert nach Tiemann et al., 2014)

Akute Osteitis	Beschreibung
Knochenveränderung	Osteonekrosen: Knochenbälkchen mit optisch leeren Osteozytenhöhlen sind insbesondere bei EDTA-Entkalkung als Kriterium für nekrotisches Knochengewebe nachweisbar. Die Knochenbälkchen haben unregelmäßige Konturen und sind fragmentiert. Diese können zerbrochen und völlig nekrotisch sein (sog. Knochensequester). Es liegen intramedulläre Granulozyteninfiltrate und Fibrin-Exsudate vor. Im Knochengewebe mit blutbildender Funktion (z. B. Achsenskelett) liegt eine verminderte oder völlige Abwesenheit der Blutbildung vor.
Weichteilveränderung	Weichteilnekrosen: Kriterien für Weichteilnekrosen sind Apoptosen, Gewebseosinophilie, Fibrinexsudate und eine eingeschränkte Gewebebeschaffenheit
Entzündliches Infiltrat	Neutrophiles Granulozyteninfiltrat: Diffuse und gruppierte Ablagerungen (sog. Mikroabszesse, ≥ 5 Granulozyten) segmentierter neutrophiler Granulozyten in den meist stark ödematösen Markräumen. Die neutrophilen Granulozyten sind grobkörnig PAS-positiv und weisen eine kernkypnotische Chromatinstruktur auf. (Granulozytenapoptose mit Erregerphagozytose und NETose). Immunhistochemisch zeigt sich eine spezifische intensive, grobkörnige, überwiegend zytoplasmatische CD15-Positivität.
Chronische Osteitis	Beschreibung
Knochenveränderung	Knochenneogenese: Spongiöses Knochengewebe mit reaktiver Knochenneogenese, die Knochenoberfläche ist von Osteoblasten belegt. Markraumfibrose mit ektatischem Sinus. Das Markraumgewebe weist eine Fibrosierung mit Bildung von Granulationsgewebe auf. Das Infiltrat besteht aus Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen und einigen neutrophilen Granulozyten.
Weichteilveränderung	Es kommt zu einer Fibrosierung mit Granulationsgewebsbildung, das Infiltrat besteht aus Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen und einigen neutrophilen Granulozyten.

Entzündliches Infiltrat	Lymphozyten-/Makrophagen-/Plasmazell-Infiltrat: In den stark fibrosierten Markräumen kommt es zu einer lymphozyten- und makrophagenreichen, teils auch plasmazellreichen, teils fokalen, teils entzündlichen Infiltration mit einige neutrophile Granulozyten.
-------------------------	--

(Tiemann et al., 2014)

1.9 Einführung in die Fragestellung

Trotz immer modernerer Behandlungsmöglichkeiten und Operationsverfahren, bleibt die Osteitis eine gefürchtete Komplikation mit schweren Folgen für die Patient:innen und eine medizinische Herausforderung für die Behandelnden. Durch immer neuere Antibiotika und immer umfangreichere Operationstechniken mit sowohl knöchernen als auch weichteiligen Débridements und Rekonstruktionen, kann eine Sanierung der Osteitis und damit ein Extremitätenerhalt und das Überleben der Betroffenen immer häufiger realisiert werden. Nichtsdestotrotz besteht auch heute immer noch das Risiko eines Therapieversagens und einer fehlenden Sanierbarkeit einer Osteitis, die eine Amputation oder gar palliative Therapie unumgänglich machen. Eine allumfassende und fehlerfreie Diagnostik sowie die sachgerechte Interpretation dieser Befunde stellt die Basis jeglicher Behandlung und damit eines Therapieerfolges dar. Durch fehlende Standards und Leitlinien besteht jedoch nach wie vor ein Mangel an Wissen über die zur Verfügung stehenden diagnostischen Mittel sowie deren ordnungsgemäße Durchführung, Aussagekraft und auch Interpretation (Hackenberg et al., 2023).

Neben der Bewertung klinischer Symptome, die subtil und unspezifisch sein können, gehören zu den grundlegenden Diagnoseverfahren Röntgenaufnahmen der Gliedmaße und Laboruntersuchungen einschließlich der Leukozytenzahl und dem CRP, deren Erhöhung nicht spezifisch für die Osteitis sind, sondern auch nach Trauma, Operationen und in jedem entzündlichen Zustand des Körpers erhöht sein können. In der Frühphase können Röntgenaufnahmen normal erscheinen, unspezifische Befunde wie Osteopenie oder eine verzögerte Frakturheilung aufweisen, sodass eine differenzialdiagnostische

Abklärung schwierig ist. Weiterführende diagnostische Verfahren wie die MRT oder die Entnahme histologischer und mikrobiologischer Proben werden nicht einheitlich durchgeführt, aufgrund des Mangels eines Konsenses und standardisierter Behandlungsempfehlungen.

Das Ziel dieser Studie war folglich die Wertigkeit der standardmäßig zur Verfügung stehenden diagnostischen Mittel bei der Diagnostik der Osteitis zu analysieren. Darauf aufbauend sollte ein Osteitis-Score erstellt werden, der bei der Interpretation der erhobenen Befunde hilft und von dem sich unmittelbar eine Behandlungsempfehlung ableiten lässt (Hackenberg et al., 2023).

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Teilnahmebereitschaft

Es erfolgte eine klinisch prospektive monozentrische Kohortenstudie, welche von Januar 2020 bis März 2021 an der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Bonn durchgeführt wurde. Ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Friedrich-Willhelms Universität Bonn wurde vor Beginn der Arbeit eingeholt (Ethikvotum 277/19). Zudem wurde die Studie in Übereinstimmung mit der revidierten Deklaration von Helsinki (1989) und den Richtlinien der „good clinical practice“ und „good laboratory practice“ durchgeführt. Von jeder:m der eingeschlossenen Patient:innen lag, nach einer mündlichen und schriftlichen Aufklärung, eine schriftliche Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie vor.

2.2 Patient:innenkollektiv

Im Rahmen der Studie wurden alle Patient:innen, die in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Bonn mit Verdacht auf eine akute oder chronische Osteitis der Extremitäten behandelt wurden, eingeschlossen. Der Verdacht auf Osteitis wurde anhand der Krankengeschichte und klinischen Befunde wie lokale Schwellung, Schmerzen, Rötung, Hyperthermie sowie Störungen bei der Wundheilung mit anhaltender Wunde, Wiederkehr einer Wunde oder Fistelbildung, sowie Fieber und Schüttelfrost gestellt. Es wurden sowohl Patient:innen mit als auch ohne ein Trauma und/oder einer Operation an der betroffenen Stelle in der Anamnese sowie solche mit und ohne lokale Implantate in die Studie aufgenommen. Weitere Einschlusskriterien waren das volljährige Alter der Patient:innen zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses sowie die Vorlage der schriftlichen Einverständniserklärung zur Teilnahme an der Studie.

Ausgeschlossen wurden alle Patient:innen ohne vorliegende schriftliche Einwilligung in die Studie, Patient:innen, bei denen kein Verdacht auf eine Osteitis oder Osteomyelitis bestand, Patient:innen in einem Alter unter 18 Jahren bei Studieneinschluss und Patient:innen mit einer aseptischen Osteomyelitis oder einem Tumor im betroffenen Areal.

Von allen in die Studie eingeschlossenen Patient:innen wurden das Alter bei Studieneinschluss, Geschlecht, die Diagnose, Nebendiagnosen, Lokalisation des betroffenen Körperabschnittes, die stationäre Verweildauer, die Therapie, die Art und Anzahl der Operationen und Komplikationen erfasst. Komplikationen umfassten: Exitus letalis, eine rezidivierende oder persistierende Weichteilinfektion oder Wundheilungsstörung, eine rezidivierende oder persistierende Osteitis oder Osteomyelitis, unerwünschte Ereignisse mit der Notwendigkeit einer Intervention oder Revisionsoperation wie Pneumonie, Harnwegsinfektion, Thromboembolie, Myokardinfarkt, akutes Nierenversagen mit Dialysepflichtigkeit, Blutung, Luxation oder Implantatdislokation. Die epidemiologischen Daten der Patient:innen, die jeweiligen Therapieverfahren sowie die Komplikationen wurden der digitalen Krankenakte entnommen.

Die Anzahl der Operationen beinhaltet alle bei den Patient:innen durchgeführten Operationen in Bezug auf die Einschlussdiagnose sowie deren Komplikationen.

Die Aufenthaltsdauer wurde aus den Tagen, die ein:e Patient:in in einem oder mehreren Aufhalten in Zusammenhang mit der Einschlussdiagnose in stationärer Behandlung gewesen ist, summiert.

2.3 Studienablauf

Nach der Aufnahme in die Studie wurde bei allen Patient:innen eine MRT mit Kontrastmittel durchgeführt und eine Blutprobe abgenommen. Das Vorhandensein eines Implantats war keine Kontraindikation für eine MRT. Eine CT anstelle einer MRT wurde nur dann als ausreichend bewertet, wenn die CT bereits klare Anzeichen für eine Osteitis zeigte. Im Rahmen eines ersten operativen Débridements wurden standardmäßig intraoperativ Gewebeproben zur mikrobiologischen und histologischen Untersuchung abgenommen. Dabei wurden standardmäßig jeweils mindestens zwei getrennte Gewebeproben aus repräsentativen Arealen entnommen, von denen mindestens eine aus dem Weichteilgewebe und mindestens eine aus dem Knochen entnommen wurde.

2.3.1 Blutuntersuchung

Bei allen Patient:innen wurde im Rahmen einer Routineblutentnahme venöses Blut für eine klinikinterne standardisierte Aufnahmeblutuntersuchung abgenommen. Beim Routinelabor erfolgten ein kleines Blutbild, die Bestimmung der Basis-Gerinnungsparameter (Quick, Partielle Thromboplastinzeit (PTT), International Normalized Ratio (INR)), des CRP, der Elektrolyte einschließlich Kalium, Natrium und Calcium sowie der Nierenretentionswerte einschließlich Harnstoff, Kreatinin und der glomerulären Filtrationsrate (GFR).

2.3.2 Magnetresonanztomographie

Bei allen eingeschlossenen Patient:innen erfolgte eine MRT mit Kontrastmittel gemäß Standardprotokoll des betroffenen Körperabschnitts. Die bildgebenden Untersuchungen erfolgten in der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn. Die Untersuchungen erfolgten am 1,5 Tesla-Magneten (Philips Ingenia Ambition 1,5 T, Philips GmbH, Amsterdam, Niederlande) unter Verwendung hausinterner Standardprotokolle. Das Vorliegen von Implantaten in den zu untersuchenden Arealen war kein Ausschlusskriterium. Bei Vorhandensein von Implantaten in den abzubildenden Körperabschnitten erfolgte die MRT standardmäßig mit Metall Artefakt Reduzierten Sequenzen (MARS) zur Reduzierung der Artefakte durch die Implantate. Die Diagnose einer Osteitis im MRT wurde gestellt bei Vorliegen folgender osteitistypischer Zeichen: Eine fokale Verminderung des Knochenmarksignals in den T1-gewichteten Sequenzen, eine fokale Verstärkung der Signalintensität des Knochens in den T2-gewichteten, fettsupprimierten Sequenzen, eine fokale Anhebung der Signalintensität des Knochenmarks in Gadolinium-angereicherten fettsupprimierten T1-gewichteten Sequenzen, die in initialen Stadien ein Knochenmarködem und in fortgeschrittenen Stadien einen intraossären Abszess mit reaktiver, den intramedullären Pus umgebender Knochenbildung, subperiostalen Abszess, Sinus-Trakt, Ulkus oder eine Kortikalisarrosion nahelegen (Lee et al., 2016; Ledermann et al., 2002; Massel et al., 2021).

Bei Kontraindikationen für eine MRT war eine CT ausreichend, wenn dieses bereits sichere Zeichen für eine Osteitis aufwies. Typische Zeichen der Osteitis im CT waren Knochendestruktion, Osteolysen und das Vorhandensein von Sequestern.

Die Befundung der MRT- und CT-Bildgebung erfolgte durch einen Fachradiologen mit Spezialisierung in muskuloskelettaler Bildgebung und MRT-Diagnostik aus der Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie des Universitätsklinikums Bonn.

2.3.3 Mikrobiologie

Die mikrobiologischen Untersuchungen erfolgten am Institut für Medizinische Mikrobiologie, Immunologie und Parasitologie am Zentrum für Infektiologie und Infektionsschutz der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelm-Universität Bonn gemäß Institutsstandard.

Die intraoperativ entnommenen Gewebeproben aus dem Weichteilgewebe und Knochen wurden im Rahmen dessen jeweils homogenisiert und auf Columbia-Agar mit 5 % Schafblut, MacConkey-Agar, Schokoladenagar und Sabouraud-Agar (Becton & Dickinson, Bergen County, NJ, USA) beimpft. Darüber hinaus wurden Proben in Thioglykolat-Bouillon (Becton & Dickinson, Bergen County, NJ, USA) kultiviert. Für anaerobe Kulturen wurden Schaedler- und Kanamycin/Vancomycin-Agarplatten (Becton & Dickinson, Bergen County, NJ, USA) verwendet. Alle Kulturen wurden bei 5 % CO₂ und 35°C mindestens 14 Tage langzeitbebrütet. Die anschließende Typisierung und Befundung erfolgte durch Fachmikrobiolog:innen in leitender Position mit Expertise in Knochen- und Gelenkinfektionen.

2.3.4 Histologie

Die Aufbereitung und Untersuchung der histologischen Gewebeproben erfolgte am Institut für Pathologie des Universitätsklinikums Bonn gemäß Institutsstandard. Alle histologischen Proben wurden zunächst in Formalin konserviert, als Paraffinschnitte verarbeitet und dann mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt. Alle Knochenproben wurden dekalzifiziert. Alle Proben wurden auf die Frage einer Infektion, Entzündung und Osteitis/Osteomyelitis hin untersucht. Eine Entzündung wurde diagnostiziert, wenn Entzündungszellen, insbesondere Makrophagen, Granulozyten und Fibroblasten sowie Einsprossungen von Kapillaren vorhanden waren. Die Befundung erfolgte durch Fachpatholog:innen in leitender Position mit Expertise in Knochen- und Gelenkinfektionen.

2.4 Gruppeneinteilung

Alle Patient:innen wurden ab Verdacht auf eine Osteitis entsprechend auf diese behandelt. Erst nach Ausschluss einer Osteitis wurde die Therapie abgeändert. Basierend auf den diagnostischen Befunden wurden die Patient:innen als "Osteitis" (O) oder "Kontrolle" klassifiziert und entsprechend behandelt. Die Einteilung erfolgte durch zwei erfahrene Fachärzt:innen für Orthopädie und Unfallchirurgie blind und unabhängig voneinander. Im Falle von einer unterschiedlichen Einteilung wurde der Fall von einem: dritten Fachärzt:in für Orthopädie und Unfallchirurgie überprüft.

Die Kriterien zur Einteilung in die Osteitisgruppe waren das Vorliegen von mindestens zwei der folgenden Befunde in der Erstuntersuchung/dem Erstdébridement:

- Nachweis einer Osteitis in der MRT/CT des betroffenen Segmentes
- Nachweis von mikrobiologischen Erregern in mindestens zwei entnommenen Gewebeproben, wobei mindestens eine der positiven Proben aus dem Knochen sein musste
- Nachweis einer akuten oder chronischen, floriden granulierenden Entzündung in mindestens einer der histologisch untersuchten Knochenproben

Die Patient:innen wurden als "O" klassifiziert, wenn klare Anzeichen für eine Osteitis in der MRT vorlagen und entweder eine aktive oder chronische Entzündung in histologischen Knochenproben oder ein Isolat eines mikrobiologischen Erregers in einer Knochenprobe nachgewiesen wurde. Patient:innen wurden auch als "O" klassifiziert, wenn nur Anzeichen, die mit einer Osteitis in der MRT vereinbar, aber nicht beweisend waren, aber ein Nachweis einer aktiven oder chronischen Entzündung in histologisch untersuchten Knochenproben in Verbindung mit einem Isolat von mikrobiologischen Erregern in einer Knochenprobe vorlag. Patient:innen wurden als Kontrolle klassifiziert, wenn in Knochenproben kein Erreger isoliert wurde, keine Anzeichen einer Entzündung in den histologischen Knochenproben vorlagen und entweder keine klaren Anzeichen von einer Osteitis in der MRT oder nur Veränderungen in der MRT vorlagen, durch die eine Osteitis nicht vollständig ausgeschlossen werden konnte.

Alle Patient:innen wurden mindestens ein Jahr lang nachbeobachtet. Basierend auf dem weiteren Behandlungsverlauf einschließlich weiteren erhobenen diagnostischen Befunden aus Folgeoperationen und Verlaufsuntersuchungen wurde die Einteilung in „Osteitis“ und „Kontrolle“ bei allen Patient:innen neu evaluiert und im Falle einer anfänglichen Fehldiagnose korrigiert (Hackenberg et al., 2023).

2.5 Osteitis-Score

In einem weiteren Schritt wurde ein Osteitis-Score entwickelt, der die Befunde aus der MRT und ggf. CT, der Mikrobiologie und Histologie über ein Punktsystem skaliert und kombiniert und durch einen Gesamtpunktwert eine Handlungsempfehlung gibt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patient:innen wurden gemäß den Erstbefunden aus der MRT, CT, der Mikrobiologie und Histologie anhand dieses Scores und der erreichten Punktzahl in „Osteitis“ und „Kontrollen“ eingeteilt. Diese Einteilung wurde mit der finalen Einteilung der Patient:innen nach dem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr verglichen. Des Weiteren wurde die Therapieempfehlung, die sich aus dem Score ergeben hätte, mit der Therapie, die tatsächlich durchgeführt wurde oder hätte

durchgeführt werden müssen, verglichen. Darauf aufbauend wurde die Aussagekraft des Osteitis-Scores bewertet.

2.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte deskriptiv mit dem Statistikprogramm Prism Version 8.4.0 (Prism, GraphPad Software, Boston, U.S.A). Auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen wurde mit dem unverbundenen T-Test bei normalverteilten Variablen und dem Mann-Whitney-U-Test bei nicht normalverteilten Variablen getestet. Die statistische Signifikanz wurde bei $p \leq 0,05$ festgesetzt.

2.7 Eigenanteil

Die Arbeit wurde unter der Betreuung von Dr. R. K. Hackenberg und Univ.-Prof. Dr. rer. nat. F. Schildberg durchgeführt. Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Frau Dr. R. K. Hackenberg und Univ.-Prof. Dr. rer. nat. F. Schildberg. Die Blutentnahmen sowie die intraoperative Probenentnahmen erfolgten durch Dr. R. K. Hackenberg. Die für die Studie benutzten MRT/ CT-Aufnahmen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. C. Endler befundet. Die zur Verfügung gestellten histologischen Gewebeproben wurden unter Aufsicht von Prof. V. Tischler aufbereitet, untersucht und befundet. Die mikrobiologischen Proben wurden durch das Institut für Mikrobiologie der Universität Bonn gemäß Institutsstandard untersucht und von mir ausgewertet. Die statistische Auswertung dieser Arbeit erfolgte selbständig durch mich. Die Erhebung aller epidemiologischen Daten und die Auswertung aller in der Dissertation benutzten Befunde wurde selbständig durch mich durchgeführt. Diese wurden im Rahmen der Dissertationsschrift von Dr. R. K. Hackenberg überprüft und für die Publikation Hackenberg et al., 2023 benutzt. Eine Unterstützung bei der Auswertung und Interpretation der publizierten Daten erfolgte durch Dr. J. Surendar, Dr. K. Welle und Dr. K. Kabir. Der Osteitis Score konnte von mir in Zusammenarbeit mit Dr. R. K. Hackenberg erstellt werden und für die Publikation Hackenberg et al., 2023 freigegeben werden. Ich versichere, die Promotionsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

3. Ergebnisse

3.1 Demographische Werte

Zwischen März 2020 und Februar 2021 wurden insgesamt 15 Patient:innen mit Verdacht auf eine Osteitis in der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Bonn eingeschlossen. Von den 15 eingeschlossenen Patient:innen wurde bei 9 in der initialen Diagnostik eine Osteitis nachgewiesen, sodass diese der Osteitisgruppe zugewiesen wurden. Die übrigen 6 wurden der Kontrollgruppe zugewiesen. Im Rahmen der Reevaluation nach dem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 1 Jahr zeigte sich keine Abweichung in der initial gestellten Diagnose, ob eine Osteitis vorliegt, sodass keine Änderung der Gruppenzuweisung notwendig war (Hackenberg et al., 2023).

Von den 9 Osteitispatient:innen waren 6 männlich (66 %), 3 weiblich (33 %) und niemand divers (0 %), während in der Kontrollgruppe 4 männlich (66 %), 2 weiblich (33 %) und niemand divers (0 %) waren. Das Durchschnittsalter lag in der Osteitisgruppe bei 55 ± 19 Jahren und in der Kontrollgruppe bei 54 ± 18 Jahren. Die Anzahl der Operationen unterschied sich zwischen den 2 Gruppen nicht signifikant ($p=0,199$) und betrug in der Osteitisgruppe 13 ± 8 , während sie in der Kontrollgruppe 7 ± 4 betrug. Die Krankenhausverweildauer lag in der Osteitisgruppe bei 81 ± 70 Tagen und in der Kontrollgruppe bei 53 ± 34 Tagen. Von den 9 Osteitisfällen wurde bei 6 eine akute Osteitis und bei 3 eine chronische Osteitis diagnostiziert. 2 Patient:innen mit chronischer Osteomyelitis lehnten ein radikales Knochendébridement und einen Knochenaufbau ab, sodass die Anzahl der Operationen und die Dauer des Krankenhausaufenthaltes vergleichsweise gering waren. Ohne diese beiden Patient:innen war die durchschnittliche Dauer des Krankenhausaufenthaltes in der Osteitisgruppe länger (Osteitisgruppe gesamt: 81 ± 70 Tage vs. Osteitisgruppe ohne 2 chron. Osteitiden: 101 ± 67 Tage) und die durchschnittliche Anzahl der Operationen höher (Osteitisgruppe gesamt: 13 ± 8 vs. Osteitisgruppe ohne 2 chron. Osteitiden: 15 ± 8). Verglichen mit der Kontrollgruppe waren in der Osteitisgruppe sowohl mit als auch ohne den 2 Patient:innen, die die rekonstruktiven Operationen abgelehnt haben, die Dauer des Krankenhausaufenthaltes

länger und die Anzahl der Operationen höher. Beides war jedoch nicht signifikant. (Hackenberg et al., 2023). Tabelle 7 zeigt die epidemiologischen Daten beider Gruppen.

Tab. 7: Epidemiologische Daten beider Gruppen mit Signifikanzwert (übersetzt und modifiziert nach Hackenberg RK et al., 2023)

		Osteitis	Kontrolle	p-Wert	
Anzahl der Patient:innen [n]		9	6	-	
Alter [y]*		55±19 [26; 79]; 56	54±18[30; 78]; 54	p=0,908	
Geschlecht [n]	Weiblich	3	2	p=0,493	
	Männlich	6	4		
	Divers	0	0		
Anzahl der Operationen [n]*		13±8 [2;28]; 10. **15 ± 8 [4; 28]; 15	7±4[3; 15]; 7,5	p=0,199 **p=0,873	
Krankenhausverweildauer [d]*		81±70 [6; 213]; 64. **101±67 [8; 213]; 109	53±34 [5; 94]; 50	p=0,387 **p=0,141	
Art der Verletzung [n]	Monotrauma	6	4	p=0,152	
	Polytrauma	3	2		
Komplikationen	Tod [n]	1	0	p=0,465	
	Komplikation [n]	5	2		
Lokalisierung [n]	Obere Extremität	Hand / Finger	1	Häufigkeit obere Extremität vs. untere Extremität ***.	
		Unterarm/Elfenbogen	0		1
		Oberarm	1		0
		Schulter	0		0

	Untere Extremität	Sprunggele nk/Fuß	0	2	Osteitis- gruppe: p=0,237; Kontroll- gruppe: p=0,105
		Unterschen kel/Knie	5	3	
		Oberschenk el	1	0	
		Hüfte	1	0	

*Mittelwert±Standardabweichung [Minimum; Maximum]; Median, **Werte bezogen auf die Osteitisgruppe ohne n=2, die die rekonstruktiven Operationen abgelehnt haben, *** p-Wert der Verteilung zwischen oberer und unterer Extremität jeweils innerhalb der Gruppen. (Hackenberg et al., 2023)

Alle Patient:innen sowohl in der Kontroll- als auch Osteitisgruppe hatten ein Trauma in der Anamnese an der betroffenen Extremität. In der Osteitisgruppe hatten 6 Patient:innen ein Monotrauma und 3 ein Polytrauma. In der Kontrollgruppe hatten 4 Patient:innen ein Monotrauma und 2 Fälle hatten ein Polytrauma erlitten. 6 der Patient:innen entwickelten eine akute Osteitis im direkten Zusammenhang mit dem erlittenen Unfall, die restlichen 3 Patient:innen zeigten eine Osteitis als Folge einer länger zurückliegenden Verletzung oder wiederholten Operationen. 4 der 9 Osteitispatient:innen erlitten eine primär offene Verletzung. In der Kontrollgruppe hatten 2 Patient:innen eine primär offene Verletzung und die restlichen 4 eine geschlossene Verletzung (Hackenberg et al., 2023).

Alle Patient:innen der Kontrollgruppe entwickelten einen Weichteilinfekt im direkten Zusammengang mit einem Trauma. 3 Patient:innen zeigten eine akute Weichteilinfektion die restlichen 3 eine chronische Wundheilungsstörung (Hackenberg et al., 2023).

5 Osteitispatient:innen zeigten eine trotz therapeutischen Maßnahmen persistierende Osteitis und 1 Patientin hatte einen letalen Ausgang aufgrund einer Infektabsiedlung mit Sepsis und Multiorganversagen, während in der Kontrollgruppe 2 Patient:innen im Verlauf einen rezidivierenden Wundinfekt zeigten (Hackenberg et al., 2023).

Bezüglich der Nebendiagnosen wiesen insgesamt 5 Patient:innen eine Arterielle Hypertonie (n=4 in der Osteitis- und n=1 in der Kontrollgruppe), 2 Patient:innen

Herzrhythmusstörungen (jeweils n=1 in der Osteitis- und Kontrollgruppe), 2 Patient:innen eine koronare Herzkrankheit (jeweils n=1 in der Osteitis- und Kontrollgruppe), 2 Patient:innen eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD) (jeweils n=1 in der Osteitis- und Kontrollgruppe), 3 Patient:innen einen Diabetes Mellitus (n=2 in der Osteitis- und n=1 in der Kontrollgruppe), 2 Patient:innen eine chronische Niereninsuffizienz (jeweils n=1 in der Osteitis- und Kontrollgruppe) auf und litten 2 Patient:innen an einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) (jeweils n=1 in der Osteitis- und Kontrollgruppe) sowie 4 Patient:innen an einem Alkoholabusus oder einer Drogenabhängigkeit (jeweils 2 Patient:innen in der Osteitis- und Kontrollgruppe). In der Kontrollgruppe wurde zudem einmal ein Nikotinabusus angegeben. Insgesamt wurde durch n=3 eine Tumorerkrankung in der Anamnese angegeben (n=2 in der Kontrollgruppe und n=1 in der Osteitisgruppe). Jeweils einmal wurde in den Gruppen eine Lymphadenopathie oder Gammopathie angegeben.

In der Osteitisgruppe lag einmal eine chronisch venöse Beinveneninsuffizienz vor. In der Kontrollgruppe hatten 2 Patient:innen eine Autoimmunerkrankung (Lupus Erythematodes und Psoriasis).

Die Nebendiagnosen sind in Tabelle 8 in Abhängigkeit der Gruppen dargestellt.

Tab. 8: Nebendiagnosen entsprechend den Gruppen

Nebendiagnosen		Osteitisgruppe	Kontrollgruppe
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	Arterielle Hypertonie	n=4	n=1
	Herzrhythmusstörungen	n=1	n=1
	Koronare Herzkrankheit	n=1	n=1
Gefäßerkrankungen	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)	n=1	n=1
	Chronische venöse Insuffizienz	n=1	n=0

Pulmonale Erkrankungen	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	n=1	n=1
Metabolische / Endokrinologische Erkrankungen	Diabetes mellitus Typ 2	n=2	n=0
	Diabetes mellitus Typ 1	n=0	n=1
Autoimmunerkrankungen	Lupus Erythematodes	n=0	n=1
	Psoriasis	n=0	n=1
Malignom	Pankreas-/Ovarial-/Mammaarzinom	n=1	n=2
	Lymphadenopathie/Gammopathie	n=1	n=1
Sonstige	Chronische Niereninsuffizienz	n=1	n=1
	Hypercholesterinämie	n=0	n=1
	Neurologische/Psychiatrische Erkrankung (Hirnblutung/Epilepsie/Depression)	n=1	n=2
	Alkoholabusus	n=1	n=1
	Nikotinabusus	n=0	n=1
	Drogenabhängigkeit	n=1	n=1

*pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung

Sowohl in der Osteitisgruppe als auch in der Kontrollgruppe hat sich gezeigt, dass bei allen Patient:innen mindestens ein Risikofaktor für eine Osteitis vorgelegen hat, der entweder durch eine offene Fraktur/Verletzung/mehrere Voroperationen oder durch eine Vorerkrankung, die eine Immunsuppression oder Durchblutungsstörung mit sich bringt, bedingt war. In der Osteitisgruppe hatten sogar 3 Patient:innen zwei relevante

Risikofaktoren (mehrere Voroperationen und Begleiterkrankungen wie pAVK, Diabetes mellitus oder Immunsuppression).

Tabelle 9 gibt die Anzahl der Patient:innen in den Gruppen in Abhängigkeit von der Verletzungsentität und den Risikofaktoren an (Hackenberg et al., 2023).

Tab. 9: Anzahl der Patient:innen in den Gruppen in Abhängigkeit von der Verletzungsentität und den Risikofaktoren (übersetzt und modifiziert nach Hackenberg RK et al., 2023)

Risikofaktoren und Art der Verletzung		Osteitisgruppe	Kontrollgruppe
Offene Fraktur	Total	3	2
	Mit pAVK, DM oder immunsuppressiver Erkrankung/Behandlung	0	0
Geschlossene Fraktur	Total	5	3
	Mit mehreren Operationen	2	0
	Mit pAVK, DM oder immunsuppressiver Erkrankung/Behandlung	0	3
	Mit mehreren Operationen und pAVK, DM oder immunsuppressiver Erkrankung/Behandlung.	3	0
Weichteil-/perforierende Verletzung ohne Fraktur	Total	1	1
	Mit pAVK, DM oder immunsuppressiver Erkrankung/Behandlung	0	1

*pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit, DM: Diabetes mellitus (Hackenberg et al., 2023)

3.2. Magnetresonanztomographie

Bei 14 der 15 Patient:innen erfolgte eine MRT mit Kontrastmittel des betroffenen Areals. In einem Fall in der Osteitisgruppe wurde auf ein MRT verzichtet und das durchgeführte CT als ausreichend eingestuft, da es bereits deutliche Zeichen einer Osteitis mit Knochendestruktion, Osteolyse und Sequestern zeigte.

7 der 8 Osteitispatient:innen zeigten MR-tomographisch osteitistypische ossäre Veränderungen. Zusammen mit der CT war folglich bei 8 von 9 Osteitispatient:innen in der Bildgebung eine Osteitis nachweisbar (88,9 %). Ein Fall (11,1 %) wurde als unspezifisch eingestuft, da der Knochen in dieser MRT Veränderungen aufwies, diese jedoch nicht eindeutig einer Osteitis zugeschrieben werden konnten oder noch im Rahmen postoperativer Reaktionen waren.

In der Kontrollgruppe zeigten 4 Patient:innen keine ossären Veränderungen (66,7 %), während bei 2 Patient:innen (33,3 %) eine Osteitis nicht sicher ausgeschlossen werden konnte und diese somit als unspezifisch eingestuft werden mussten (Hackenberg et al., 2023). Tabelle 10 stellt die Befunde der MRTs für beide Gruppen dar.

Tab. 10: MRT-Befunde in beiden Gruppen in Hinblick auf osteitistypische Veränderungen (übersetzt und modifiziert nach Hackenberg RK et al., 2023)

Gruppe	Osteitistypische ossäre Veränderungen	Unspezifische ossäre Veränderungen	Keine ossäre Veränderung
Osteitis	n=8*	n=1	n=0
Kontrolle	n=0	n=2	n=4

*inkl. 1 CT, das ausreichende Kriterien für eine Osteitis hat. (Hackenberg et al., 2023)

Abbildungen 1-5,8 und 9 zeigen MRTs mit repräsentativer Abbildung osteitistypischer ossärer Veränderungen von Patient:innen aus der Osteitisgruppe.

Abbildung 6 zeigt repräsentative Bilder des MRTs mit unspezifischen ossären Veränderungen des einen Osteitisfalls.

Abbildung 7 zeigt das CT des Osteitisfalls, wo bereits im CT osteitistypische Veränderungen vorlagen.

Die als unspezifisch eingestuften MRTs der Kontrollgruppe sind in den Abbildungen 12 und 13 dargestellt. Die MRT-Bilder ohne eine ossäre Beteiligung von Patient:innen der Kontrollgruppe sind in den Abbildungen 10, 11, 14 und 15 dargestellt.

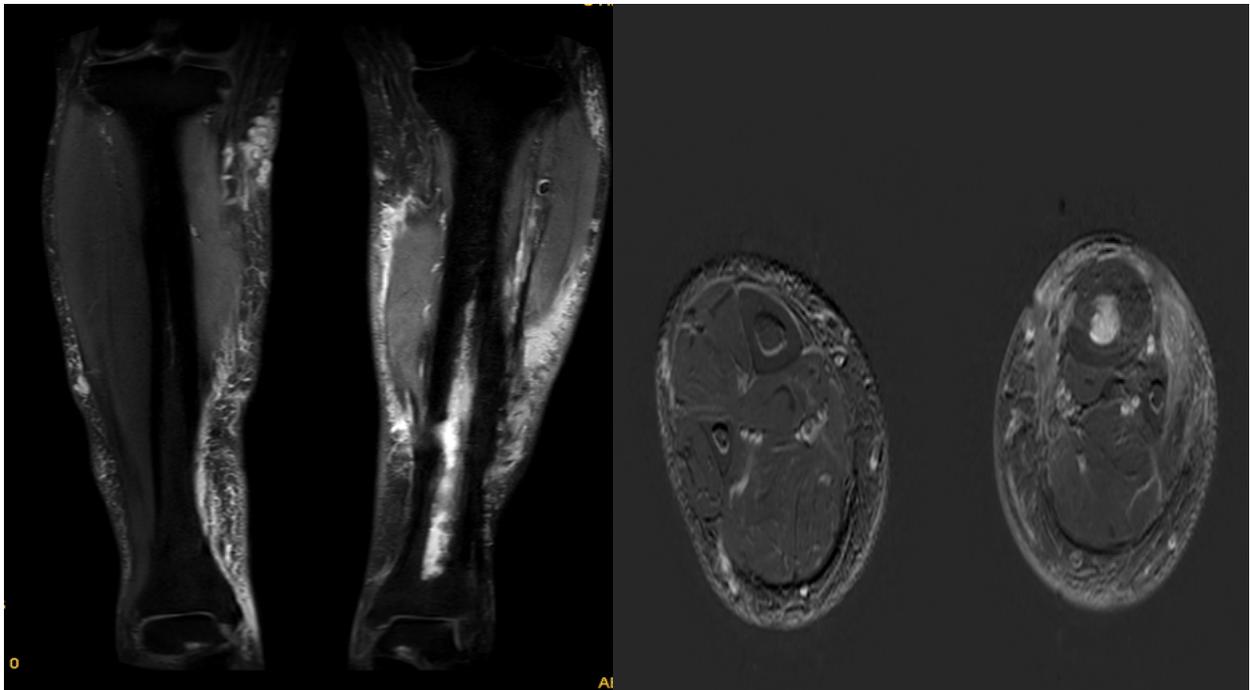


Abb. 1: Patient:in 1, Osteitisgruppe: MRT Unterschenkel beidseits: links STIR-TSE-Sequenz koronar und rechts T1-TSE-Sequenz axial mit Signalanhebung des Knochenmarks des linken Unterschenkels und dem periösären Weichteilgewebe.

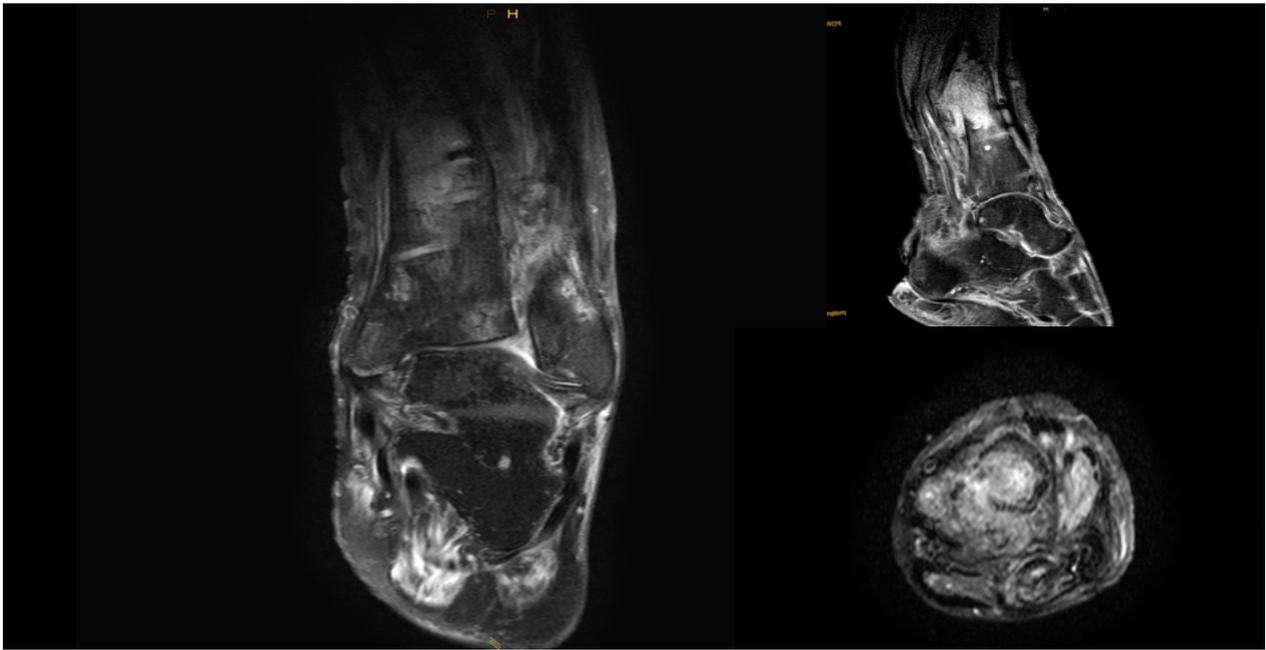


Abb. 2: Patient:in 2, Osteitisgruppe: MRT eines linken Sprunggelenkes (PDw), links koronar und rechts sagittal und axial, mit Zeichen einer Osteitis: Kortikaliszerstörung mit deutlicher Signalintensität im Knochenmark im Sinne eines Knochenödems und intraossären Abszesses. Deutliche Weichteilreaktion.

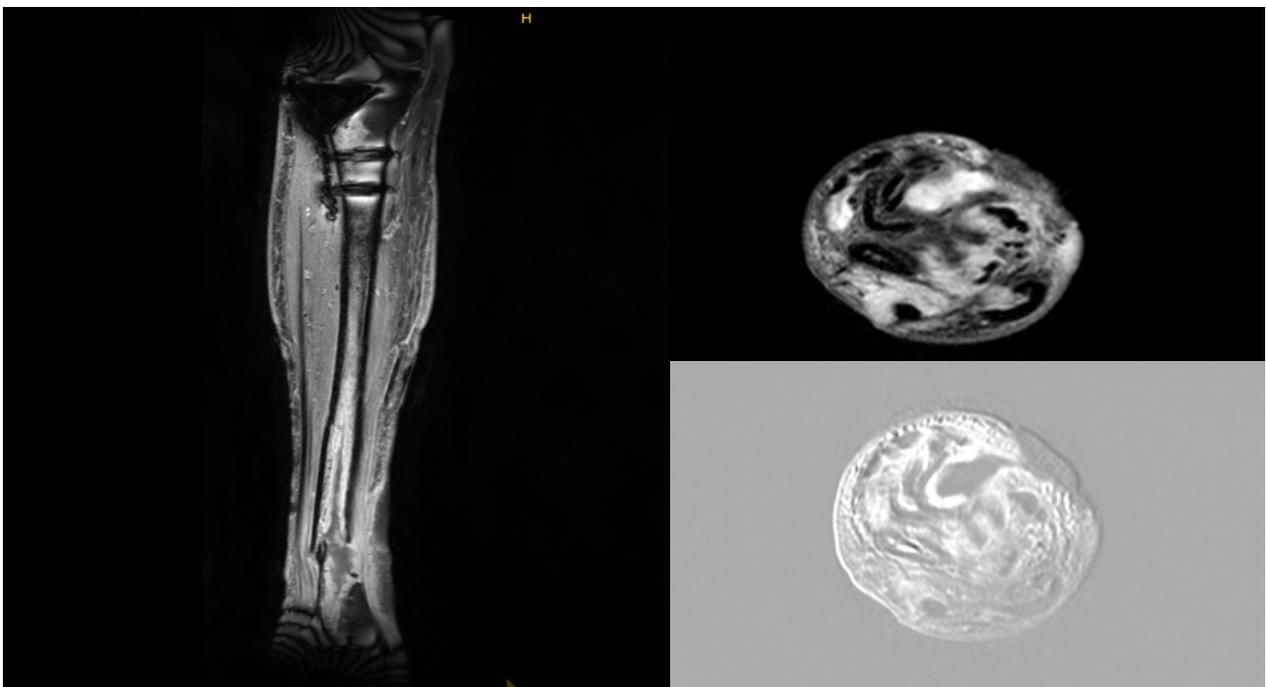


Abb. 3: Patient:in, 3 Osteitisgruppe: MRT des linken Unterschenkels mit intramedullärem Abszess der distalen Tibia (links koronar T1w + KM). Rechts axial, oben T2w mit deutlicher intramedullärer Flüssigkeitsansammlung im Vergleich zur T1w unten rechts.

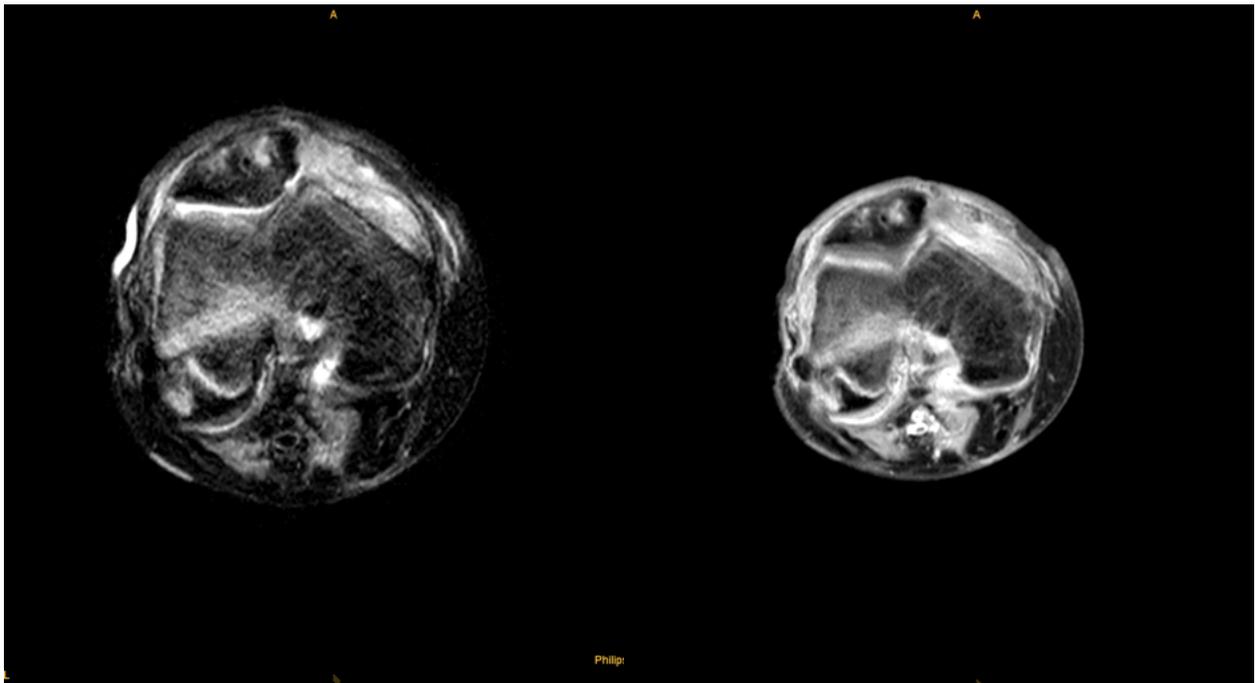


Abb. 4: Patient:in 4, Osteitisgruppe: MRT des rechten Knies (axial, T1w + KM) mit intrapatellärer Anreicherung als Zeichen für ein Knochenödem mit peripherer Anreicherung im Rahmen eines intraössaeren Abszesses.

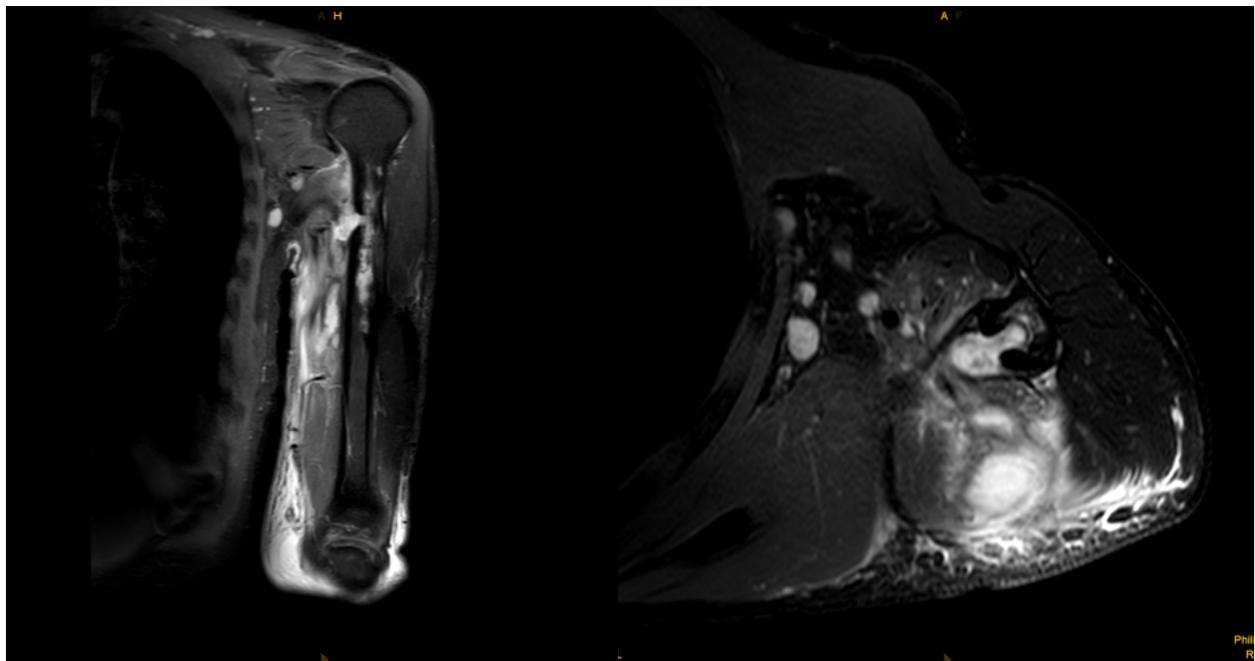


Abb. 5: Patient:in 6, Osteitisgruppe: MRT eines linken Obeararmes. Rechts koronar T2w mit klassischen Zeichen eines Osteitis, Abszess mit Durchbruch der Kortikalis und deutlicher Weichteilreaktion. Links axial können dieselben Ereignisse in einer STIR-Sequenz dargestellt werden.

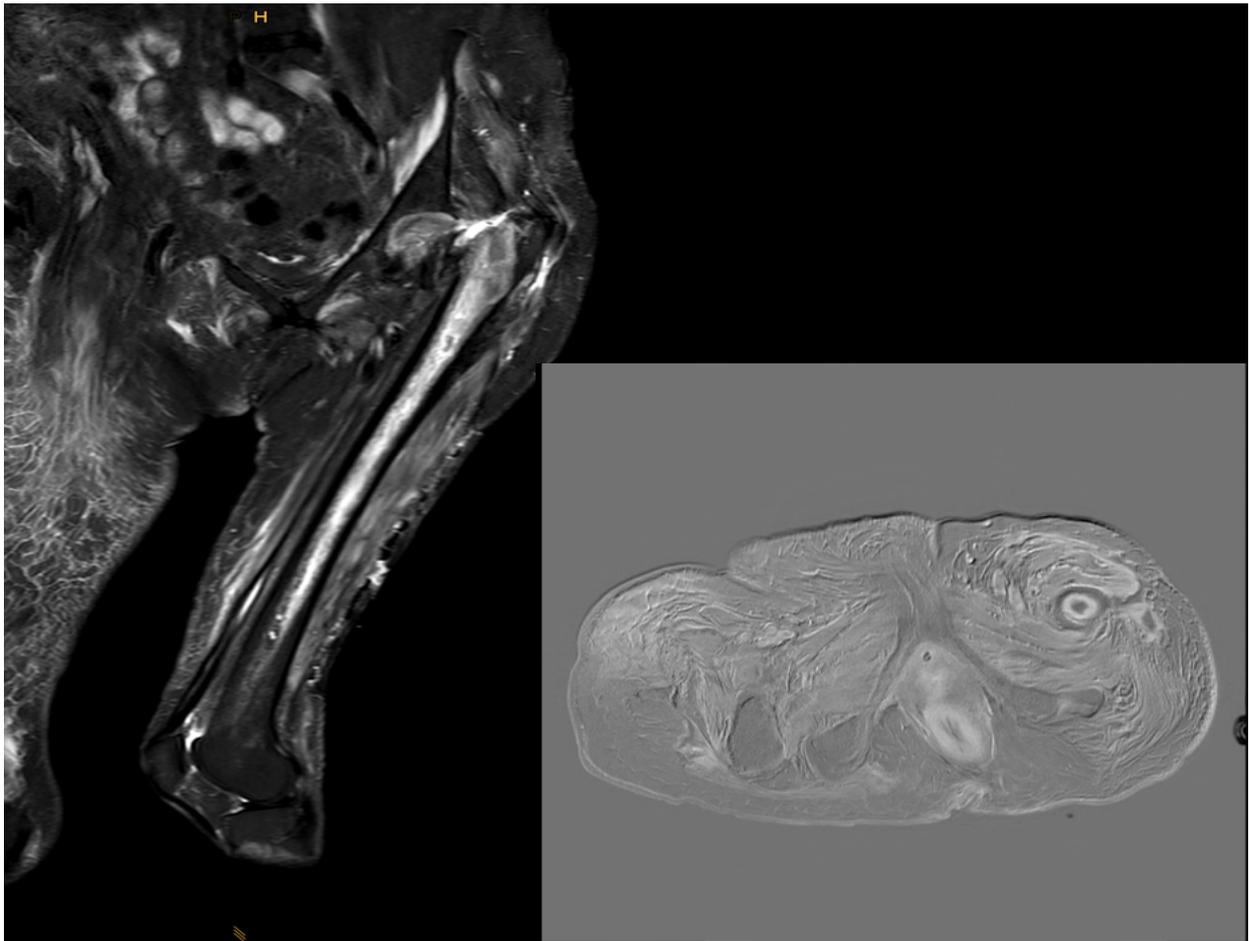


Abb. 6: Patient:in 5, Osteitisgruppe: MRT-Becken mit Oberschenkel bds. Links T2-STIR-Sequenz koronar, rechts T1-TSE-Sequenz axial. Die Abbildung zeigt unspezifische ossäre Veränderungen im MRT des linken Femurs. In dem Studienbild zeigten sich Kontrastmittel-Anreicherungen des Schaftes, welche entzündlich sein könnten, die Knochenkortikalis zeigt sich dennoch im Bild nicht betroffen. Diesbezüglich handelte es sich zum Zeitpunkt der Studie am ehestens um eine reaktive Reaktion des Knochens. In einem Folge-MRT konnten deutliche Osteitiszeichen dargestellt werden.

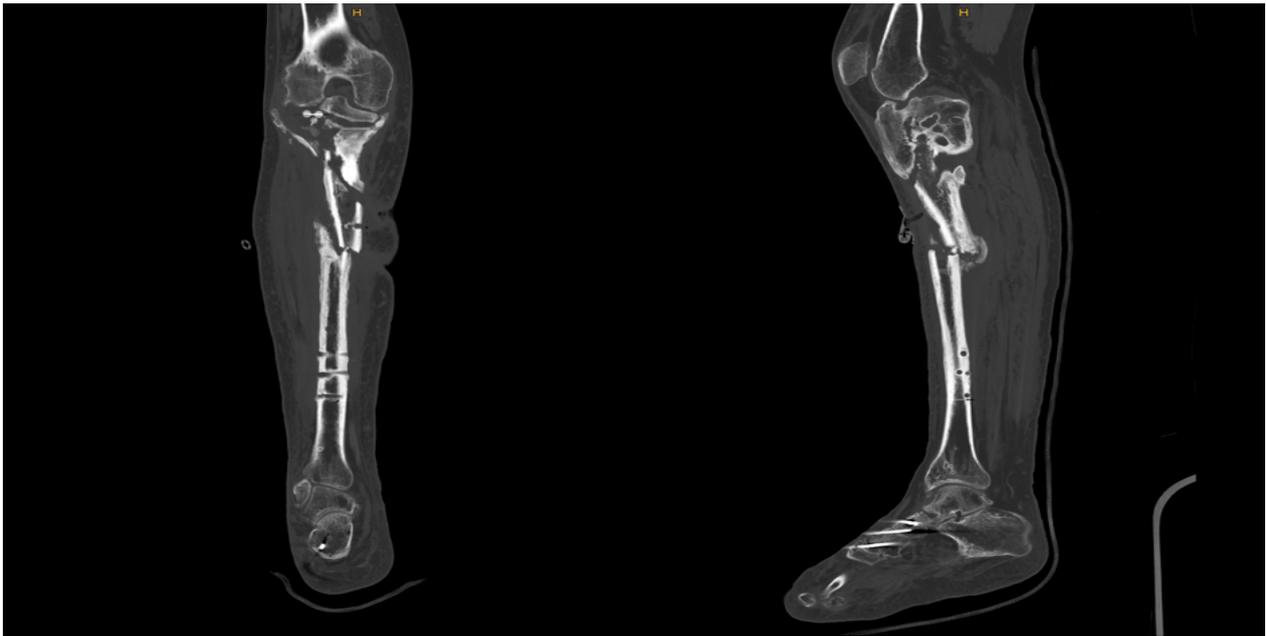


Abb. 7: Patient:in, 8 Osteitisgruppe: CT eines Unterschenkels rechts mit kortikaler Zerstörung, Periostreaktion und Sequesterbildung als Zeichen einer Osteitis der proximalen Tibia (links koronar, rechts sagittal).

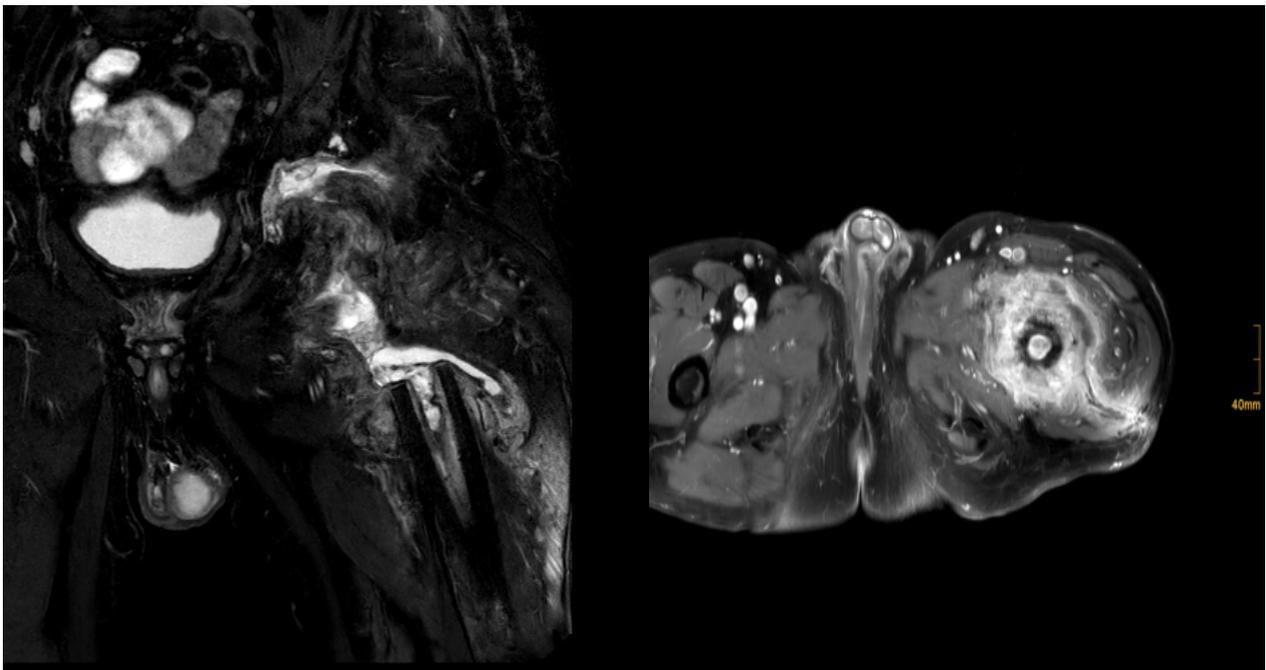


Abb. 8: Patient:in, 7, Osteitisgruppe. MRT des Beckens. Links T2w koronar mit klassischen Zeichen einer Osteitis (intramedullärer Abszess, Weichteilreaktion und Knochenmarksödem) und rechts in der T1w axial starke Anreicherung des Kontrastmittels intramedulläre und im periostären Gewebe.

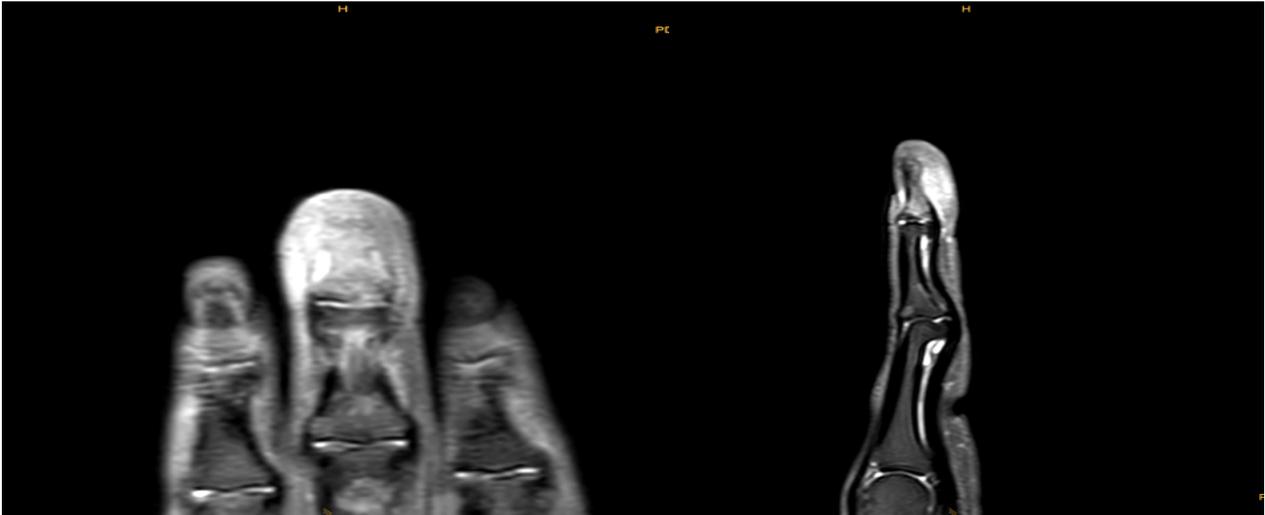


Abb. 9: Patient:in 9, Osteitisgruppe: MRT (PDw) Aufnahme der rechten Hand mit Kortikaliszerstörung im linken Bild und intramedullären Reaktion als Zeichen einer Osteitis (links koronar und rechts sagittal).

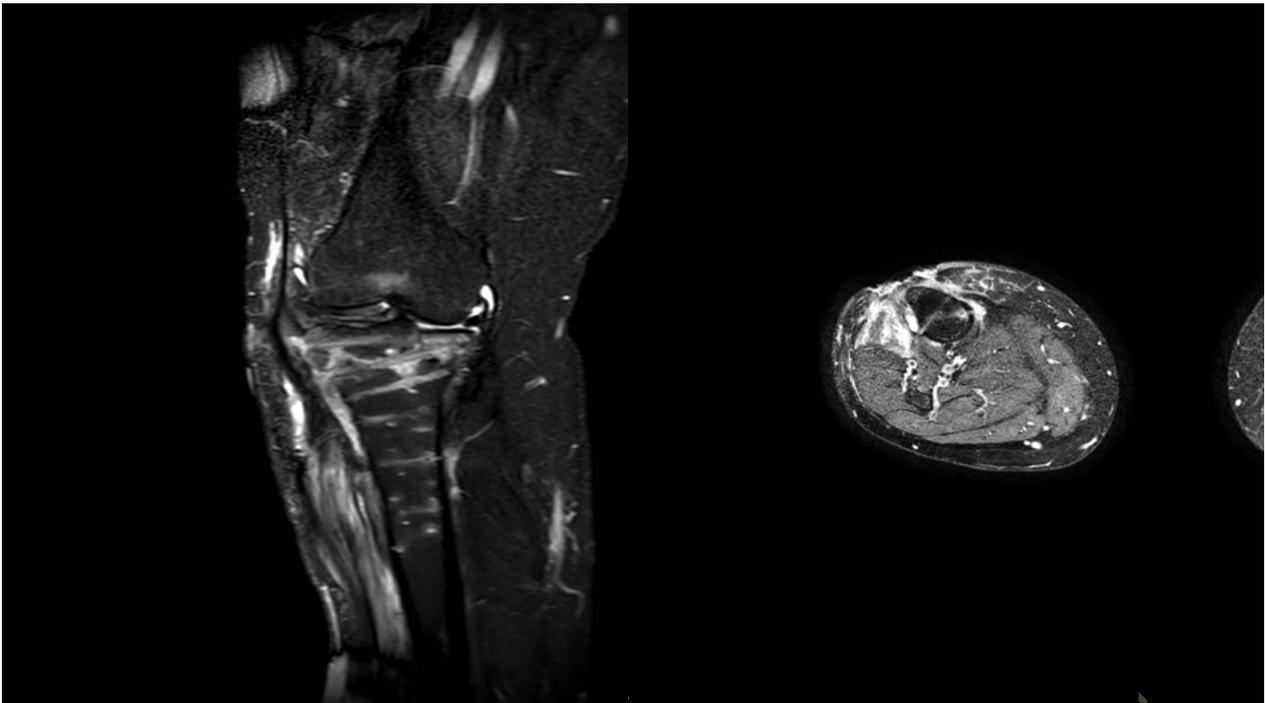


Abb. 10: Patient:in, 1 Kontrollgruppe: MRT Knie rechts (STIR Sequenz links koronar, T2w rechts axial) mit intramedullärem Ödem, periössärer Weichteilreaktion mit deutlicher Signalanhebung als Zeichen eines Weichteilinfektes. Keine Zeichen intramedullärer Sequester oder Abszesse.

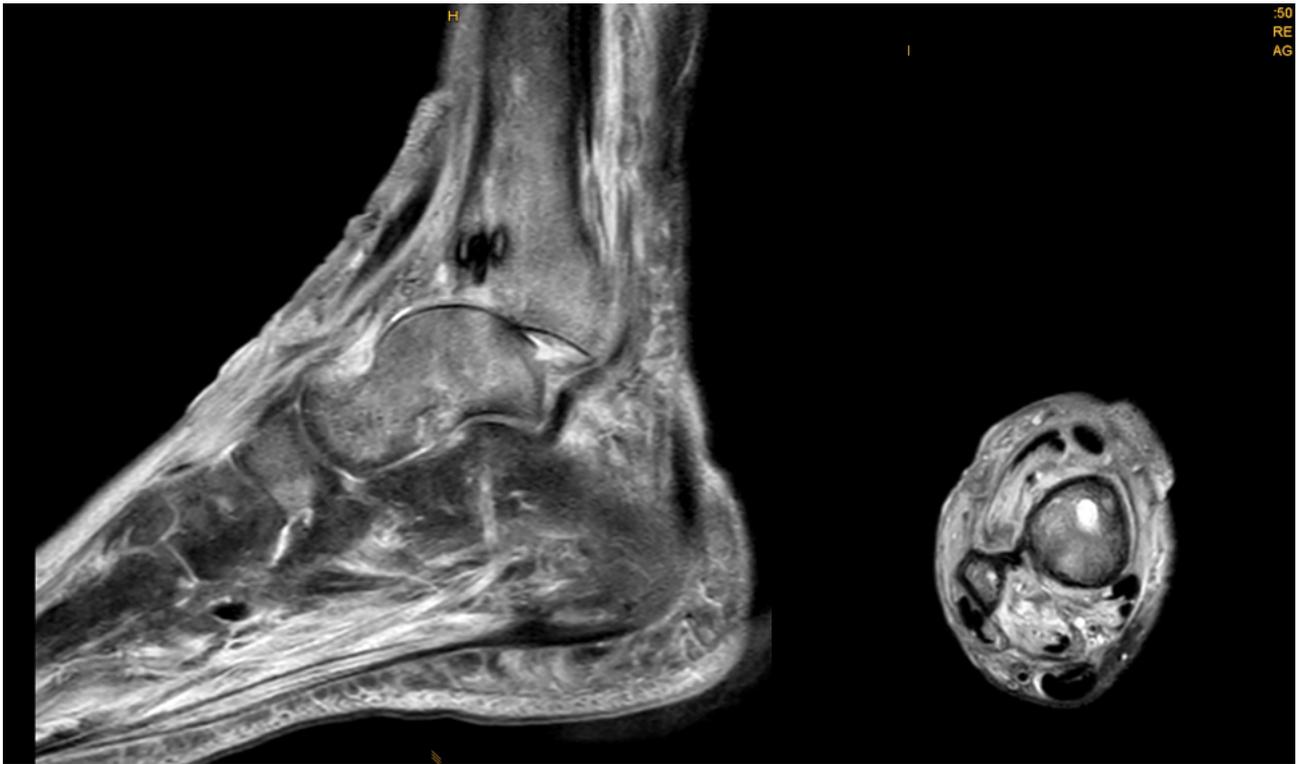


Abb. 11: Patient:in 2, Kontrollgruppe: MRT Sprunggelenk rechts (PDW-TSE links sagittal und rechts axial) ohne Anzeichen einer Kortikaliszerstörung. Keine Anzeichen einer Osteitis.

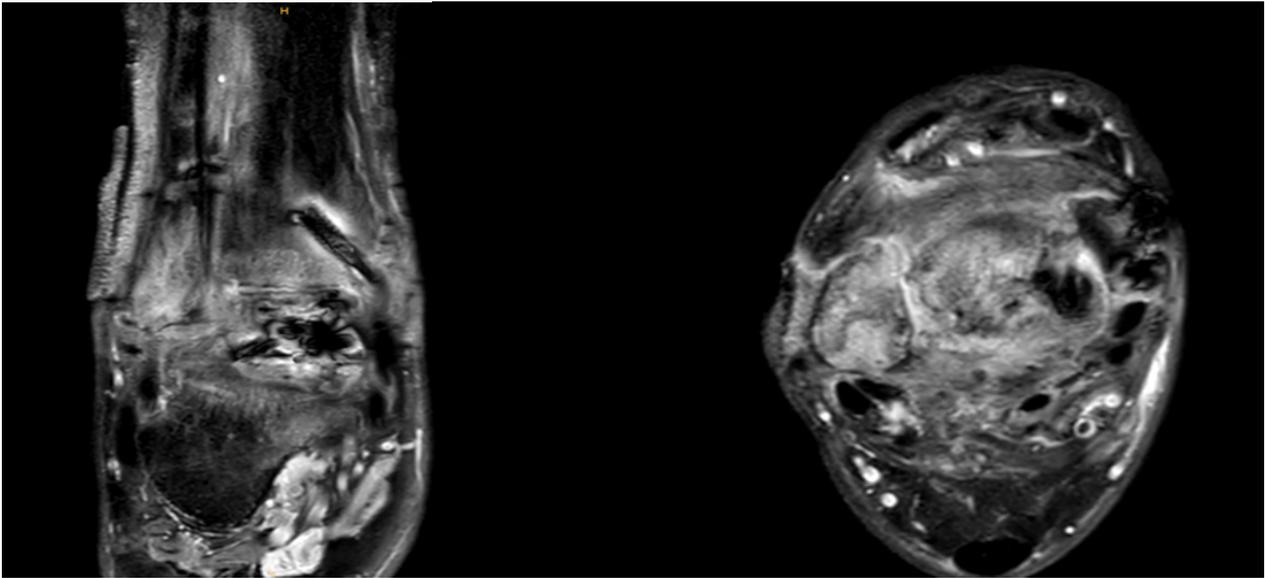


Abb. 12: Patient:in 3, Kontrollgruppe: MRT (PDw, links koronar, rechts axial) der rechten Tibia mit ausgeprägtem Knochenmarködem ohne relevante Kontrastmittelanreicherung und nach schwerer Quetschverletzung.

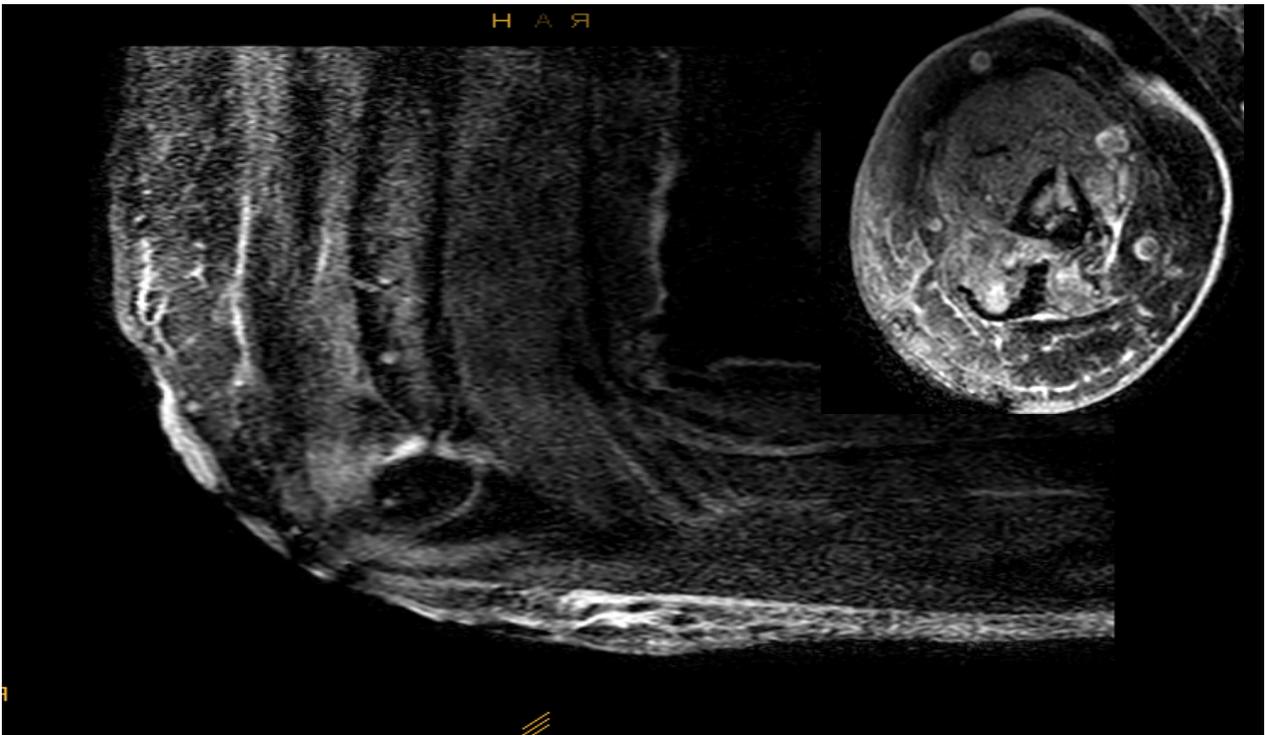


Abb. 13: Patient:in 4, Kontrollgruppe: MRT (PDw, links sagittal, rechts axial) des linken Ellenbogens. Unspezifische Veränderungen des distalen Humerus. Fragliche Kortikaliszerstörung des Olecranons und begleitendes Knochenmarksödem.

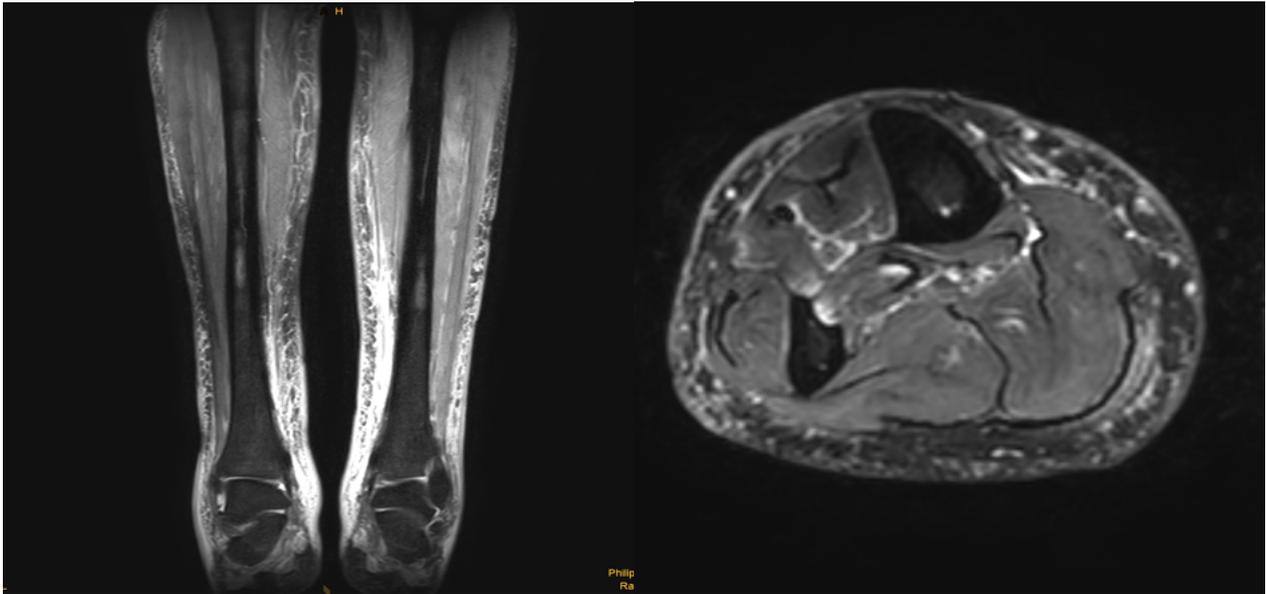


Abb. 14: Patient:in 5, Kontrollgruppe: MRT beider Unterschenkel (T2w, links koronar, rechts axial) mit Weichteilreaktion, aber ohne ossäre Beteiligung im Sinne eines Knochenödems /Sequester/ Abszess oder einer Kortikalisreaktion.

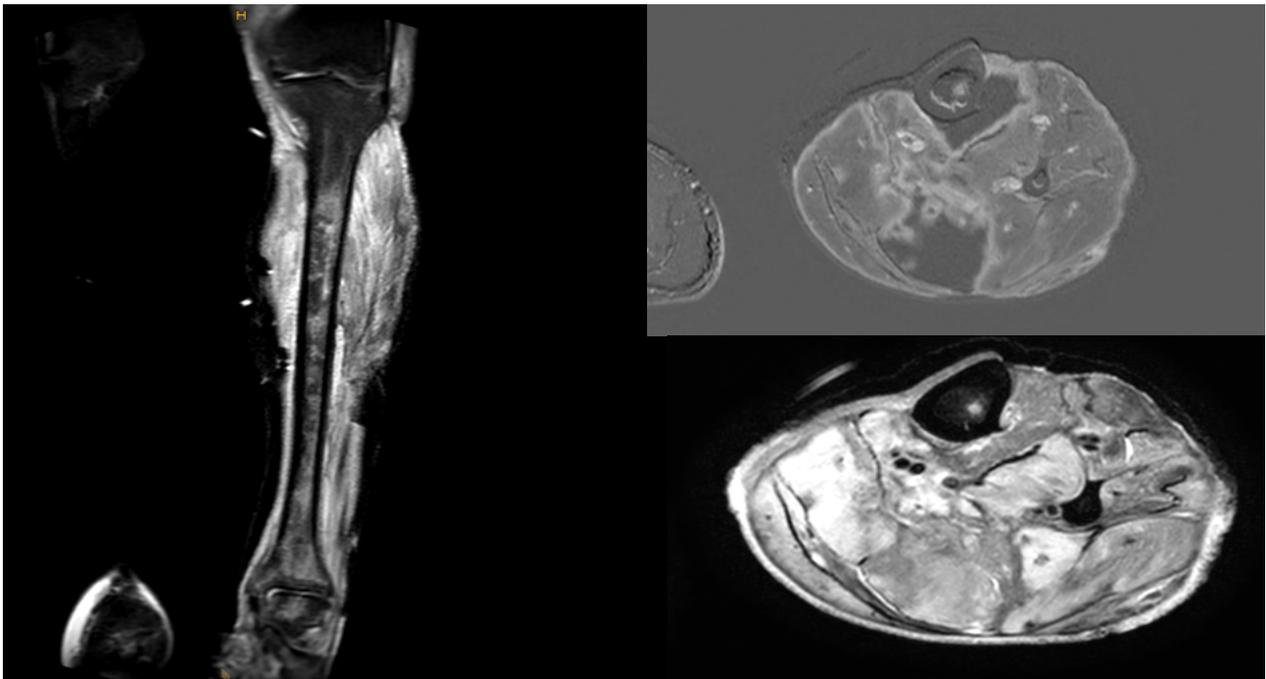


Abb. 15: Patient:in 6, Kontrollgruppe: MRT Unterschenkel links, links koronar STIR-Sequenz und rechts axial T1w oben und T2w unten. Rechts oben und unten Unterschied einer deutlichen Weichteilreaktion zwischen T1- und T2-Wichtungen, insgesamt keine Knochennekrosen oder Sequester sichtbar.

3.3 Mikrobiologie

Bei allen Patient:innen wurden im Rahmen des Erstdébridements intraoperative Proben zur mikrobiologischen Untersuchung sowohl aus dem Knochen als auch dem Weichteilgewebe abgenommen.

3.3.1 Osteitisgruppe

Bei allen Patient:innen der Osteitisgruppe wurde mindestens 1 Erreger im Knochen oder Weichteilgewebe isoliert. Bei 8 Patient:innen (88,9 %) konnte ein Erreger im Knochen nachgewiesen werden. In einem Fall (11,1 %) konnte trotz Vorliegen einer Osteitis ein Erreger nur im Weichgewebe isoliert werden. 5 Patient:innen (55,6 %) hatten eine monomikrobielle Osteitis. 3 Patient:innen (33,3 %) hatten eine polymikrobielle Osteitis, wobei bei 2 Patient:innen 2 Erreger und in einem Fall 3 Erreger isoliert wurden. Bei 4 Patient:innen wurden zusätzlich Erreger im Weichgewebe und/oder im Behandlungsverlauf isoliert. Bei 8 der 9 Osteitispatient:innen konnte mindestens ein Erreger der Staphylokokken-Spezies (*Staphylococcus aureus*, *capitis*, *epidermidis*, *saccharolyticus* oder *haemolyticus*) im Knochen nachgewiesen werden. Weitere Erreger im Weichteil oder im Knochen waren jeweils einmal *Staphylococcus pettenkoferi*, *Escherichia coli*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis*, *Klebsiella pneumoniae*, *Candida albicans*, *Stenotrophomonas maltophilia*, *Havnia alvei*, *Klebsiella oxytoca*, *Citrobacter spp.* und *Bacteroides fragilis*. Bei 2 Patient:innen wurden Pseudomonaden (*Pseudomonas aeruginosa* und *fluorescens*) isoliert. Bei den Patient:innen mit Nachweis von *S. aureus* handelte es sich jeweils um einen Methicillin-sensiblen *Staphylococcus aureus* (MSSA).

Die Anzahl der abgenommenen Proben sowie die verschiedenen Erreger der Osteitisgruppe sind in Tabelle 11 dargestellt (Hackenberg et al., 2023).

Tab. 11: Infektionserreger der Osteitisgruppe (übersetzt und modifiziert nach Hackenberg RK et al., 2023)

Osteitisgruppe	Anzahl der Proben	Ersterreger im Knochen	Weitere Infektionserreger (Weichteil sowie Knochen)
1	10	S. haemolyticus	Escherichia coli S. aureus (MSSA)
2	13	S. epidermidis Pseudomonas aeruginosa	-
3	20	S. aureus (MSSA)	S. epidermidis Bacillus cereus
4	24	S. epidermidis	-
5	>30	Enterococcus faecalis Klebsiella pneumoniae S. epidermidis	Candida albicans Stenotrophomonas maltophilia Havnia alvei Klebsiella oxytoca Citrobacter spp. Bacteroides fragilis
6	4	S. aureus (MSSA)	-
7	>30	S. aureus (MSSA) S. saccharolyticus	S. epidermidis S. pettenkoferi
8	>30	S. capitis	-
9	8	-	Pseudomonas fluorescens

*S: Staphylococcus, MSSA: Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus (Hackenberg et al., 2023)

3.3.2 Kontrollgruppe

Bei keinem der Patient:innen der Kontrollgruppe wurde ein Erreger aus den Knochenproben isoliert. Bei 5 der 6 Kontrollpatient:innen wurde mindestens ein Erreger

im Weichteilgewebe isoliert. Bei 4 der Patient:innen handelte es sich um eine polymikrobielle Infektion. Bei einem Patienten konnte weder im Knochen noch im Weichteilgewebe ein Erreger nachgewiesen werden. *Staphylococcus epidermidis* und *Staphylococcus haemolyticus* konnten zweimal isoliert werden. Weitere Erreger, welche jeweils nur einmal isoliert wurden, waren: *Candida parapsilosis*, *Roseomonas mucosa*, *Enterobacter. cloacae*, *Acinetobacter bereziniae* und *Iwoffii*, *Staphylococcus aureus* (MSSA) und *Staphylococcus agalactiae*.

In Tabelle 12 sind die isolierten Erreger und die Anzahl der Proben der Kontrollgruppe aufgelistet (Hackenberg et al., 2023).

Tab. 12: Infektionserreger der Kontrollgruppe (übersetzt und modifiziert nach Hackenberg RK et al., 2023)

Kontrollgruppe	Anzahl der Proben	Erreger
1	13	S. haemolyticus Candida parapsilosis
2	10	S. haemolyticus S. epidermidis Roseomonas mucosa
3	5	Enterobacter cloacae Acinetobacter bereziniae Acinetobacter Iwoffii
4	8	S. aureus (MSSA) S. agalactiae
5	6	S. epidermidis
6	2	-

*S: Staphylococcus, MSSA: Methicillin-sensibler Staphylococcus aureus (Hackenberg et al., 2023)

3.4 Histologie

Histologische Proben des Knochens und des Weichgewebes wurden beim ersten Debridement bei allen Patient:innen der Osteitisgruppe bis auf einen Fall entnommen. In diesem einen Fall wurden nur Weichteilproben entnommen, die positiv für Entzündungen waren. Eine Wiederholung wurde nicht durchgeführt, da keine Revisionsoperation wegen persistierender Osteitis durchgeführt wurde. Bei allen Kontrollpatient:innen wurden Proben aus dem Knochen für die histologische Untersuchung entnommen. Bei 2 Kontrollpatient:innen wurden keine zusätzlichen histologischen Proben aus dem Weichteilgewebes entnommen (Hackenberg et al., 2023).

Bei allen Patient:innen der Osteitisgruppe zeigten die Knochenproben chronisch granulierende Entzündungen und waren somit positiv für Osteitis (100 %). Bei allen Patient:innen der Osteitisgruppe, denen Weichteilproben entnommen wurden (n=8), wurde zusätzlich eine begleitende chronische granulierende Entzündung des Weichteilgewebes diagnostiziert (Hackenberg et al., 2023).

Kein:e Patient:in in der Kontrollgruppe wies in den Knochenproben Anzeichen einer Entzündung auf, wodurch einen Osteitis ausgeschlossen werden konnten (100 %). Von den Patient:innen mit zusätzlichen Weichteilproben in der Kontrollgruppe wiesen 3 Anzeichen einer chronischen granulierenden Entzündung im Weichteilgewebe auf und in einem Fall lag eine periimplantäre Membranbildung vor. Basierend auf den histologischen Knochenproben wurde bei allen Patient:innen korrekt eine Osteitis diagnostiziert oder eine Osteitis ausgeschlossen (Hackenberg et al., 2023). Tabelle 13 und 14 zeigen die histologischen Ergebnisse in beiden Gruppen.

Tab. 13: Histologische Befunde der Osteitisgruppe (übersetzt und modifiziert nach Hackenberg RK et al., 2023)

Osteitisgruppe	Anzahl der Proben	Histologischer Befund (Knochen und Weichteile)
1	1*	Knochen und Weichteile: Chronisch granulierende Entzündung
2	5	Knochen und Weichteile: Floride und chronisch granulierende Entzündung im Weichteilgewebe sowie im Markraum
3	5	Knochen und Weichteile: Floride und chronisch granulierende Entzündung im periostalen Weichteilgewebe sowie Markraum in Sinne einer Osteitis
4	4	Knochen und Weichteile: Chronisch granulierende Entzündung
5	14	Knochen und Weichteile: Chronisch floride granulierende Entzündung
6	1	Weichteile: Chronisch granulierende Entzündung
7	35	Knochen und Weichteile: Chronisch granulierende Entzündung
8	8	Knochen und Weichteile: Chronisch granulierende Entzündung
9	2	Knochen: mäßiggradige chronisch-granulierende Entzündung

*Histologie nicht im Studienzeitraum durchgeführt worden. (Hackenberg et al., 2023)

Tab. 14: Histologische Befunde der Kontrollgruppe (übersetzt und modifiziert nach Hackenberg RK et al., 2023)

Kontrollgruppe	Anzahl der Proben	Histologischer Befund (Knochen und Weichteile)
1	1	Weichteile: Periprothetische Membran vom Abriebtyp Knochen: Kein Anhalt für Osteomyelitis
2	2	Weichteile: Chronische Weichteilentzündung, keine Osteomyelitis Knochen: Kein Anhalt für Osteomyelitis
3	1	Knochen: Kein Anhalt für Osteomyelitis
4	4	Weichteile: Chronisch granulierende, floride ulzerierende und mit Nekrosen einhergehende Entzündung. Knochen: Kein Nachweis einer floriden Entzündung
5	2	Knochen: Kein Anhalt für Osteomyelitis
6	2	Knochen: Kein Anhalt für Osteomyelitis Weichteile: Straffes Bindegewebe, fokal mit eitriger Entzündungsreaktion.

(Hackenberg et al., 2023)

In Abbildung 16 sind exemplarisch histologische Schnitte mit Nachweis einer chronischen Entzündung als Zeichen einer Osteitis und Kontrollen ohne entzündliche Infiltration des Knochengewebes dargestellt.

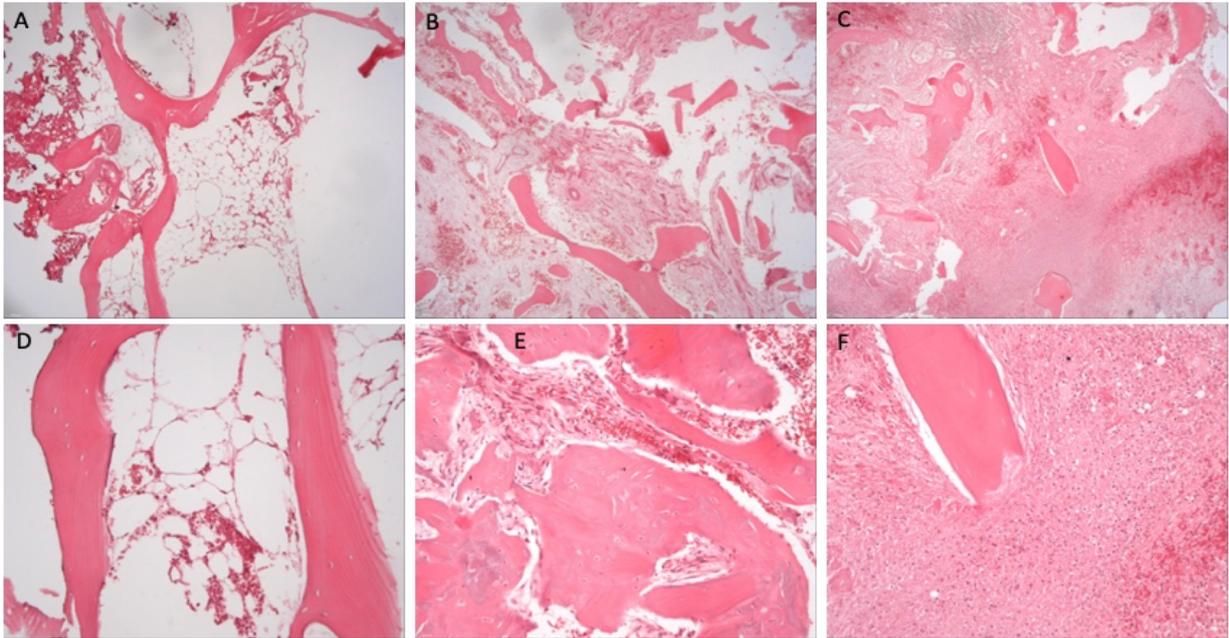


Abb. 16: Histologische Schnitte von Osteitiden und Kontrollen

(A, D) Histologische Schnitte eines Falles der Kontrollgruppe. Knochen trabekel ohne entzündliche Infiltration (Vergrößerung 5x, 20x).

(B, E) Histologische Schnitte einer chronischen Osteitis. Chronische Osteitis mit Markraumfibrose und diffuser granulozytärer Infiltration (Vergrößerung 5x, 20x).

(C, F) Histologische Schnitte einer akuten floriden Osteitis. Knochen trabekel mit granulozytärer Infiltration (Vergrößerung 5x, 20x).

3.5 Laborchemische Werte

3.5.1 CRP

Bei der Analyse der CRP-Werte beider Gruppen konnte festgestellt werden, dass bei allen Patient:innen bis auf einen Fall in der Osteitisgruppe der CRP-Wert zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses oberhalb des Referenzbereiches von 0-3 mg/l lag (Hackenberg et al., 2023). In der Osteitisgruppe lag der maximale Wert bei 161 mg/l und der minimale Wert bei 0,6 mg/l. Der Mittelwert betrug $45,6 \pm 65,2$ mg/l.

Im Vergleich dazu lag der maximale CRP-Wert in der Kontrollgruppe bei 43,05 mg/l und der minimale bei 8,49 mg/l. Der Mittelwert betrug $18,8 \pm 12,8$ mg/l. Beim Vergleich der CRP-Werte der Kontroll- und Osteitisgruppe konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,344$) (Hackenberg et al., 2023).

Die CRP- und Leukozytenwerte der einzelnen Patient:innen können Tabelle 15 entnommen werden.

Tab. 15: CRP und Leukozytenzahl der Osteitis- und Kontrollgruppe

Osteitisgruppe	CRP [mg/l]	Leukozytenzahl [$\times 10^9/l$]
1	5,8	10,89
2	8,07	5,97
3	17,52	11,27
4	53,55	11,52
5	153	8,85
6	161	13,53
7	6,01	6,27
8	4,72	9,18
9	0,6	5,56

Kontrollegruppe	CRP [mg/l]	Leukozytenzahl [$\times 10^9/l$]
1	8,49	6,62
2	18,35	7
3	43,04	4,55
4	9,95	3,15
5	12,21	8,18
6	20,73	8,1

3.5.2 Leukozytenzahl

In der Osteitisgruppe zeigten 4 Patient:innen erhöhte Leukozytenzahlen ($>10,5 \times 10^9/l$) und in der Kontrollgruppe hatte ein:e Patient:in eine erniedrigte Leukozytenzahl ($<3,6 \times 10^9/l$). Die übrigen Leukozytenwerte lagen im geschlechterspezifischen Referenzbereich. Die durchschnittliche Leukozytenzahl betrug in der Osteitisgruppe $9,22 \pm 2,82 \times 10^9/l$ und in der Kontrollgruppe $6,27 \pm 2,02 \times 10^9/l$. Obwohl die durchschnittliche Leukozytenzahl in beiden Gruppen innerhalb der Referenzbereiche lag (Frauen: $3,6-10,5 \times 10^9/l$; Männer: $3,9-10,2 \times 10^9/l$), war die durchschnittliche Leukozytenzahl in der Osteitisgruppe signifikant höher ($p=0,046$) (Hackenberg et al., 2023).

Abbildung 17 zeigt die Verteilung der CRP- und Leukozytenwerte zwischen den Gruppen.

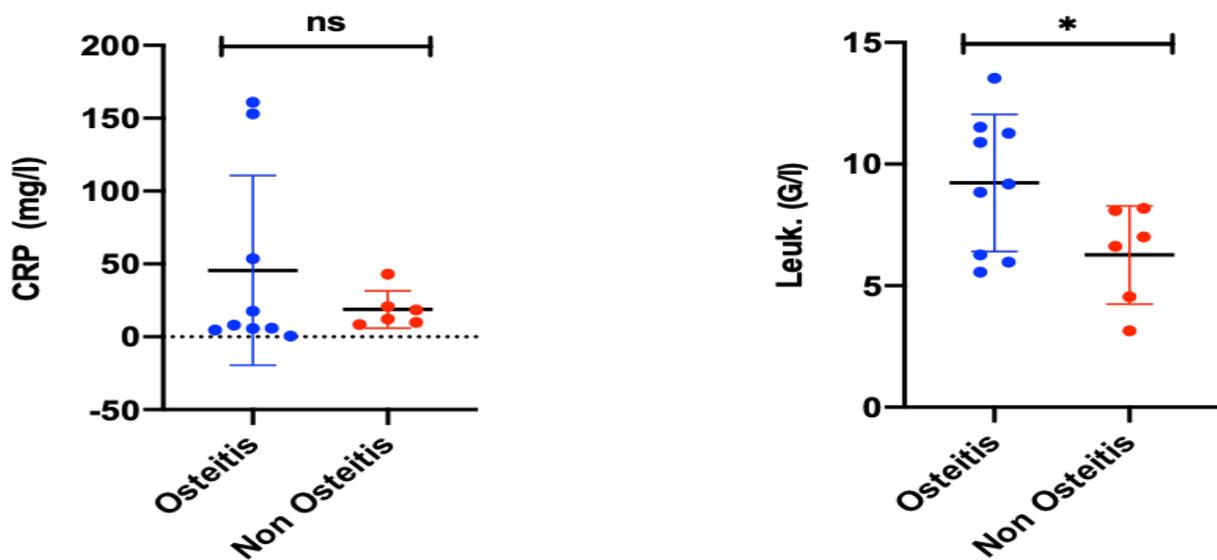


Abb. 17: CRP und Leukozytenzahl in Abhängigkeit von den Gruppen.

3.6 Entwicklung eines Osteitis-Scores

Der Osteitis-Score wurde über eine Kombination der MRT, Mikrobiologie und Histologie entwickelt, wo die Befunde aller 3 diagnostischen Verfahren über ein dreigliedriges Punktesystem bewertet werden (Hackenberg et al., 2023). Deren Summe führt zu einer Gesamtpunktzahl, durch die sich in einem weiteren Schritt eine Bewertung und Handlungsempfehlung hinsichtlich des Vorliegens einer Osteitis ableiten lässt.

Dabei ist zu beachten, dass die Präanalytik fehlerfrei durchgeführt werden muss und die Beurteilung der Befunde explizit mit der Fragestellung hinsichtlich einer Osteitis beantwortet werden müssen.

Bei Kontraindikationen für eine MRT wird eine CT als ausreichend eingestuft, wenn in diesem bereits osteitistypische Veränderungen sichtbar sind, und kann die MRT im Score ersetzen.

Aufgrund der fehlenden Spezifität der aktuell zur Verfügung stehenden laborchemischen Entzündungswerten in der Diagnostik der Osteitis (Leukozytenzahl und CRP) sind diese kein Bestandteil des Osteitis-Scores.

Für jedes diagnostische Verfahren wurde eine Punktzahl wie folgt vergeben:

- **MRT:** 1= osteitistypische Veränderung, 0= unspezifische ossäre Veränderung, -1= keine ossäre Veränderung
- **Histologie:** 1= Inflammation im Knochen, 0= Inflammation im Weichteilgewebe, aber nicht im Knochen, -1= keine Inflammation im Knochen und Weichteilgewebe
- **Mikrobiologie:** 1= Erregernachweis im Knochen, 0= Erregernachweis im Weichteilgewebe, aber nicht im Knochen, -1= kein Erregernachweis im Knochen und Weichteilgewebe

Nach Ermittlung des jeweiligen Punktwertes für die durchgeführte Diagnostik werden diese summiert und die Befunde über die Gesamtpunktzahl, wie in Tabelle 16 dargestellt, interpretiert (Hackenberg et al., 2023).

Tab. 16: Osteitis-Score (übersetzt und modifiziert nach Hackenberg RK et al., 2023)

Befunde		
Diagnostik	Punkte	Beurteilung
MRT	+1*	Osteitistypische Veränderungen, die eine Osteitis sehr wahrscheinlich machen
	0	Unspezifische knöchernerne Veränderungen mit Kontrastmittelanreicherung oder Knochenödem, möglicherweise im Rahmen einer postoperativen oder posttraumatischen Stressreaktion, jedoch ohne sicher eine Osteitis ausschließen zu können
	-1	Keine knöchernen Veränderungen, Ausschluss osteitischer Veränderungen
Mikrobiologie	+1	Erregernachweis im Knochen
	0	Erregernachweis isoliert im Weichteilgewebe, nicht im Knochen

	-1	Erregernachweis weder im Knochen noch im Weichteilgewebe
Histopathologie	+1	Granulierende Entzündung im Knochen
	0	Granulierende Entzündung im Weichteilgewebe, nicht im Knochen
	-1	Granulierende Entzündung weder im Knochen noch im Weichteilgewebe
Einteilung		
Punkte	Interpretation	Behandlungsempfehlung
2-3	Vorhandensein einer Osteitis / Osteitis sehr wahrscheinlich	Therapie der Osteitis
1	Vorhandensein der Osteitis unklar	Reevaluation der Präanalytik, ggf. Wiederholung der Diagnostik (mögliche präanalytische Fehler: MRT ohne Kontrastmittel, mikrobiologische und/oder histopathologische Proben nicht von repräsentativen Arealen entnommen), Osteitis möglich/hohes Risiko zur Entwicklung einer Osteitis, Empfehlung der Behandlung gemäß Osteitis
-3-0	Ausschluss einer Osteitis / Osteitis sehr unwahrscheinlich	Therapie der zugrundeliegenden Erkrankung unabhängig der Osteitis, z.B. Wundinfekt

*Ein CT mit sicheren osteitistypischen Veränderungen (Knochendestruktion, Osteolysen, Knochensequester) kann ein MRT ersetzen und äquivalent einen Punktwert von +1 erzielen. (Hackenberg et al., 2023)

Alle Patient:innen wurden entsprechend ihrer Befunde, die in der initialen MRT, den mikrobiologischen und histologischen Proben, die beim Erstdébridement entnommen wurden, mittels des Osteitis-Scores eingeteilt. Diese Einteilung wurde nach dem Nachbeobachtungszeitraum kontrolliert und die Genauigkeit des Scores ermittelt.

Anhand des Osteitis-Scores konnte bei allen Patient:innen in der Kontrollgruppe eine Osteitis korrekt ausgeschlossen werden (n=6; 100 %) (Hackenberg et al., 2023). Bei 8

von 9 Osteitispatient:innen wurde anhand des Osteitis-Scores die Diagnose der Osteitis korrekt gestellt und die Therapie entsprechend korrekt empfohlen (n=8; 88,9 %). Einzig in einem Fall der Osteitisgruppe führte der Osteitis-Score nicht zur sicheren Diagnose der Osteitis, da diese nur als „möglich“ eingestuft wurde. Die Reevaluation der diagnostischen Mittel und der Präanalytik – wie im Score in diesem Fall empfohlen - ergab, dass nicht ausreichend Material für die histologischen Proben aus dem Knochen entnommen worden waren, die zu einer korrekten Diagnose der Osteitis hätten führen können. Diese hätten folglich zur Diagnosesicherung erfolgen sollen, was durch den Score empfohlen worden wäre. Eine Wiederholung der Diagnostik war in diesem Fall jedoch nicht möglich, da keine erneute Operation erfolgte. Obwohl kein sicherer Nachweis einer Osteitis vorlag, wären die erhobenen Befunde gemäß Score dennoch als „Osteitis wahrscheinlich“ eingestuft und eine Therapie analog zum Vorliegen einer Osteitis empfohlen worden (Hackenberg et al., 2023).

Zusammenfassend konnte folglich anhand des Osteitis-Scores bei 14 Patient:innen (93,3 %) die Diagnose bezüglich einem Vorliegen bzw. Nichtvorhandensein einer Osteitis korrekt diagnostiziert werden. Obwohl in einem Fall die Diagnose nicht sichergestellt werden konnte, wurde dennoch die richtige Therapie empfohlen. Der Osteitis-Score führte folglich zu einer korrekten Diagnose in 93,3 %, keiner Fehldiagnose und in allen Fällen zu einer richtigen Behandlungsempfehlung (Hackenberg et al., 2023).

Die Punktvergabe der einzelnen diagnostischen Verfahren gemäß dem Osteitis-Score und die Gesamtpunktzahl der Patient:innen beider Gruppen ist in Tabelle 17 dargestellt.

Tab.17: Punktvergabe gemäß Osteitis-Score beider Gruppen (übersetzt und modifiziert nach Hackenberg RK et al., 2023)

Gruppe	Patient:in	MRT	Histologie	Mikrobiologie	Osteitis-Score
Osteitis	1	1	1	1	3
	2	1	1	1	3
	3	1	1	1	3
	4	1	1	1	3
	5	0	1	1	2
	6	1	0**	1	2
	7	1	1	1	3
	8	1* (CT)	1	1	3
	9	1	0**	0	1
Kontrollen	1	-1	0	0	-1
	2	-1	0	0	-1
	3	0	0***	0	0
	4	0	0	0	0
	5	-1	0***	0	-1
	6	-1	0	-1	-2

*In diesem Fall lag bereits ein CT vor, das osteitistypische Veränderungen aufwies, sodass auf ein MRT verzichtet wurde. ** Es wurde keine Knochenprobe entnommen. *** Es wurde keine Gewebeprobe aus Weichteilen entnommen. (Hackenberg et al., 2023)

(MRT: 1=osteitistypische Veränderung, 0=unspezifische ossäre Veränderung, -1=keine ossäre Veränderung. Histologie: 1=Inflammation im Knochen, 0=Inflammation im Weichteilgewebe, aber nicht im Knochen, -1=keine Inflammation im Knochen und Weichteilgewebe. Mikrobiologie: 1=Erregernachweis im Knochen, 0=Erregernachweis im Weichteilgewebe, aber nicht im Knochen, -1=kein Erregernachweis im Knochen und Weichteilgewebe. Osteitis-Score: 2-3=Osteitis, 1=Osteitis wahrscheinlich, -3-0=Osteitis unwahrscheinlich).

4. Diskussion

Obwohl es sich bei der Osteitis um eine seltene Krankheit handelt mit einer jährlichen Inzidenz von 16,7/100.000 Einwohnern, ist die Prävalenz in Deutschland trotz immer modernerer Behandlungsmöglichkeiten in den vergangenen Jahrzehnten um 10,44 % gestiegen (Walter et al, 2021). Ein analoger Anstieg konnte ebenso in der USA verzeichnet werden von 11,4 Fälle pro 100.000 Einwohner/Jahr in den 70er Jahren auf 24,4 pro 100.000 Einwohner/Jahr in der Dekade 2000 bis 2009 (Kremers et al., 2015). Mögliche Gründe hierfür können das steigende Alter der Bevölkerung und die damit einhergehende Zunahme an Komorbiditäten sein, die ein Risiko für Knocheninfekte darstellen. Insbesondere Patient:innen in einem Alter ab 60 Jahre, bei denen sich die Inzidenz über die Jahre fast verdreifacht hat, haben ein erhöhtes Risiko für eine Osteitis und ein Hauptrisikofaktor scheint ein Diabetes mellitus zu sein (Kremers et al., 2015). Durch die steigende Inzidenz der Osteitiden, insbesondere an den Extremitäten, stellt sich immer häufiger die Frage, ob die Extremität erhalten werden kann. Durch immer neuere Antibiotika und Fortschritte in der Chirurgie mit neuen Möglichkeiten der knöchernen und weichteiligen Rekonstruktion wird diese Frage auch bei immer älteren und multimorbideren Patient:innen gestellt. Die Basis jeglicher Therapie und der Entscheidung, ob ein solcher Extremitätenerhalt möglich und sinnvoll ist, bleibt jedoch die genaue Diagnose, die gerade bei dem immer komplexer erkrankten Patient:innen umso unumgänglicher und entscheidender ist.

Von der Diagnose bis zur Therapie vergehen oft Tage bis Wochen. Dies bedingt nicht nur das Risiko einer Chronifizierung der Osteitis sowie Verlängerung der Leidensgeschichte, sondern auch das Risiko für verlängerte Krankenhausaufenthalte und vermehrte Operationen.

Während die frühe und akute Osteitis in bis zu 80 % der Fälle sicher diagnostiziert werden kann (Schmidt et al., 2011), treten Schwierigkeiten insbesondere bei wiederkehrenden oder chronischen Osteitiden auf. Zudem erfordert ihre Therapie häufig umfangreiche Débridements und Resektionen von Knochensegmenten sowie Implantatentfernungen bei gleichzeitig einliegenden Implantaten, gefolgt von einer knöchernen und

gegebenenfalls weichteiligen Rekonstruktion nach Sanierung. Ist ein Extremitätenerhalt nicht möglich, bleibt als einzige Alternative zum palliativen Konzept nur die Amputation. Bedingt durch die definitive und folgenschwere Konsequenz einer Amputation, kann die Einschätzung der diagnostischen Befunde und die darauf basierende Entscheidungsfindung beeinflusst werden, sodass die Diagnose einer Osteitis nicht immer sauber gestellt wird. Die fehlerfreie Interpretation der diagnostischen Befunde sollte jedoch nicht durch die schwierigen Behandlungsmöglichkeiten beeinflusst werden.

Der klinische Verdacht und Bluttests allein sind oft unspezifisch und bieten in der Regel keine ausreichende Grundlage für eine Diagnosefindung und Therapieentscheidung. Die weiterführende Diagnostik und deren korrekte Einordnung sind folglich die einzige Grundlage der sicheren Diagnosestellung. Hierfür stehen heutzutage bildgebende Verfahren wie die CT und vor allem MRT mit Kontrastmittelgabe sowie invasivere Verfahren mit operativer Probengewinnung und mikrobiologischen und histologischen Untersuchungen zur Verfügung. Unklar ist jedoch welche Genauigkeit und Aussagekraft die einzelnen Verfahren hinsichtlich der Diagnostik einer Osteitis haben und anhand welcher Kriterien die Diagnose gestellt werden kann und sollte.

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um die erste Studie, die die Wertigkeit der derzeit gebräuchlichsten Instrumente zur Diagnose der Osteitis an den Extremitäten prospektiv untersucht und in einem weiteren Schritt einen Osteitis-Score zur einfacheren Einschätzung der erhobenen Befunde entwickelt.

Das klinische Bild einer Osteitis kann sehr unspezifisch und diffus sein. Während sich bei akuten Osteitiden das gesamte Bild einer Infektion mit den klassischen Entzündungszeichen Schmerzen, Schwellung, erhöhte Temperatur, Rötung und Funktionsverlust sowie Fisteln zeigen kann, sind die Symptome bei chronischen Verlaufsformen häufig sehr milde und präsentieren sich oft mit keinen oder nur 1-3 der typischen Entzündungszeichen (Baltensperger et al., 2004; Bühler und Schmidt., 2003). Die Leukozytenzahl ist zwar ein guter Marker für systemische Infektionen, wird aber bei posttraumatischen Osteitiden ohne systemische Komponente, aufgrund der geringen Aussagekraft, weitgehend vernachlässigt (Bottner et al., 2007; Lew und Waldvogel, 2004;

Mc Nally et Nagarajah, 2010; Müller et al., 2008). Ähnliches gilt für das CRP. Groznik et al. (2019) konnten zwar in einer prospektiven Studie einen CRP-Anstieg als prädikativen Wert für eine Osteomyelitis nach Unterschenkelfraktur durch Hochrasanztrauma herausfiltern, dennoch bleibt das CRP unspezifisch und kann von verschiedenen Faktoren beeinflusst werden, wie das Alter, Geschlecht, Gewicht, Blutdruck, Lebererkrankungen, Medikamenteneinnahme, andere systemische entzündliche Erkrankungen und genetische Veranlagungen (Hage et Szalai, 2007; Eisenhardt et al., 2009; Pankow et al., 2001; Pepys et Hirschfield, 2003). Beim Vergleich der CRP-Werte der Kontroll- und Osteitis-Gruppe unserer Studie konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt werden ($p=0,344$). Zudem lagen die CRP-Werte bei allen bis auf einen Osteitisfall und vor allem bei allen Kontrollen oberhalb des Referenzbereichs. Obwohl die Leukozytenzahl in der Osteitisgruppe signifikant höher war als in der Kontrollgruppe, lagen die Werte durchschnittlich bei beiden Gruppen innerhalb der Referenzbereiche, sodass trotz des signifikanten Unterschiedes die absolute Leukozytenzahl nicht zu einer Osteitisdiagnose geführt hätte. Sowohl die Leukozytenzahl als auch das CRP können folglich trotz Vorliegen einer Osteitis normwertig sein und auch ohne Osteitis erhöhte Werte aufweisen. Beide Parameter können als zusätzliches Diagnostikum verwendet werden, sollten jedoch nicht alleinig bei der Diagnostik der Osteitis Verwendung finden.

Die Entnahme von mikrobiologischen Proben zählt immer noch als Goldstandard im Rahmen der Infektdiagnostik, so auch bei der Osteitis, da nur hierdurch eine genaue Erregerbestimmung möglich ist, durch die eine antibiogrammgerechte Antibiotikagabe erfolgen kann (AWMF Leitlinie, 2017). Bei Knochen- und Gelenkinfektionen ist jedoch bekannt, dass mikrobielle Erreger nur bei 90 % der akuten Ostitiden isoliert werden können und diese Rate bei chronischen Osteitiden auf bis zu 51,4 % sinkt, was zu einer hohen Anzahl falsch negativer Ergebnisse führt (Tiemann et al., 2014). Die niedrige Sensitivität bei chronischen Osteitiden kann durch eine vorherige Antibiotikaadministration, die Entnahme von Proben aus nicht repräsentativen Regionen des betroffenen Knochens und die Schwierigkeit der Kultivierung von small colony variants auf den bisher standardisiert verwendeten mikrobiologischen Kulturmedien bedingt sein (Urish und Cassat, 2020; Vemu et al., 2018; Kriegeskorte et al., 2011;

Spangehl et al., 1999; Zimmerli et al., 2004). Eine weitere Herausforderung vor allem bei der chronischen Osteitis ist das erhöhte Risiko einer polybakteriellen und sogar mykobakteriellen oder mykotischen Infektion, deren Testung nicht zu den standardisierten mikrobiologischen Untersuchungen gehört.

Bis heute ist weiterhin unklar, welche genaue Rolle das Immunsystem bei der Entstehung und dem Fortbestehen von Infektionen spielt. Es bleibt offen, ob das gegensätzliche Wirken der pro- und antiinflammatorischen Kaskaden zwar eine lokale Kontrolle der Infektion ermöglicht, gleichzeitig jedoch auch lange, subklinische Verläufe und eine erschwerte Erregerisolation begünstigt.

Analog konnten auch in der vorgestellten Studienpopulation nur bei 88,9 % der Patient:innen mikrobiologische Organismen trotz Vorliegen einer Osteitis isoliert werden. Dies unterstützt die These, dass trotz des bis dato gehandhabten Goldstandards die Diagnose der Osteitis nicht allein auf der Mikrobiologie basieren sollte, sondern stets eine Kombination mehrerer diagnostischer Verfahren Anwendung finden sollten.

Während die Histologie bei Tumorerkrankungen die Basis der Diagnose und Therapie darstellt, haben sich histologische Untersuchungen im Rahmen der Osteitisdiagnostik noch nicht flächendeckend durchgesetzt, obwohl die Empfehlung besteht gerade chronische Osteitiden analog zu handhaben (Tiemann et al., 2014). Gerade die Therapie der chronischen Osteitis ist erschwert durch die häufig notwendigen ausgedehnten knöchernen Debridements und der Unklarheit, ob der gesamte betroffene Knochen entfernt wurde und die Absetzungsrän der gesund sind. Weiterhin besteht Uneinigkeit, ob, wie viele, von wo genau und wie histologische Proben entnommen werden sollen, sodass diese im Rahmen der Osteitisdiagnostik nicht routinemäßig Anwendung finden. Ein Versuch die histologische Diagnostik zu standardisieren, sollte über den Histopathologic Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) erfolgen (Tiemann et al., 2014). Denn trotz fehlendem bakteriellen Nachweis kann mittels der Histologie die Diagnose einer Osteitis gestellt oder ausgeschlossen werden. Mehr noch können gemäß HOES sogar die Art und der Schweregrad eingestuft werden (Tiemann et al., 2014).

In der vorgestellten Studie lag die Genauigkeit der histologischen Untersuchungen bei 100 % und übertraf damit die der Bildgebung und der Mikrobiologie. Trotz dieses sehr guten Ergebnisses sind die Befunde jedoch von der korrekten Probenentnahme und intraoperativen Einschätzung der Behandelnden abhängig. Falsch negative Ergebnisse können beispielsweise auftreten, wenn Proben nicht aus repräsentativen Bereichen des Knochens entnommen werden. Des Weiteren besteht eine wesentliche Herausforderung darin, dass es trotz des vorgeschlagenen HOES weiterhin keine allgemeingültigen Kriterien für die histopathologische Diagnose einer Osteitis gibt (Mais et al., 2021). Dennoch kann festgehalten werden, dass histologische Untersuchungen aus repräsentativen Bereichen von entscheidender Bedeutung in der Diagnostik der Osteitis mit hoher Genauigkeit bleiben und selbst dann zwischen akuter, chronischer und akut-auf-chronischer Osteitis unterscheiden können, wenn mikrobielle Pathogene nicht isoliert werden können (Tiemann et al., 2014).

Die bildgebende Diagnose einer Osteitis umfasst verschiedene radiologische Verfahren wie das konventionelle Röntgen, die CT und MRT sowie nuklearmedizinische Untersuchungen wie die Skelettszintigraphie und PET-CT. Sonographische Untersuchungen und das konventionelle Röntgen sind anderen radiologischen Verfahren deutlich unterlegen und werden am ehestens als Basisdiagnostik verwendet (Llewellyn et al., 2019). Aus diesem Grund gehörte in der vorgestellten Studie die Durchführung einer MRT mit Kontrastmittel zum Standardprotokoll zur Diagnose einer Osteitis. Dennoch wird die MRT nicht einheitlich eingesetzt. Insbesondere dann nicht, wenn Implantate vorhanden sind, obwohl bereits mehrere Protokolle zur Reduzierung von Metallartefakten eingeführt wurden und Kontraindikationen bei orthopädischen und traumatischen Implantaten selten geworden sind (Buckwalter et al., 2011). Llewellyn et al. (2019) konnten in einer systematischen Übersicht eine Genauigkeit der MRT-Diagnostik bei Osteitiden von 95,6 % ermitteln, wobei kein Unterschied in der Sensitivität in Anbetracht auf die Ursache und Lokalisation der Osteitis gefunden wurde. In unserer eigenen Studie konnte bei 87,5 % der Teilnehmenden der Osteitisgruppe die Osteitis mittels MRT festgestellt werden. Nur in einem Fall wurde die MRT als unspezifisch klassifiziert. Dahingegen konnte bei nur 66,7 % der Kontrollgruppe durch die MRT eine Osteitis ausgeschlossen werden und war die MRT bei 33,3 % unklar. Aufgrund der Überlegenheit

der MRT bei der Visualisierung von Weichteilkontrasten im Vergleich zur CT, konnte die MRT trotz Vorhandensein von orthopädischen Implantaten in einer Studie eine Genauigkeit von 71 % in der Erkennung von einer posttraumatischen Osteitis erreichen, sodass empfohlen wird, dass eine MRT immer bevorzugt oder zumindest zusätzlich durchgeführt wird (Park et al., 2019). Sollte eine MRT-Untersuchung aus Gründen wie dem Vorhandensein eines nicht-MRT-fähigen Implantates, einer Adipositas oder Platzangst nicht möglich oder nur mit unverhältnismäßig viel Aufwand verbunden sein, kann eine CT-Untersuchung durchgeführt werden. Die Limitierung dieser Methode liegt jedoch bei den möglichen Artefakten durch Streustrahlung, sofern metallische Implantate vorhanden sind, und der Einschränkung in der Diagnose einer frühen Osteitis bei einer schlechteren Darstellung des Weichteilgewebes und Knochenmarks (Lee et al., 2016). Bei einem Fall der Osteitisgruppe wurde auf ein MRT verzichtet und das durchgeführte CT als ausreichend eingestuft, da es bereits deutliche Zeichen einer Osteitis mit Knochendestruktion, Osteolyse und Sequester zeigte.

Unter den nuklearmedizinischen diagnostischen Methoden für die Osteitis finden sich die PET-CT und SPECT mit einer Genauigkeit von 85,1 % und 95,1 % (Llewellyn et al., 2019). Aufgrund der weitverbreiteten Verfügbarkeit der MRT und der Tatsache, dass bei MRT-Untersuchungen keine ionisierende Strahlung auf die Patient:innen einwirkt, wird diese Untersuchung den nuklearmedizinischen Methoden bevorzugt. Auch ist bei Vorliegen von aseptischen entzündlichen Prozessen im Knochen die Aussage der nuklearmedizinischen Untersuchungen erschwert.

Basierend auf den routinemäßig zur Verfügung stehenden und am häufigsten angewendeten diagnostischen Verfahren der Osteitis wurde ein Score entwickelt, der helfen soll, die Befunde der diagnostischen Verfahren besser zu bewerten und zusammenzuführen, um strukturierter eine Diagnose stellen zu können und in einem zweiten Schritt unmittelbar eine Handlungsempfehlung abzuleiten.

Der Vorteil des vorgeschlagenen Osteitis-Scores besteht darin, dass dieser die Diagnosemethoden auf das Nötigste reduziert und klare Anweisungen für die Behandlung mit strengen Grenzwerten gibt. Im dargestellten Score können zwei diagnostische

Verfahren ausreichend sein, wenn beide positiv oder negativ sind; ein drittes Verfahren erhöht jedoch die diagnostische Sicherheit (Hackenberg et al., 2023). Im Einzelfall kann bereits ein Parameter ausreichen, um eine Osteitis zu diagnostizieren. In der klinischen Praxis scheint jedoch ein Parameter unsicher zu sein, weshalb immer ein zweiter angestrebt werden sollte. Im vorgestellten Studienkollektiv wurde ein:e Patient:in der Osteitisgruppe als ungewiss eingestuft. Die Neubewertung der Diagnosetools ergab, dass nicht ausreichende Gewebeproben für eine histologische Untersuchung aus dem Knochen entnommen worden waren, die zu einer korrekten Diagnose der Osteitis hätten führen können. Obwohl kein Nachweis einer Osteitis vorlag, wurde diese:r Patient:in jedoch als stark gefährdet eingestuft und, da eine Osteitis eher wahrscheinlich war, wäre durch den Score empfohlen worden diesen Fall wie eine Osteitis zu behandeln. Alternativ hätte – auch durch den Score empfohlen – eine erneute Probenentnahme und Wiederholung der Diagnostik stattfinden können. Von dieser ist jedoch in dem besagten Fall abgesehen worden, da durch den klinischen Verlauf keine erneute Revisionsoperation notwendig war. Dies verdeutlicht erneut die Wichtigkeit davon, dass gerade für die Histologie und Mikrobiologie Gewebeproben zum einen aus repräsentativen Bereichen und zum anderen ausreichend entnommen werden, wobei die Entnahme von mindestens 2 Proben angestrebt werden sollte, um falsch negative Ergebnisse zu vermeiden. Weiter ist bei der MRT wichtig, dass auch deren Durchführung korrekt erfolgt und diese beispielsweise mit Kontrastmittel und Metall Artefakt Reduzierten Sequenzen bei Vorhandensein von Implantaten und vor einem anstehenden chirurgischen Knochendébridement, um postoperative Stressreaktionen des Knochens zu vermeiden, durchgeführt werden. Auch sollte die Befundung der MRT vorzugsweise durch muskuloskelettale Radiolog:innen erfolgen.

Eine weitere Stärke des vorgeschlagenen Osteitis-Score ist, dass dieser im Gegensatz zum 2011 eingeführte Osteomyelitis Diagnosis Score (ODS) nur 3 diagnostische Verfahren verwendet, während der ODS auf insgesamt 104 Elementen basiert (Schmidt et al., 2011) und die Durchführung somit zeitaufwändig, anspruchsvoll und die Anwendung im klinischen Alltag kaum realisierbar ist. Darüber hinaus enthält der ODS breite Fenster, wo die Osteomyelitis als „wahrscheinlich“ (8–17 Punkte) und „möglich“ (2–7 Punkte) eingestuft werden. Trotz einer angegebenen Sensitivität von 82,8 % und einer

Spezifität von 95,8 % hat sich der ODS bisher im klinischen Alltag nicht durchgesetzt. Darüber hinaus blieben in einer Validierungsstudie mehrere Items bei allen Patient:innen negativ und scheinen daher überflüssig zu sein (Steinhausen et al., 2016). Der in dieser Studie entwickelte Osteitis-Score ist folglich ubiquitär durchführbar und verwendet nur Methoden, die flächendeckend verfügbar sind. Somit ist er durch die Reduktion auf das absolute Minimum durch jede:n Chirurg:in einfach und rasch anwendbar.

Ein weiterer einfacher Osteomyelitis-Score wurde durch ein kanadisches Krankenhaus für die Diagnose einer Osteomyelitis beim DFS 2014 vorgeschlagen (Markanday, 2014). Es handelt sich hierbei ebenso um einen Score, der auf den alltäglichen Diagnosetools der Klinik und Radiologie basiert. Patient:innen mit einer höheren Punktzahl als 4 werden in diesem als hoch wahrscheinlich für eine Osteomyelitis bei DFS klassifiziert, bei denen dann die Empfehlung einer raschen Therapie besteht. Im Vergleich zu unserem Osteitis-Score ist dieser Score allerdings nur beim Verdacht einer Osteomyelitis im Rahmen eines DFS anwendbar. Ebenso schließt eine Punktzahl unter 4 eine Osteomyelitis nicht aus. In diesen Fällen empfiehlt die Arbeitsgruppe weitere Diagnosemethoden wie Gewebeproben in einer Operation für Mikrobiologie und Histologie abzunehmen. Somit dient der Score nur als diagnostisches Instrument zur Abschätzung der Wahrscheinlichkeit einer Osteomyelitis und nicht als Mittel zur Bestätigung oder Ablehnung der Diagnose oder Therapieempfehlung.

Tiemann et al. (2016) führten den HOES ein, um die Korrelation zwischen der Klinik der Patient:innen, der Mikrobiologie und der histologischen Untersuchung zu untersuchen. Die geringe Korrelation von 68 % zwischen der Klinik und der histologischen Untersuchung sowie eine Korrelation von 57 % zwischen der Klinik und den mikrobiologischen Befunden zeigen deutlich, dass die Klinik der Patient:innen allein nicht ausreicht, um eine Osteitis zu diagnostizieren und die Aussagekraft der Klinik gering ist. Die Limitierung des HOES liegt erneut darin, dass eine therapeutische Empfehlung nur bei den Patient:innen gegeben werden kann, bei denen auch histologische Proben entnommen worden sind. Bei Proben, die nicht aus repräsentativen Bereichen entnommen worden sind und vor allen Dingen bei einer chronischen Osteitis kann dieser Score zu einer Fehldiagnose führen. In einer Validierungsstudie konnte dieser Score

dennoch gut im klinischen Alltag bei Patient:innen mit Osteitis bei DFS abschneiden (Stupina et al., 2020).

In der vorgestellten Studie führte der entwickelte Osteitis-Score zu keiner einzigen Fehldiagnose und einer korrekten Diagnose in 93,3 % (Hackenberg et al., 2023). Lediglich bei einem Fall mit Osteitis konnte keine klare Diagnose gestellt werden, jedoch wurde aufgrund des Scores die angemessene Behandlung empfohlen und diese letztendlich auch durchgeführt. Infolgedessen gab es, wie wir bereits unter Hackenberg et al. (2023) veröffentlicht haben, keine Fehldiagnose und keine unnötige Behandlung, was auf eine hohe Vorhersagekraft und Genauigkeit des Scores hinweist.

Obwohl klinische Symptome und die Messung von CRP und der Leukozytenzahl bei der Diagnose einer Osteitis nützlich sein können, sind sie keine spezifischen Parameter und wurden demzufolge nicht in den vorgeschlagenen Osteitis-Score aufgenommen.

Eine Limitation der Studie ist die insgesamt niedrige Fallzahl der in die Studie eingeschlossenen Patient:innen, sodass die Ergebnisse nicht confirmatorisch sind, sondern als Pilotstudie betrachtet werden müssen. Dennoch ist darauf hinzuweisen, dass dies die erste Studie zur Überprüfung der Wertigkeit der Diagnoseverfahren der Osteitis ist, die ein prospektives Studiendesign aufweist.

Obwohl der Score in dieser Studie erstmalig beschrieben wurde und bereits eine gute Vorhersagekraft gezeigt werden konnte, werden größere Studienpopulationen notwendig sein, um den Score zu validieren. In Zuge dessen wäre auch eine Modifikation des Scores mit Erweiterung um weitere Items oder Unterpunkte denkbar, um die Bewertung weiter zu optimieren. Ein Beispiel hierfür wäre das Hinzufügen von Unterkategorien wie die Gewichtung von Elementen oder das Vorhandensein von Metallimplantaten. Bisher ist jedoch unklar, inwieweit modifizierende Faktoren und Unterkategorien von Nutzen sind. Insgesamt sollte jedoch nicht vom Ziel abgewichen werden den Score so einfach und zuverlässig wie möglich zu halten, damit er überhaupt Einzug in die klinische Praxis finden kann.

5. Zusammenfassung

Trotz medizinischer Fortschritte bleibt die Osteitis ein gefürchtetes Krankheitsbild mit steigender Inzidenz, welche eine Herausforderung für Diagnostik und Therapie stellt. Bis dato existieren keine einheitlichen diagnostischen Standards, die jedoch die Grundlage jeglicher Therapie sind. Ziel dieser Pilotstudie lag in der Untersuchung der Wertigkeit der zur Verfügung stehenden Diagnoseverfahren der Osteitis und in der Erarbeitung eines Scores mit ableitbarer Handlungsempfehlung.

In dieser prospektiven monozentrischen Studie an einer Maximalversorgerklinik wurden alle Patient:innen mit Verdacht auf eine posttraumatische Osteitis an den Extremitäten im Zeitraum von Februar 2020 bis März 2021 eingeschlossen. Sie erhielten standardmäßig eine Magnetresonanztomographie sowie ein chirurgisches Debridement zur Entnahme mikrobiologischer und histologischer Proben. Anschließend erfolgte der Vergleich der Wertigkeit der diagnostischen Untersuchungen zwischen den Patient:innen, bei denen im weiteren Verlauf eine Osteitis nachgewiesen oder ausgeschlossen wurde. In einem weiteren Schritt wurde ein Osteitis-Score zur Beurteilung der diagnostischen Verfahren entwickelt, von dem sich zudem unmittelbar eine Handlungsempfehlung ableiten lässt.

In der Kontrollgruppe (n=6) zeigte sich in keiner intraoperativ entnommenen Probe knöchern ein Nachweis mikrobiologischer Erreger oder histologischer Entzündungszeichen (100 %). Bei 2 Kontrollen (33,3 %) konnte eine Osteitis anhand der MRT nicht ausgeschlossen werden, die restlichen 4 (66,7 %) zeigten keine ösären Veränderungen im MRT.

Die Osteitisgruppe (n=9) wies in 88,9 % der Knochenproben mikrobiologische Erreger sowie in 100 % der Knochenproben histologische Entzündungszeichen auf. Bei 8 der Osteitispatient:innen (88,9 %) konnten osteitistypische Veränderungen im MRT bzw. einem CT festgestellt werden. Eine MRT (11,1 %) zeigte lediglich unspezifische Veränderungen im Knochen, die keine sichere Diagnose der Osteitis zuließen.

Mittels des eingeführten Osteitis-Scores konnte bei allen Kontrollen eine Osteitis erfolgreich ausgeschlossen werden. In der Osteitisgruppe konnte die Diagnose in 88,9 % der Fälle richtig gestellt werden. Ein Osteitisfall (11,1 %) wurde als undeutlich eingestuft, aber gemäß des Scores aufgrund des dringenden Verdachtes auf eine bestehende Osteitis trotzdem richtig und analog zum Vorliegen einer Osteitis behandelt.

Wie durch uns bereits publiziert (Hackenberg et al., 2023) konnte mittels des entwickelten Osteitis-Scores keine Fehldiagnose festgestellt und in 93,3 % (n=14) eine richtige Diagnose gestellt werden. Kein einzelnes diagnostisches Verfahren wird als ausreichend sicher eingestuft, sodass zur Vermeidung falsch negativer Befunde immer eine Kombination mehrerer Diagnosemethoden gemäß Score empfohlen wird.

Das prospektive Studiendesign sowie die seltene Entität der Erkrankung bedingt die niedrige Fallzahl, sodass die Studie nicht confirmatorisch ist, sondern als Pilotstudie gewertet werden muss. Zur Validierung des Scores sind folglich weitere Studien an einem größeren Patient:innenkollektiv erforderlich.

6. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Patient:in 1 Osteitisgruppe	50
Abbildung 2: Patient:in 2 Osteitisgruppe	51
Abbildung 3: Patient:in 3 Osteitisgruppe	51
Abbildung 4: Patient:in 4 Osteitisgruppe	52
Abbildung 5: Patient:in 6 Osteitisgruppe	52
Abbildung 6: Patient:in 5 Osteitisgruppe	53
Abbildung 7: Patient:in 8 Osteitisgruppe	54
Abbildung 8: Patient:in 7 Osteitisgruppe	54
Abbildung 9: Patient:in 9 Osteitisgruppe	55
Abbildung 10: Patient:in 1 Kontrollgruppe.	55
Abbildung 11: Patient:in 2 Kontrollgruppe	56
Abbildung 12: Patient:in 3 Kontrollgruppe	57
Abbildung 13: Patient:in 4 Kontrollgruppe	57
Abbildung 14: Patient:in 5 Kontrollgruppe	58
Abbildung 15: Patient:in 6 Kontrollgruppe	58
Abbildung 16: Histologische Schnitte von Osteitiden und Kontrollen	65
Abbildung 17: CRP und Leukozytenzahl in Abhängigkeit von dem Gruppen	68

7. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Häufigste Osteitiserreger in Abhängigkeit vom Unfall und Kollektiv (übersetzt und modifiziert nach Lew und Waldvogel, 2004)	17
Tabelle 2: Klassifikation der offenen Frakturen nach Anderson und Gustilo 1976	20
Tabelle 3: Waldvogel Klassifikation der Osteitis 1970	21
Tabelle 4: Cierny-Mader Klassifikation der Osteitis von 1984	22
Tabelle 5: Osteitiszeichen und deren Darstellbarkeit in verschiedenen MRT- Sequenzen (übersetzt und modifiziert nach Lee et al, 2016)	27
Tabelle 6: Histologisches Verteilungsmuster bei akuten und chronischen Osteitis (übersetzt und modifiziert nach Tiemann et al., 2014)	33-34
Tabelle 7: Epidemiologische Daten beider Gruppen mit Signifikanzwert	44-45
Tabelle 8: Nebendiagnosen entsprechend den Gruppen	46-47
Tabelle 9: Anzahl der Patient:innen in den Gruppen in Abhängigkeit von der Verletzungsentität und den Risikofaktoren	48
Tabelle 10: MRT-Befunde in beiden Gruppen in Hinblick auf osteitistypische Veränderungen	49
Tabelle 11: Infektionserreger der Osteitisgruppe	60
Tabelle 12: Infektionserreger der Kontrollgruppe	61
Tabelle 13: Histologische Befunde der Osteitisgruppe	63
Tabelle 14: Histologische Befunde der Kontrollgruppe	64
Tabelle: 15: CRP und Leukozytenzahl der Osteitis- und Kontrollgruppe	66-67
Tabelle 16 Osteitis-Score (übersetzt und modifiziert nach Hackenberg RK et al., 2023)	69-70
Tabelle 17: Punktvergabe gemäß Osteitis-Score beider Gruppen	72

8. Literaturverzeichnis

Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol*, 1998

AWMF Leitlinie. S2k-Leitlinie "Akute und chronische exogene Osteomyelitis langer Röhrenknochen des Erwachsenen". AWMF-Nr. 012-033. 1 December 2017. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/012-033l_S2k_Osteomyelitis_2018-01_1_01.pdf

Baltensperger M, Grätz K, Bruder E, Lebeda R, Makek M, Eyrich G. Is primary chronic osteomyelitis a uniform disease? Proposal of a classification based on a retrospective analysis of patients treated in the past 30 years. *J Craniomaxillofac Surg*. 2004; 32: 43-50

Bezstarosti H, Van Lieshout EMM, Voskamp LW, Kortram K, Obremskey W, McNally MA, Metsemakers WJ, Verhofstad MHJ. Insights into treatment and outcome of fracture-related infection: a systematic literature review. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2019; 139: 61-72

Bhavan, KP, Marschall, J, Olsen, MA. The epidemiology of hematogenous vertebral osteomyelitis: a cohort study in a tertiary care hospital. *BMC Infect Dis* 2010; 158

Bottner F, Wegner A, Winkelmann W, Becker K, Erren M, Götze C. Interleukin-6, procalcitonin and TNF-alpha: markers of peri-prosthetic infection following total joint replacement. *J Bone Joint Surg Br*. 2007; 89: 94-99

Brooks, PM. The burden of musculoskeletal disease—a global perspective. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 778–781

Buckwalter KA, Lin C, Ford JM. Managing postoperative artifacts on computed tomography and magnetic resonance imaging. *Semin Musculoskelet Radiol.* 2011 ;15: 309-319

Bühler MEM, Schmidt HGK. *Septische Postoperative Komplikationen.* Springer; Vienna, Austria: New York, NY, USA: 2003

Calhoun JH, Manring MM, Shirliff M. Osteomyelitis of the long bones. *Semin Plast Surg.* 2009; 23: 59-72

Cierny G, Mader JT; Penninck JJ. The Classic: A Clinical Staging System for Adult Osteomyelitis. *Clinical Orthopaedics and Related Research.* 2003; 414: 7-24

Cierny G, Mader JT. Adult chronic osteomyelitis. *Orthopedics.* 1984; 7: 1557-1564

Cyteval C, Bourdon A. Imaging orthopedic implant infections. *Diagn Interv Imaging.* 2012; 93: 547-557

Del Arco A, Bertrand ML. The diagnosis of periprosthetic infection. *Open Orthop J.* 2013; 7: 178-183

Eisenhardt SU, Thiele JR, Bannasch H, Stark GB, Peter K. C-reactive protein: How conformational changes influence inflammatory properties. *Cell Cycle.* 2009; 8: 3885-3892

Foster AL, Moriarty TF, Zalavras C, Morgenstern M, Jaiprakash A, Crawford R, Burch MA, Boot W, Tetsworth K, Miclau T, Ochsner P, Schuetz MA, Richards RG, Metsemakers WJ. The influence of biomechanical stability on bone healing and fracture-related infection: the legacy of Stephan Perren. *Injury.* 2021; 52: 43-52

Fritz JM, McDonald JR. Osteomyelitis: approach to diagnosis and treatment. *Phys Sportsmed.* 2008; 36

García Del Pozo E, Collazos J, Cartón JA, Camporro D, Asensi V. Bacterial osteomyelitis: microbiological, clinical, therapeutic, and evolutive characteristics of 344 episodes. *Rev Esp Quimioter*. 2018; 31: 217-225

Govaert GAM, Glaudemans AWJM. Nuclear medicine imaging of posttraumatic osteomyelitis. *Eur J Trauma Emerg Surg*. 2016; 42

Graeber A, Cecava ND. Vertebral Osteomyelitis: StatPearls 2022

Radcliffe G. Osteomyelitis – a historical and basic sciences review, *Orthopaedics and Trauma*. 2015; 29: 243-252

Groznik M, Cimerman M, Lusa L, Gorenjec NR, Ihan A. Increased perioperative C-reactive protein and decreased postoperative albumin is associated with acute posttraumatic osteomyelitis in patients with high-energy tibial fractures. *Injury*. 2019; 50: 827-833

Gustilo RB, Anderson JT. Prevention of infection in the treatment of one thousand and twenty-five open fractures of long bones: retrospective and prospective analyses. *J Bone Joint Surg Am*. 1976; 58: 453-458

Hackenberg RK, Schmitt-Sánchez F, Endler C, Tischler V, Surendar J, Welle K, et al. Value of Diagnostic Tools in the Diagnosis of Osteomyelitis: Pilot Study to Establish an Osteomyelitis Score. *J Clin Med*. 2023; 12

Hage FG, Szalai AJ. C-reactive protein gene polymorphisms, C-reactive protein blood levels, and cardiovascular disease risk. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 1115-1122

Harrasser N, von Eisenhart-Rothe R, Bieberthaler P. *Facharztwissen Orthopädie und Unfallchirurgie*, 1. Auflage, Heidelberg: Springer-Verlag, 2016

Hartmann A, Eid K, Dora C, Trentz O, von Schulthess GK, Stumpe KDM. Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in trauma patients with suspected chronic osteomyelitis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2007; 34: 704-714

Hassoun A, Linden PK, Friedman B. Incidence, prevalence, and management of MRSA bacteremia across patient populations-a review of recent developments in MRSA management and treatment. *Crit Care*. 2017

Hatzenbuehler J, Pulling TJ. Diagnosis and management of osteomyelitis. *Am Fam Physician*. 2011; 84: 1027-1033

Hofstee MI, Muthukrishnan G, Atkins GJ, Riool M, Thompson K, Morgenstern M, Stoddart MJ, Richards RG, Zaat SAJ, Moriarty TF. Current Concepts of Osteomyelitis: From Pathologic Mechanisms to Advanced Research Methods. *Am J Pathol*. 2020

Howard CB, Einhorn M, Dagan R, Yagupski P, Porat S. Fine-needle bone biopsy to diagnose osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Br*. 1994; 76

Huang C, Chen Y, Ding H, Huang Z, Zhang C, Li W, Liu X, Tu Z, Zhang W, Fang X. Metal Artifact Reduction Sequences MRI: A Useful Reference for Preoperative Diagnosis and Debridement Planning of Periprosthetic Joint Infection. *J Clin Med*. 2022; 11: 4371

Jansson A, Renner ED, Ramser J, Mayer A, Haban M, Meindl A, Grote V, Diebold J, Jansson V, Schneider K, Belohradsky BH. Classification of non-bacterial osteitis: retrospective study of clinical, immunological and genetic aspects in 89 patients. *Rheumatology (Oxford)*. 2007; 46 :154-160

Jansson A, Golla A., Schneider K. et al. Die chronisch rezidivierende multifokale Osteomyelitis (CRMO) Übersicht und erste Befunde einer genetisch-rheumatologischen Studie. *Monatsschr Kinderheilkd*. 2002; 150, 477–489

Jorge LS, Fucuta PS, Oliveira MGL, Nakazone MA, de Matos JA, Chueire AG, Salles MJC. Outcomes and Risk Factors for Polymicrobial Posttraumatic Osteomyelitis. *J Bone Jt Infect.* 2018; 3: 20-26

Källicke T, Kutscha-Lissberg F, Frangen T M, Muhr G, Arens S. Pathophysiologie der posttraumatischen Osteitis, *Der Orthopäde.* 2004; 4: 405-411

Kang W, Yu J, Du J, Yang S, Chen H, Liu J, Ma J, Li M, Qin J, Shu W, Zong P, Zhang Y, Dong Y, Yang Z, Mei Z, Deng Q, Wang P, Han W, Wu M, Chen L, Zhao X, Tan L, Li F, Zheng C, Liu H, Li X, A E, Du Y, Liu F, Cui W, Wang Q, Chen X, Han J, Xie Q, Feng Y, Liu W, Tang P, Zhang J, Zheng J, Chen D, Yao X, Ren T, Li Y, Li Y, Wu L, Song Q, Yang M, Zhang J, Liu Y, Guo S, Yan K, Shen X, Lei D, Zhang Y, Yan X, Li L, Tang S. The epidemiology of extrapulmonary tuberculosis in China: A large-scale multi-center observational study. *PLoS One.* 2020; 15

Kortram K, Bezstarosti H, Metsemakers W- J, Raschke MJ, Van Lieshout EMM, Verhofstad MHJ: Risk factors for infectious complications after open fractures; a systematic review and meta-analysis. *Int Orthop.* 2017; 41: 1965-1982

Kremers HM, Nwojo ME, Ransom JE, Wood-Wentz CM, Melton LJ 3rd, Huddleston PM 3rd. Trends in the epidemiology of osteomyelitis: a population-based study, 1969 to 2009. *J Bone Joint Surg Am.* 2015; 97: 837-845

Kriegeskorte A, König S, Sander G, Pirkl A, Mahabir E, Proctor R.A, von Eiff C, Peters G, Becker K. Small colony variants of *Staphylococcus aureus* reveal distinct protein profiles. *Proteomics.* 2011; 11: 2476–2490

Ledermann HP, Morrison WB, Schweitzer ME. MR image analysis of pedal osteomyelitis: distribution, patterns of spread, and frequency of associated ulceration and septic arthritis. *Radiology.* 2002; 223: 747-755

Lee YJ, Sadigh S, Mankad K, Kapse N, Rajeswaran G. The imaging of osteomyelitis. *Quant Imaging Med Surg.* 2016; 6: 184-98

Lew DP, Waldvogel FA. Osteomyelitis. *Lancet.* 2004; 364: 369–379

Li M, Hou Q, Zhong L, Zhao Y, Fu X. Macrophage Related Chronic Inflammation in Non-Healing Wounds. *Front Immunol.* 2021; 12

Li Z, Lin F, Thalib L, Chaboyer W. Global prevalence and incidence of pressure injuries in hospitalised adult patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Nurs Stud.* 2020; 105

Llewellyn A, Jones-Diette J, Kraft J, Holton C, Harden M, Simmonds M. Imaging tests for the detection of osteomyelitis: a systematic review. *Health Technol Assess.* 2019; 23: 1-128

Mais DD, Hackman S, Ross J. Histopathologic findings in culture-positive secondary osteomyelitis. *Ann Diagn Pathol.* 2021; 50

Markanday A. Diagnosing diabetic foot osteomyelitis: narrative review and a suggested 2-step score-based diagnostic pathway for clinicians. *Open Forum Infect Dis.* 2014

Massel DH, Jenkins NW, Rush AJ 3rd, Trapani JE, Foremny GB, Donnally CJ 3rd, Subhawong T, Aiyer A. MRI and Clinical Risk Indicators for Osteomyelitis. *Foot Ankle Spec.* 2021; 14: 415-426

McNally M, Nagarajah K. Osteomyelitis. *Orthop Trauma.* 2010; 24: 416–429

Morawietz L, Classen RA, Schröder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara A, Neidel J, Gehrke T, Frommelt L, Hansen T, Otto M, Barden B, Aigner T, Stiehl P, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader CP, Kirschner S, Lintner F, Rüter W, Bos I,

Hendrich C, Kriegsmann J, Krenn V. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J Clin Pathol.* 2006; 59: 591-597

Mühlhofer H, Renz N, Zahar A, Lüdemann M, Rudert M, Hube R, Frommelt L, Ascherl R, Perka C, von Eisenhart-Rothe R. Diagnostik der periprosthetischen Infektion: Entwicklung eines evidenzbasierten Algorithmus der Arbeitsgruppe implantatassoziierte Infektion der Arbeitsgemeinschaft Endoprothetik [Diagnosis of periprosthetic joint infection: Development of an evidence-based algorithm by the work group of implant-associated infection of the AE-(German Society for Arthroplasty)]. *Orthopade.* 2021; 50: 312-325

Müller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty-evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res.* 2008; 3: 31

Murdoch DR, Roberts SA, Fowler VG Jr, Shah MA, Taylor SL, Morris AJ, Corey GR. Infection of orthopedic prostheses after *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis.* 2001; 32: 647-649

Murphy-Lavoie HM, Ramsey A, Nguyen M, Singh S. Diabetic Foot Infections. *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022

Otchwemah R, Grams V, Tjardes T, Shafizadeh S, Bähris H, Maegele M, Messler S, Bouillon B, Probst C. Bacterial contamination of open fractures - pathogens, antibiotic resistances and therapeutic regimes in four hospitals of the trauma network Cologne, Germany. 2015

Pankow JS, Folsom AR, Cushman M, Borecki IB, Hopkins PN, Eckfeldt JH, Tracy RP. Familial and genetic determinants of systemic markers of inflammation: the NHLBI family heart study. *Atherosclerosis.* 2001; 154: 681-689

Papakostidis C, Kanakaris NK, Pretel J, Faour O, Morell DJ, Giannoudis PV. Prevalence of complications of open tibial shaft fractures stratified as per the Gustilo-Anderson classification. *Injury*. 2011; 42: 1408-1415

Park BN, Hong SJ, Yoon MA, Oh JK. MRI Diagnosis for Post-Traumatic Osteomyelitis of Extremities Using Conventional Metal-Artifact Reducing Protocols: Revisited. *Acad Radiol*. 2019; 26: 317-323

Pepys MB, Hirschfield GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest*. 2003; 111: 1805-1812

Pineda C, Espinosa R, Pena A. Radiographic imaging in osteomyelitis: the role of plain radiography, computed tomography, ultrasonography, magnetic resonance imaging, and scintigraphy. *Semin Plast Surg*. 2009; 23: 80-89

Schmidt HG, Tiemann AH, Braunschweig R, Diefenbeck M, Bühler M, Abitzsch D, Haustedt N, Walter G, Schoop R, Heppert V, Hofmann GO, Glombitza M, Grimme C, Gerlach UJ, Flesch I; Arbeitsgemeinschaft septische Chirurgie der DGOUC10. Zur Definition der Diagnose Osteomyelitis - Osteomyelitis-Diagnose-Score (ODS) [Definition of the Diagnosis Osteomyelitis-Osteomyelitis Diagnosis Score (ODS)]. *Z Orthop Unfall*. 2011; 149:449-60

Schneider U, Hierholzer G, Böhm HJ. Knochen- und Gelenkinfektionen [Bone and joint infections]. *Unfallchirurg*. 1996; 99: 789-800

Silva CI, Figueroa GMJ, Cañete CI, Hodgson OF, Gündel PA. Absceso de Brodie, una patología de difícil diagnóstico [Brodie's abscess, a pathology difficult to diagnose]. *Rev Chil Pediatr*. 2020; 91: 947-952

Spangehl MJ, Masri BA, O'connell JX, Duncan CP. Prospective Analysis of Preoperative and Intraoperative Investigations for the Diagnosis of Infection at the Sites of Two Hundred and Two Revision Total Hip Arthroplasties. *J. Bone Jt. Surg. Am*. 1999; 81: 672-683

Steinhausen E, Lundin S, Dahmen J, Zulueta La Rosa G, Al Malat T, Glombitza M, Rixen D. Validierung des Osteomyelitis-Diagnose-Scores anhand einer retrospektiven Analyse von 100 Patienten mit Tibiapseudarthrose [Validation of the Osteomyelitis Diagnosis Score on the Basis of a Retrospective Analysis of 100 Patients with Non-Union of the Tibia]. *Z Orthop Unfall*. 2016; 154: 578-582

Stupina TA, Sudnitsyn AS, Subramanyam KN, Migalkin NS, Kirsanova AY, Umerjikar S. Applicability of histopathological osteomyelitis evaluation score (HOES) in chronic osteomyelitis of the foot - A feasibility study. *Foot Ankle Surg*. 2020; 26: 273-279

Thakolkaran N, Shetty AK. Acute Hematogenous Osteomyelitis in Children. *Ochsner J*. 2019; 19: 116-122

Thwaites GE; United Kingdom Clinical Infection Research Group (UKCIRG). The management of *Staphylococcus aureus* bacteremia in the United Kingdom and Vietnam: a multi-centre evaluation. *PLoS One*. 2010

Tiemann A, Hofmann GO, Krukemeyer MG, Krenn V, Langwald S. Histopathological Osteomyelitis Evaluation Score (HOES) - an innovative approach to histopathological diagnostics and scoring of osteomyelitis. *GMS Interdiscip Plast Reconstr Surg DGPW*. 2014; 3

Tornetta P 3rd, Della Rocca GJ, Morshed S, Jones C, Heels-Ansdell D, Sprague S, Petrisor B, Jeray KJ, Del Fabbro G, Bzovsky S, Bhandari M; FLOW Investigators. Risk Factors Associated With Infection in Open Fractures of the Upper and Lower Extremities. *J Am Acad Orthop Surg Glob Res Rev*. 2020; 4

Tscherne H, Oestern HJ. Die Klassifizierung des Weichteilschadens bei offenen und geschlossenen Frakturen [A new classification of soft-tissue damage in open and closed fractures (author's transl)]. *Unfallheilkunde*. 1982; 85: 111-115

Urish KL, Cassat JE. Staphylococcus aureus Osteomyelitis: Bone, Bugs, and Surgery. Infect Immun. 2020

van der Naald N, Smeeing DPJ, Houwert RM, Hietbrink F, Govaert GAM, van der Velde D. Brodie's Abscess: A Systematic Review of Reported Cases. J Bone Jt Infect. 2019; 24: 33-39

Vemu L, Sudhaharan S, Mamidi N, Chavali P. Need for appropriate specimen for microbiology diagnosis of chronic osteomyelitis. J Lab Physicians. 2018; 10: 21-25

Waldvogel FA, Medoff G, Swartz MN. Osteomyelitis: a review of clinical features, therapeutic considerations and unusual aspects. N Engl J Med. 1970; 282: 198-206

Walter N, Bärthel S, Alt V, Rupp M. What is the burden of osteomyelitis in Germany? An analysis of inpatient data from 2008 through 2018. BMC Infect Dis. 2021a; 21: 550

Wenter V, Müller JP, Albert NL, Lehner S, Fendler WP, Bartenstein P, Cyran CC, Friederichs J, Militz M, Hacker M, Hungerer S. The diagnostic value of [(18)F]FDG PET for the detection of chronic osteomyelitis and implant-associated infection. Eur J Nucl Med Mol Imaging. 2016

Wright EH, Khan U. Serum complement-reactive protein (CRP) trends following local and free-tissue reconstructions for traumatic injuries or chronic wounds of the lower limb. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2010; 6: 1519-1522

Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner P.E. Prosthetic-joint infections. N. Engl. J. Med. 2004; 351:1645–1654

9. Danksagung

Ich möchte die Gelegenheit nutzen, um meinen aufrichtigen Dank an all jene zu richten, die mich während meiner Doktorarbeit unterstützt und ermutigt haben. Insbesondere möchte ich Dr. med. Roslind K. Hackenberg und Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Frank A. Schildberg für ihre unermüdliche Anleitung und fachliche Expertise danken. Ihre Weisheit und Geduld haben mir nicht nur geholfen, die Herausforderungen meiner Forschung zu bewältigen, sondern haben auch meinen intellektuellen Horizont erweitert.

Ein besonderer Dank gebührt auch meiner Familie und meinen Freunden, die mich bedingungslos unterstützt haben, egal wie anspruchsvoll die Aufgaben waren. Ihre Liebe, Ermutigung und moralische Unterstützung haben mir stets den Rücken gestärkt und mich motiviert, meine Ziele zu erreichen.

Abschließend möchte ich allen anderen danken, die in irgendeiner Weise dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit erfolgreich abgeschlossen werden konnte. Ihre Beiträge, sei es in Form von Diskussionen, Ratschlägen oder Ermutigungen, haben einen bedeutenden Unterschied gemacht.

Mein aufrichtiger Dank gilt Ihnen allen.

Fabio Schmitt