

Retrospektive Analyse nativer Kniegelenksinfektionen Einfluss klinischer, mikrobiologischer und laborchemischer Faktoren auf den klinischen Verlauf und Therapieerfolg

Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades (Dr. med.)

der Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Britta Mangels

aus Bad Honnef

2025

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: PD Dr. Martin Gathen
2. Gutachter: Prof. Dr. Hartmut Vatter

Tag der mündlichen Prüfung: 07.10.2025

Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1 Einleitung	7
1.1 Definition.....	7
1.2 Epidemiologie	7
1.3 Anatomie des Kniegelenks.....	8
1.4 Pathologie und Erregerspektren	9
1.5 Diagnostik.....	12
1.6 Therapie.....	15
1.7 Studienziel	17
2 Material und Methoden	20
2.1 Studiendesign.....	20
2.2 Patientenkollektiv	20
2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	20
2.4 Datensammlung	20
2.4.1 Synovitis-Score nach Krenn	22
2.4.2 Charlson Komorbiditätsindex.....	23
2.4.3 Gächter Klassifikationen	23
2.5 Statistische Methoden	24
3 Ergebnisse	27
3.1 Auswertung der klinischen Symptome	27
3.2 Auswertung der Laborparameter im Blut.....	28
3.3 Zellzahlen im Aspirat.....	31
3.4 Parameter, die einen komplizierten Krankenhausaufenthalt begünstigen	32
3.5 Parameter eingeteilt in Schweregrade	33
3.6 Korrelationen zwischen Parametern und ihrem Outcome	38
4 Diskussion.....	42
4.1 Relevanz der Studienergebnisse.....	42
4.2 Wege zu einer schnellen Diagnosesicherung	43
4.3 Faktoren, die ein gutes Outcome begünstigen.....	45
4.4 Faktoren, die ein schlechtes Outcome begünstigen	47

4.5	Limitationen	49
5	Zusammenfassung.....	50
6	Anhang	51
7	Abbildungsverzeichnis	52
8	Literaturverzeichnis	55
9	Erklärung zum Eigenanteil.....	61
10	Veröffentlichungen.....	62
11	Danksagung	63

Abkürzungsverzeichnis

AB: Antibiotikum

AIDS: Acquired Immunodeficiency Syndrome

ANOVA: Varianzanalyse (Analysis of Variance)

Anti-CCP: Antikörper gegen cyclisches citrulliniertes Peptid

bzgl.: bezüglich

bzw.: beziehungsweise

BMI: Body-Mass-Index

CRP: C-reaktives Protein

E. coli: Escherichia coli

Hb: Hämoglobin

HIV: Human Immunodeficiency Virus

HLA-B27: Human Leukocyte Antigen-B

ICD: International Classification of Diseases

IQR: Interquartilsabstand

i.v.: intravenös

KAS: Klinisches Arbeitsplatzsystem

KNS: Koagulase-negative Staphylokokken

MRSA: Methicillin-resistenter Staphylococcus aureus

MRT: Magnet-Resonanz-Tomographie

Neg: negativ

NPG: Neutrophile Granulozyten

NSAR: nicht steroidale Antirheumatika

o.g.: oben genannt

PCT: Procalcitonin

Pos: positiv

SD: Standardabweichungen

Spp.: Spezies

Staph. aureus: Staphylococcus aureus

TNF- α -Blocker: Tumornekrosefaktor- α -Blocker

VAS-Skala: visuelle Analogskala

1 Einleitung

1.1 Definition

Unter einem nativen Kniegelenksinfekt versteht man eine Entzündung des Kniegelenks, die durch das Eindringen von pathogenen Mikroorganismen, überwiegend Bakterien, hervorgerufen wird. Diese Form der Infektion tritt bei nativen Gelenken auf und ist eindeutig von Infektionen zu unterscheiden, die im Zusammenhang mit Knieprothesen auftreten (Gerlach et al. 2014, Roos et al. 2024). Der native Kniegelenksinfekt ist eine seltene Erkrankung, welche bei verzögerter Diagnostik und Therapie zu schwerwiegenden Gelenkdestruktionen, Funktionseinschränkungen und nicht zuletzt einer Sepsis führen kann (Daynes et al. 2016). Zur Diagnosestellung eines nativen Kniegelenksinfekts gehören eine detaillierte Patientenanamnese, klinische Untersuchung, laborchemische Parameter, bildgebende Diagnostik sowie mikrobiologische und gegebenenfalls pathologische Analysen (Hettenkofer et al. 2014, Roos et al. 2024).

1.2 Epidemiologie

In Westeuropa treten jährlich etwa 4 bis 10 Neuerkrankungen einer septischen Arthritis pro 100.000 Einwohner auf (Loock et al. 2014, Roos et al. 2024). Laut Studien stieg die Inzidenz in den letzten Jahren an. In Island dokumentierte man im Jahr 1990 4,2 Fälle/100.000 Einwohner, während es im Jahr 2002 bereits 11 Fälle waren. Ebenfalls wurde in Großbritannien ein Anstieg beobachtet. Dort stieg die Inzidenz im Jahr 1998 von 5,5 Fällen auf 7,8 Fällen/100.000 Einwohner im Jahr 2013. Damit zeigt sich in den letzten Jahren eine steigende Relevanz der Erkrankung (Sendi et al. 2017). Dabei sind bestimmte Patientengruppen besonders gefährdet. Patienten, die das 55. Lebensjahr erreicht haben oder unter 16 Jahre alt sind, weisen zusammen mit Immungeschwächten und bereits an einer rheumatoiden Arthritis erkrankten Patienten, ein erhöhtes Risiko auf. So liegt die Inzidenz bei Patienten, die an einer rheumatoiden Arthritis erkrankt sind, bei 30 bis 60 pro 100.000 (Loock et al. 2014). Wurde ein Knie bereits mittels intraartikulärer

Injektion therapiert, so liegt die Inzidenz zwischen 1:3.000 und 1:50.000 (Loock et al. 2014).

Meist ist nur ein Gelenk von einem nativen Infekt betroffen. Die häufigste Lokalisation eines nativen Gelenkinfekts ist mit 45 bis 55 % das Kniegelenk. Weitere betroffene Gelenke sind die Hüfte (15 bis 25 %) sowie Schulter-, Ellenbogen-, Sprung- und Handgelenk, die zusammen etwa 5 bis 10 % ausmachen (Zimmerli und Borens 2016, Roos et al. 2024).

Die Sterblichkeit bei septischer Arthritis bewegt sich zwischen 7 und 15 % und ist wesentlich abhängig von der Anzahl und Art der bestehenden Begleiterkrankungen (Jabsen und Seitz 2022, Roos et al. 2024). Bei multiplen infizierten Gelenken erhöht sie sich auf 30 %. Erhebliche postinfektiöse Funktionseinbußen sind bereits bei 40 % der Fälle nachzuweisen (Shirtliff und Mader 2002).

1.3 Anatomie des Kniegelenks

Das Kniegelenk ist das größte Gelenk des Menschen und besteht aus zwei Teilgelenken der *Articulatio femorotibialis* und der *Articulatio femoropatellaris*. Es ist ein Drehscharniergelenk (Fraitzl et al. 2008, Rheinländer 2023). Insgesamt artikulieren drei Knochen miteinander: Femur, Tibia und Patella. Das Femorotibialgelenk wird durch Femur und Tibia gebildet, das Femoropatellargelenk durch Femur und Patella (Schünke et al. 2007). Im Femorotibialgelenk artikulieren die beiden bikonvexen Femurkondylen mit den beiden bikonkaven Tibiakondylen. Zwischen ihnen liegen die C-förmigen faserknorpeligen Menisken (*Meniscus medialis* und *Meniscus lateralis*). Sie sind nicht von Synovialmembran überzogen und besitzen Dämpferfunktionen und sollen die Kontaktflächen vergrößern zur besseren Druckverteilung zwischen Ober- und Unterschenkelknochen (Rheinländer 2023). Im Femoropatellargelenk artikulieren die *Facies articularis femoralis* und die Kniescheibe miteinander. Mit 6 mm Dicke ist der Knorpel der *Facies articularis patellae* der dickste Gelenkknorpel des menschlichen Körpers (Schünke 2014). Eine Gelenkkapsel umschließt beide Gelenke und sie liegen somit in einer zusammenhängenden Gelenkhöhle. Zahlreiche *Bursae* (Schleimbeutel)

umgeben die Gelenkkapsel. Zum Teil stehen diese auch mit ihr in Verbindung (Schünke et al. 2007). Die Gelenkkapsel besteht aus zwei Schichten aus der Membrana fibrosa, der stabilisierenden Faserschicht und der Membrana synovialis, der Gelenkinnenhaut. Die Synovialis, die das Gelenk innen auskleidet, bildet die Gelenkflüssigkeit und stellt somit die Ernährung der Knorpelschicht sicher. Zwischen den beiden Schichten liegt der Hoffa Fettkörper, der zur Unterpolsterung der Synovia dient. In der Vorderwand der Gelenkkapsel ist die Patella eingelassen. Kranial von ihr dehnt sich die Gelenkhöhle aus und bildet einen Recessus, den Recessus suprapatellaris (Rheinländer 2023). Die Menisken sind vorne, seitlich und hinten in die Kapsel eingelagert (Schünke 2014). An der Rückseite der Gelenkkapsel trennen sich Membrana fibrosa und Membrana synovialis. Während die Membrana synovialis den femoralen und tibialen Flächen folgt und die Vorderfläche des vorderen Kreuzbandes umschließt, verläuft die Membrana fibrosa dorsal der Kreuzbänder (Rheinländer 2023). Die Kreuzbänder werden somit nicht von Gelenkflüssigkeit umspült, liegen jedoch auch nicht extrakapsulär. Aufgrund einer geringen Kontaktfläche der miteinander artikulierenden Gelenkflächen muss die Bewegung und die Stabilität des Kniegelenks durch einen Bandapparat gesichert werden. Das Knie besitzt hierfür Binnen- und Außenbänder. Zu den Außenbändern zählen die Seitenbänder Ligamentum collaterale tibiale und Ligamentum collaterale fibulare. Zu den Binnenbändern gehören die Kreuzbänder das Ligamentum cruciatum anterius und das Ligamentum cruciatum posterius (Schünke 2014).

1.4 Pathologie und Erregerspektren

Ein Gelenkinfekt kann auf verschiedenem Wege entstehen. Unterscheiden lassen sich endogene von exogenen Ursachen.

Endogene Ursachen werden auch als sekundäre Faktoren bezeichnet. Sie entstehen meist durch hämatogene Streuung aufgrund einer Bakteriämie und sind mit 54 % die häufigste Ursache einer Kniegelenksinfektion (Anagnostakos und Koch 2015, Gerlach 2017, Roos et al. 2024). Durch kontinuierliche Ausbreitung eines Fokus wie z.B. durch einen Infekt des Respirationstraktes, der Haut, der Zähne oder des Urogenitaltraktes wird

eine hämatogene Streuung verursacht und Erreger können das Gelenk befallen. Dieser Befall wird dadurch begünstigt, dass die Synovialmembran stark vaskularisiert ist und ein Kapillarbett ohne Basalmembran besitzt. Dadurch können Mikroorganismen leicht aus der Blutbahn in das Gelenk eindringen (Jabsen und Seitz 2022). Bei der klinischen Vorstellung kann diese Bakteriämie noch bestehen oder bereits zu einem früheren Zeitpunkt selbstlimitierend gewesen sein. Eine selbstlimitierende Bakteriämie schließt jedoch kein erneutes Auftreten aus (Sendi et al. 2017). Eine Kombination von prädisponierenden Faktoren und Bakteriämie können eine Gelenkinfektion begünstigen (Gerlach 2017). Zu den prädisponierenden Faktoren zählen Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus, hämatologisch- onkologische Erkrankungen, Leberzirrhose oder auch HIV, da sie mit einer reduzierten Infektabwehr einhergehen können. Ebenfalls gehören, immunsuppressive Therapien wie Chemotherapien oder auch Glukokortikoide bei rheumatologischen Erkrankungen, aufgrund ihres Einflusses auf die Immunabwehr zu diesen Faktoren (Gerber et al. 2006).

Unter exogenen oder auch primären Ursachen werden therapeutische Maßnahmen oder Gelenkeröffnungen zusammengefasst, die zu diesem Gelenkinfekt führen (Stutz 2005). Traumatische gelenknahe Weichteilverletzungen spielen dabei in der Literatur nur noch eine untergeordnete Rolle. Der Hauptfokus der Infektionsursachen liegt auf Punktionen, Injektionen und diagnostischen, sowie therapeutischen Arthroscopien. Die Prävalenz einer Gelenkinfektion nach Punktion wird mit 0,03-3,4 % angegeben (Schmidt und Bühler 2021). Nach einer Arthroskopie ist das Risiko, anschließend an einer Arthritis zu leiden, auf bis zu 1:250 bis 1:1000 erhöht. Werden dabei noch Steroide injiziert, steigt das Risiko um das 27,4 fache, als ohne Steroide (Zimmerli und Borens 2016).

Punktionsindikationen können sowohl diagnostisch als auch therapeutisch begründet sein. So kann man durch die Gewinnung von Synovialflüssigkeit und den eventuell darin enthaltenen Rheumafaktoren oder Uratkristallen, den Verdacht einer rheumatoiden Arthritis oder einer Gicht bestätigen (Sendi et al. 2017). Sie können aber auch therapeutisch wirksam sein, indem sie der Entlastung bei einem posttraumatischen Hämarthros oder einem Erguss dienen. Ob bei diagnostischen oder auch therapeutischen Eingriffen, es ist immer besonders auf ein aseptisches Arbeiten zu achten (Renelt und Hammer 2016).

Das Erregerspektrum setzt sich aus verschiedenen Gruppen zusammen. Nach Infektionsursprung, Patientenalter und geografischer Region können verschiedene Erreger gehäuft vorkommen. Laut Literatur gelingt der Erregernachweis mithilfe einer bakteriologischen Diagnostik bei 63-100 % der Gelenkinfektionen (Stutz 2005). In Europa stellt *Staphylococcus aureus* den häufigsten nachgewiesenen Erreger bei nativen Kniegelenksinfektionen dar (Roos et al. 2024). Es handelt sich um ein grampositives kugelförmiges Bakterium und kommt bei gesunden Erwachsenen zu 30 % zeitweise in der Nase vor und zu 20 % auf der Haut (Bush 2019). Dieser Erreger ist meist Ursprung eines Abszesses oder Weichteilinfektionen. Bei einer bereits vorher diagnostizierten rheumatoiden Arthritis ist *Staphylococcus aureus* mit ca. 60-75% der Fälle nachzuweisen. Wird ein Patient mit einem TNF- α -Blocker therapiert, können fakultativ intrazelluläre Erreger wie Listerien oder auch *Salmonella* gehäuft vorkommen (Loock et al. 2014). In 15-30 % der Fälle stellen auch Streptokokken der Gruppe A die Infektionsquelle dar. Weitere häufig nachgewiesene Erreger sind Pneumokokken. Sie gehören der Gattung der Streptokokken an und sind grampositiv. Über 50 % der Menschen sind asymptomatische Träger. Das Bakterium besiedelt hauptsächlich die Rachenschleimhaut (Hircin et al. 2021).

Kinder und ältere Menschen zeigen überdurchschnittlich häufig Infektionen mit gramnegativen Stäbchen, im Rahmen einer septischen Arthritis. Im jüngeren Erwachsenenalter sind diese dagegen nur selten zu finden. Dafür sind Mykobakterien in diesem Patientenkollektiv gleichauf wie Streptokokken nachzuweisen (15-30 %) (Loock et al. 2014). Die Anzahl der Gonokokken Erreger sind in den letzten Jahren zurückgegangen. Auch Pilze sind selten als Erregerquelle zu finden. Sie kommen gehäuft bei Patienten mit Immunsuppression vor (Sendi et al. 2017). *Candida* und *Sporothrix* können durch ein indirektes Eindringen eine septische Arthritis hervorbringen, wohingegen eine hämatogene Infektion eher bei Immungeschwächten entsteht. (Loock et al. 2014). Es lässt sich zusammenfassend festhalten, dass häufig hochvirulente Erreger wie *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und gramnegative Erreger bei endogen verursachten Infektionen zu finden sind, während niedrigvirulente Erreger wie Koagulase-negative Staphylokokken, *Cutibakterium* spp. oder *Corynebakterium* spp. eher bei exogen verursachten Infektionen nachzuweisen sind (Jabsen und Seitz 2022).

1.5 Diagnostik

Ein Kniegelenksinfekt ist ein gefürchtetes Krankheitsbild und erfordert aufgrund der potentiell schwerwiegenden Komplikationen einen schnellen Therapiebeginn (Elsissy et al. 2020). Daher kommt einer sicheren, gezielten und reproduzierbaren Diagnostik ein großer Stellenwert zu (Sendi et al. 2017).

Die Diagnostik sollte eine ausführliche Anamnese enthalten mit Fragen zum akuten Beschwerdebild. Hierbei sollte nach dem Symptombeginn, sowie nach der Stärke des Schmerzes gefragt werden. Zur Schmerzmessung kann eine VAS-Skala angewendet werden. Dabei sollen die Patienten die Schmerzintensität auf einer horizontalen Linie eintragen. Diese ist an einem Ende mit „0= kein Schmerz“ und am anderen Ende mit „10= stärkster vorstellbarer Schmerz“ beschriftet (Hoche 2019). Nach Fieber/ Schüttelfrost sollte ebenfalls gefragt werden. Des Weiteren sollten Grund- und Vorerkrankungen wie z.B. ein bekannter Diabetes mellitus und gelenkferne Streuherde wie z.B. Tonsillitis, Otitis, Harnwegsinfekte oder auch die Einnahme von immunsuppressiven Medikamenten, erfasst werden (Gerlach et al. 2014). Zudem muss nach vorangegangenen Eingriffen, wie Punktionen oder Injektionen gefragt werden (Sendi et al. 2017).

Es folgt die körperliche Untersuchung. Zu dem am häufigsten auftretenden klinischem Symptom gehört die Schwellung des betroffenen Gelenks. Zu den seltener beobachteten Symptomen gehören Überwärmung und eine Bewegungseinschränkung des betroffenen Kniegelenks (Margaretten et al. 2007). Differentialdiagnostisch kommen als unbedenklichere Diagnosen, die aktivierte Gonarthrose oder Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises in Frage (Sendi et al. 2017). Bei einem chronischen Gelenkinfekt können diese Symptome abgeschwächt sein oder sogar ganz fehlen, das zum einen die Diagnosestellung und zum anderen den spezifischen und raschen Therapiebeginn erschweren kann. Ein Routinelabor sollte im Rahmen der Diagnostik ebenfalls erfolgen (Hückstädt und Hofmann 2017). Neben der Leukozytenzahl und dem Differenzialblutbild liegt der besondere Fokus auf dem C-reaktivem Protein (CRP). Dieser sensitive Parameter trägt nicht nur zur Diagnostik bei, sondern auch zur Verlaufskontrolle (Enderle und Frosch 2013). Um eine septische Arthritis von einer aktivierten Arthritis

unterscheiden zu können, sollte man ergänzend das Procalcitonin (PCT) bestimmen. Da die laborchemischen Parameter, bei vorliegendem Infekt, einen zeitverzögerten Anstieg aufweisen, sollten sie nicht als alleinige Entscheidungsträger dienen. Bei eindeutiger Klinik sollte man jedoch auch nicht auf deren Anstieg warten. Ergänzend sollte bei der Blutabnahme auch die Abnahme von Blutkulturen erfolgen, die anschließend bebrütet werden, um einen Erreger frühzeitig nachweisen zu können. Dabei ist es besonders wichtig, nicht bereits vorher mit einer Antibiotikagabe begonnen zu haben, da folglich ein falsch negatives Ergebnis in den Kulturen nachgewiesen werden kann (Proier et al. 2021). Anschließend ist ein Röntgennativbild unerlässlich, um eine knöcherne Mitbeteiligung ausschließen zu können. Im Röntgenbild können subchondrale Osteolysen, knöcherne Erosionen und Zystenbildungen detektiert werden (Enderle und Frosch 2013). Mittels Sonographie kann ergänzend ein Gelenkerguss sowie eine Synovialitis festgestellt werden (Sendi et al. 2017).

Der Standard für die Diagnostik ist die Punktion des klinisch betroffenen Kniegelenks. Es lassen sich weitere Rückschlüsse auf wichtige Differentialdiagnosen ziehen. Neben der Aufklärung ist die Einwilligung des Patienten vonnöten. Der Hygieneplan setzt räumliche Anforderungen voraus, wie z.B. die regelmäßige desinfizierende Reinigung der patientennahen Gegenstände und Flächen, als auch nach Kontamination erregerhaltigen Material. Die Personenanzahl sollte zum Zeitpunkt der Punktion möglichst gering gehalten werden. Anschließend erfolgt die Patientenvorbereitung. Die Punktionsstelle muss weiträumig frei zugänglich sein. Es ist zu empfehlen störende Behaarung zuvor mit einer Schere zu kürzen. Die Punktionsstelle ist antiseptisch zu halten, zur Reinigung werden Hautantiseptika verwendet. Nach der hygienischen Händedesinfektion, erfolgt das Anlegen steriler Handschuhe. Um eine Erregerausbreitung der oberen Atemwege möglichst gering zu halten, wird laut Leitlinie empfohlen, Gespräche zu reduzieren. Es müssen steril verpackte Kanülen und Spritzen verwendet werden. Weitere notwendige sterile Instrumente werden kurz vor Punktion geöffnet, um eine Kontaminationen zu verhindern (AWMF 2015). Nach erfolgter Punktion ist ein steriler Wundverband anzubringen. Ebenfalls soll dem Patienten erläutert werden, wie er sich bei Beschwerden verhalten soll. Zur Asservierung wird das Punktat in 3 verschiedene Röhrchen aufbewahrt. Das erste Röhrchen beinhaltet keinen Zusatz und ist zur makroskopischen Beurteilung, Viskositätsprüfung, Zellzahlbestimmung, Ausstrich und Schnellfärbung. Das

zweite Röhrchen ist steril und wird verwendet zur bakteriologischen Untersuchung und um Informationen über die korrekte Asservierung einzuholen. Das dritte Röhrchen ist mit einer Heparinlösung gefüllt. Nach der Zentrifugation ist eine Untersuchung der Rhagozyten, Kristalle und des Sediments möglich (Ewerbeck et al. 2014).

Das Punktat kann makroskopisch beurteilt werden. Blutige Asparate können bei Kapsel-Band-Verletzungen beobachtet werden, sowie bei Hämophilie, Antikoagulantientherapie, Arthropathien, Synovialitis, Gefäßerkrankungen und bei anderen Tumoren. Befinden sich im blutigen Aspirat noch zusätzlich Fettaggen spricht dies für Verletzung auch des intraartikulären Knochens wie z.B. bei einer Tibiakopffraktur. Entnimmt man seröses Punktat ist dies ein Zeichen für einen Reizerguss mit geringer Zellzahl oder für degenerative Schädigungen. Bei rheumatischen Erkrankungen oder einer Infektion mit mittleren Zellzahl ist das Punktat trüb dünnflüssig. Als trüb und gelblich wird es bezeichnet, wenn eine eitrige Gelenkinfektion vorliegt. Dann ist mit einer hohen Zellzahl zu rechnen. Fibrinöses Aspirat deutet auf eine ältere rheumatische Erkrankung hin, während das Punktat als himbeerfarben beschrieben wird, wenn eine tabische Arthropathie vorliegt (Ewerbeck et al. 2014).

Neben der Gewinnung von Synovia und Erguss zur bakteriologischen Untersuchung, können auch Abstriche und Biopsien zur Erregerbestimmung entnommen werden (Enderle und Frosch 2013). Die Bebrütungszeit sollte in der Regel ca. 14 Tage betragen, um auch niedrigvirulente Erreger insbesondere bei einer chronischen Infektsituation, nachweisen zu können (Proier et al. 2021). Es werden Erregerkulturen mit Antibiotogramm angefertigt, zur späteren spezifischen antibiotischen Therapie (Enderle und Frosch 2013). Die Zellzahl im Gelenkpunktat spielt eine wichtige Rolle und hilft auch differentialdiagnostisch. Bei rheumatischen Erkrankungen, Kristallarthropathien, chronischer Instabilität bzw. in den ersten Wochen nach einer Operation kann eine erhöhte Zellzahl auftreten. Es fällt eine, in der Quantität stark variierende Zellzahl auf (Proier et al. 2021).

Sicher beweisend für einen Gelenkinfekt ist lediglich der Nachweis eines Erregers in der Gramfärbung und macht 50 % der Infekte aus (Proier et al. 2021). Eine Leukozytenzahl von 10.000-25.000/ μ l lässt eine Gelenkinfektion vermuten, während eine Leukozytenzahl von über 50.000 / μ l und neutrophile Granulozyten von 85-95 % nahezu beweisend für

eine septische Arthritis sind (Diefenbeck et al. 2012, Enderle und Frosch 2013). Laut der Leitlinie zu bakteriellen Gelenkinfektionen können Leukozytenwerte zwischen 1.000 und 10.000/ mm³ eine bakterielle Infektion jedoch nicht sicher ausschließen (Bonnaire und Weber 2014).

Anhand einer Kniegelenksarthroskopie und der radiologischen Bildgebung können native Kniegelenksinfekte mithilfe der Gächter- Klassifikation in vier Stadien eingeteilt werden. Die vier Stadien lassen sich mittels des arthroskopischen Befundes in ihre Schweregrade von Stadium I aufsteigend zu Stadium IV einordnen. Radiologische Veränderungen sind erst in Stadium IV zu beobachten (Stutz 2005).

1.6 Therapie

Die Arthroskopie ist nicht nur ein wichtiges Instrument in der Diagnostik, sondern auch in der Therapie. Bei Verdacht eines Kniegelenksinfektes ist bereits eine arthroskopische Spülung indiziert, da jede Therapieverzögerung lebensbedrohliche Folgen für den Patienten haben kann (Stutz 2005). Ziel der therapeutischen Maßnahmen ist die Verringerung der bakteriellen Belastung, die Entfernung von eitrigen Infiltraten und gegebenenfalls die operative Abtragung der infizierten Synovialmembran (Roos et al. 2024). Dadurch soll der Knorpelschaden des Gelenks gering gehalten werden (Sendi et al. 2017). Zur operativen Sanierung stehen die Arthroskopie und die offene Arthrotomie zur Wahl. Bei der Arthroskopie ist es möglich, alle 6 Recessus des Kniegelenks zu debridieren und zu synovektomieren. Zusätzlich kann das Kniegelenk mit ausreichenden Flüssigkeitsmengen gespült werden (Enderle und Frosch 2013). Abhängig vom jeweiligen Gächter Stadium können sich die Therapieempfehlungen unterscheiden.

Bei leichten Infekten, wie im Stadium I nach Gächter, ist eine Spülbehandlung oft ausreichend (Simkovic et al. 2021). Es wird empfohlen lediglich zusatzfreie Ringerlösung zu verwenden, da Zusätze in der Spülflüssigkeit den Knorpel schädigen können (Gächter 1994). Das Spülvolumen sollte 15-25 l umfassen (Attmanspacher et al. 2003). Es wird mindestens so lange gespült bis die abfließende Flüssigkeit klar ist (Simkovic et al. 2021). Im Stadium II nach Gächter kommt neben der arthroskopischen Spülbehandlung noch die

Entfernung von Fibrinbelägen zum Einsatz (Enderle und Frosch 2013). Stadien I und II beinhalten beide bereits eine kombinierte i.v. Antibiose. Bei leichten Infektionen bis Stadium II ist eine Synovektomie nicht zwingend erforderlich. Die Synovia kann weiterhin als Barriere für die weitere Infektionsausbreitung dienen. Außerdem ist sie eine gut durchblutete Struktur, die den Wirkspiegel der Antibiose weiter steigern kann (Simkovic et al. 2021). Im Stadium II und III wird ein Zweiteingriff bereits fest eingeplant. In Stadium III erfolgt, neben dem Débridement und der ausgiebigen Spülung, die subtotale Synovektomie (Attmanspacher et al. 2003). Ab Stadium IV wird nun eine offene Arthrotomie mit radikalem Débridement und Synovektomie empfohlen, um sämtliches nekrotisches Material vom Knorpel zu entfernen. Die Infektion ist in diesem Stadium bereits weit fortgeschritten. In diesem Stadium sind auch erstmals radiologische Veränderungen sichtbar wie z.B. Arrosionen, Zystenbildungen und subchondrale Aufhellungen (Bonnaire et al. 2005). Intraoperativ sollten bakteriologische Probeentnahmen erfolgen, um den Infektionserreger zu identifizieren und eine antibiogrammgerechte Antibiose einzuleiten. Dazu sollte Synovia gewonnen werden, sowie Gewebeproben von Synovialis, Weichteilen und Knochen. Die Antibiotikagabe sollte erst nach Probenentnahme begonnen werden (Attmanspacher et al. 2003).

Der Infekt kann jederzeit, trotz adäquater Therapie, akut in ein höhergradiges Stadium fortschreiten. Ist dies der Fall muss die Therapie zum jeweiligen Stadium neu angepasst werden (Stutz 2005). Kann eine Infektionspersistenz innerhalb von 7 bis 14 Tagen mikrobiologisch weiter bewiesen werden, obwohl eine adäquate stadiengerechte Therapie erfolgte, muss in jedem Stadium die offene Synovektomie erwogen werden (Sendi et al. 2017).

Während die arthroskopische Therapie im Synovialisstadium I einmalig durchgeführt werden kann, ist sie hingegen in den Synovialisstadien II-IV (Stadium IV falls nur eine Synovektomie mittels Arthroskopie erfolgt ist) doch stets in den kommenden Tagen zu wiederholen. Dieser Vorgang wird so lange wiederholt bis keine klinischen Infektionszeichen mehr vorliegen, keine Synovialhypertrophie mehr gesehen wird und sich die zuvor pathologischen Laborveränderungen normalisiert haben. Die Literatur schreibt von ein- bis zu zehnmaligen Wiederholungen der Arthroskopien (Attmanspacher et al. 2003).

Neben der Arthroskopie stellt die Antibiotikagabe einen weiteren wichtigen Baustein in der Therapie dar. Bevor eine Antibiotikagabe erfolgt, sollten erst prä- oder intraoperative Bakteriologie- und Histologieproben entnommen werden. Bis zum Erhalt der Resultate sollte ein Breitspektrumantibiotikum, das aerobe sowie anaerobe Erreger erreicht, eingesetzt werden (Stutz 2005). Bei normwertiger Nieren- und Leberfunktion wird eine empirische intravenöse Antibiotikatherapie zunächst mit Ampicillin/Clavulansäure (3-4 x 2,2 g/ d i.v.) oder Cefazolin (3 x 2 g/ d i.v.) empfohlen (Sendi et al. 2017). Besteht hingegen der Verdacht, dass eine *Pseudomonas aeruginosa* Infektion, oder ein urogenitaler oder gastrointestinaler Fokus vorliegt, so sollte die kalkulierte antibiotische Therapie mit Piperacillin/Tazobactam oder Meropenem begonnen werden. Sollte ein Erregernachweis gelingen, kann anhand eines Antibiotogramms die Antibiotikagabe angepasst werden (Stutz 2005). Bislang existieren noch keine allgemeingültigen Empfehlungen wie lange die intravenöse Antibiotikatherapie fortgeführt werden sollte, sofern keine weiteren Diagnosen vorliegen wie z.B. eine infektiöse Endokarditis oder eine prolongierte *Staph. aureus* Bakteriämie. Im Verlauf kann die intravenöse Antibiotikagabe auf eine orale umgestellt werden. Es wird empfohlen, die Umstellung nach klinischen Verlauf vorzunehmen. Diese Beurteilung kann nach 3-5 Tagen nach der Gelenkspülung diskutiert werden (Sendi et al. 2017). Laut Leitlinie wird eine Therapiedauer insgesamt von 4-6 Wochen empfohlen (AWMF 2015). Bei leichtem Krankheitsverlauf wird eine 4- wöchige Antibiotikatherapie vorgeschlagen, während bei kompliziertem Verlauf mit schwer erazidierenden Erregern eine Antibiotikatherapie eher 6 Wochen gegeben werden soll (Sendi et al. 2017).

1.7 Studienziel

Der native Kniegelenksinfekt ist eine Erkrankung, die eine schnelle Diagnostik und vor allem eine zügige Therapieeinleitung erfordert, um schwerwiegende Komplikationen zu verhindern. Die steigende Inzidenz in den letzten Jahren verdeutlicht die Relevanz der Erkrankung und ihre rasche Diagnosesicherung (Sendi et al. 2017).

Was jedoch erschwert die zügige Diagnosesicherung? Die klinischen Symptome wie Schmerzen im betroffenen Gelenk, Schwellung, Überwärmung und Beobachten einer

Bewegungseinschränkung lassen viele Differentialdiagnosen zunächst noch offen wie z.B. die im Vergleich harmlose aktivierte Gonarthrose, Erkrankungen des rheumatischen Formenkreises oder auch der chronische Gelenksinfekt. Weiter sind auch die Diagnosekriterien uneinheitlich. So wird eine Leukozytenzahl im Gelenkpunktat von über 50.000 / μ l und neutrophile Granulozyten von 85-95 % nahezu beweisend für eine septische Arthritis angesehen. Gleichzeitig schließt die Leitlinie der bakteriellen Gelenkinfektion, Leukozytenwerte zwischen 1.000 und 10.000 /mm³ eine bakterielle Infektion nicht sicher aus (Bonnaire und Weber 2014). Zudem kommen als weitere Schwerpunkte in der Diagnosesicherung falsch positive bzw. falsch negative Ergebnisse bzgl. des Erregernachweises vor. Z.B. ist eine Fehlerquelle, eine Antibiotikagabe vor Probeentnahme.

Auch bestehen hinsichtlich der Therapieplanung, wie der Wahl des Operationszeitpunkts, sowie die Operationstechnik unterschiedliche Ansätze. In der Literatur wird häufig beschrieben, in welchem Stadium die Mehrheit der Autoren eine Arthroskopie durchführt und ab welchem Stadium eher eine offene Arthrotomie gewählt wird. Insgesamt lässt sich aber festhalten, dass je nach Stadium ein Verfahren favorisiert, jedoch nicht vorgegeben wird (Attmanspacher et al. 2003). Auch ein erneutes Ansteigen der Infekte und somit der Entscheid über das weitere operative Vorgehen, stellt den behandelnden Arzt vor weiteren Schwierigkeiten. Des Weiteren ist in der Literatur die Dauer der Antibiotikagabe nicht festgelegt. So werden Behandlungszeiträume der zu Beginn intravenösen und später peroralen Antibiotikagabe von 5-10 Tagen als auch bis zu 6 Wochen und länger angewandt (Dittrich et al. 2002, Schmidt et al. 2005).

In dieser Arbeit erfolgt eine Analyse der erhobenen diagnostischen Parameter, des Behandlungs- und des postoperativen Verlaufs. Das Ziel der vorliegenden Studie besteht darin, die diagnostische Genauigkeit sowie die Aussagekraft einzelner diagnostischer Parameter – insbesondere klinische Symptome, laborchemische Befunde und Ergebnisse der Gelenkpunktion – mit den intraoperativen Befunden und dem postoperativen klinischen Outcome zu korrelieren. Dadurch soll eine frühzeitigere und präzisere Diagnosestellung nativer Kniegelenksinfekte ermöglicht und infolgedessen eine zielgerichtete und raschere Therapieeinleitung unterstützt werden.

Dabei wurden folgende Arbeitshypothesen definiert:

1. Patienten, bei denen kein mikrobiologischer Erregernachweis in arthroskopisch gewonnenen Proben gelingt, weisen im Vergleich zu Patienten mit positivem Erregernachweis niedrigere CRP-Werte im Serum, eine geringere Leukozytenzahl im Gelenkaspirat sowie weniger ausgeprägte klinische Symptome auf.
2. Bestimmte präoperative Faktoren – wie Geschlecht, höheres Lebensalter, höheres Körpergewicht oder das Vorhandensein multipler Komorbiditäten – ermöglichen bereits präoperativ eine Vorhersage eines schweren Krankheitsverlaufs.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Die Studie wurde retrospektiv anhand klinischer Patientendaten der Universitätsklinik Bonn durchgeführt. Vor Studienbeginn lag ein positives Votum der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn vor (Lfd Nr. 134/18).

2.2 Patientenkollektiv

Erfasst wurden 116 Fälle von Patienten, die zwischen 2007 und 2017 aufgrund eines nativen Kniegelenksinfekts operativ behandelt wurden. Die Datenerhebung erfolgte über das KAS (Klinisches Arbeitsplatzsystem, Orbis Dedalus Healthcare Systems Group, OS Version Windows: NT 6.3) des Universitätsklinikums.

2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Patienten, die aufgrund eines nativen Kniegelenksinfektes in der Uniklinik Bonn behandelt wurden, wurden in die Studie aufgenommen. Voraussetzung dieser Aufnahme war, dass die Probanden mindestens einem operativen Eingriff an der betroffenen Extremität unterzogen wurden.

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten, die einliegende Endoprothesen oder sonstiges Fremdmaterial wie z.B. Osteosynthesematerial am betroffenen Gelenk aufzeigten. Ebenfalls wurden Patienten ausgeschlossen, bei denen die betroffene Extremität in der Diagnostik primäre Malignome oder Metastasen aufwiesen.

2.4 Datensammlung

Das Patientenkollektiv wurde mithilfe einer Excel Tabelle (Microsoft Excel, Version 2016, Microsoft Corporation, Redmond, WA, U.S.) gesammelt. In dieser wurden verschiedene

Parameter erhoben und später miteinander verglichen. Die Daten wurden anhand der Arztbriefe, Operations-Berichte und der mikrobiologischen Auswertung erfasst. Zu den gesammelten Daten gehören:

- Patientenalter, Geschlecht, Größe und Gewicht
- Aufnahme- und Entlassungsdatum mit entsprechender Liegezeit
- Seitenlokalisierung der betroffenen Extremität
- Allgemeinsymptome wie Fieber, Schmerzen, Schwellung, Erguss, Rötung, Vorliegen einer Monoarthritis oder Polyarthritis
- Weitere Nebendiagnosen und dem daraus berechnetem estimated 10-years survival in %
- Medikamenteneinnahmen wie NSAR's, Antikoagulantien und/oder Antirheumatika
- Laborparameter: CRP, Leukozytenzahl, Kreatinin, Hb, Thrombozyten, PCT, D-Dimere
- Ergebnisse der Kniegelenkspunktion: Zellzahl der Leukozyten und Granulozyten, Keimnachweis präoperativ und postoperativ, Synovitis-Score nach Krenn und Klassifikation nach Gächter
- Ermittlung der Einnahme von Antibiotika vor, sowie nach Operation und/oder Cortison stationär
- Anzahl der Operationen und Operationsart (Arthroskopie, offen, Kombination aus Arthroskopie und offen, multiple offene Operationen oder Amputation)

Nachdem diese Daten in der Excel Tabelle gesammelt wurden, kontaktierte man die Probanden, um den postoperativen Verlauf zu erheben. In einem Telefonat wurden anhand eines Abfrageschemas die folgenden Aspekte erhoben:

- Rezidivierende Infekte und erneute Operationen, Auftreten eines Infektes in einem anderen Gelenk
- Erneute Ergussbildung im betroffenen Gelenk
- Aktueller Schmerzgrad auf der VAS-Skala

- Nachfrage, ob eine Rheumadiagnostik erfolgt sei, mit Bestimmung des Anti-CCP, Rheumafaktor-Wertes und des HLA-B27 Status
- Nachfrage, ob die Erkrankung Rheuma in der Familie bekannt sei
- Erfragung der Bewegungsgrade am betroffenen Kniegelenk
- Cortisoneinnahme nach Entlassung länger als 4 Wochen

Bei einer telefonischen Nichterreichbarkeit des Patienten, wurden zur postoperativen Datengewinnung mit Hilfe von Patientenbögen (Anhang 1), die per Post verschickt wurden, die fehlenden Daten erhoben.

2.4.1 Synovitis-Score nach Krenn

Der Synovitis-Score nach Krenn dient der histopathologischen Begutachtung von Synovialisbiopsaten. Durch ihn kann das Ausmaß der entzündlichen Gelenkerkrankung schematisch beschrieben werden (Jakobs et al. 2007). Es werden dazu drei wesentliche Kriterien einzeln in vier Stufen graduiert. Die vergebenen Punktzahlen aus den drei Kriterien werden anschließend addiert. Die drei Kriterien bestehen aus Hyperplasie der synovialen Deckzellschicht, die Aktivierung des synovialen Stromas und der entzündlichen Infiltrate. Daraus lassen sich verschiedene Entzündungsgrade folgender Zuteilung errechnen (Krenn et al. 2002):

0-1 Punkt: Normalbefund

2-4 Punkte: Niedriggradige (Low-grade) Synovialitis

5-9 Punkte: Hochgradige (High-grade) Synovialitis

Bei einem Score-Wert unter fünf Punkten kann man die Ursache der Low-grade Synovialitis dem degenerativen Formenkreis zurechnen. Liegt der Score-Wert bei fünf oder mehr Punkten, spricht man von einer High-grade Synovitis. Die Ursache des Gelenkergusses lässt sich den primär entzündlichen, rheumatischen Formenkreisen zuordnen (Morawietz et al. 2008).

2.4.2 Charlson Komorbiditätsindex

1984 wurde der Charlson Komorbiditätsindex von Mary E. Charlson entwickelt (Quan et al. 2011). Mit Hilfe diesen Index ist eine ungefähre Einschätzung der Überlebensrate möglich, indem ICD Diagnosen miterfasst werden (Brusselaers und Lagergren 2018). Zur Berechnung werden 19 Grunderkrankungen mit unterschiedlicher Gewichtung erfasst. Es wird jeweils 1 Punkt vergeben bei Vorliegen einer dieser Erkrankungen: Herzinfarkt, systolische Herzinsuffizienz, periphere arterielle Verschlusskrankheit, zerebrovaskuläre Erkrankung, Demenz, chronische Lungenerkrankung, Kollagenose, gastroduodenale Ulkuskrankheit, leichte Lebererkrankung und/oder eines Diabetes mellitus. Leidet der Proband an einer Hemiplegie, moderate bis schwere Nierenerkrankung, Diabetes mellitus mit Endorganschaden, Tumor, Leukämie und/oder an einem Lymphom so werden bei Vorliegen der jeweiligen Erkrankung 2 Punkte vergeben. 3 Punkte werden berechnet, wenn eine moderate bis schwere Lebererkrankung diagnostiziert wurde und 6 Punkte bei einem metastasierenden soliden Tumor und/oder AIDS. Zu diesen Erkrankungen wird nach Punkten das Alter des Patienten hinzuaddiert. Je nach Punktwert errechnet sich eine 1-Jahres-Mortalitätsrate. Die 10-Jahres-Überlebensrate kann mit der Formel: 10-Jahres-Überlebensrate = $0,983 e^{(CCI \times 0,9)}$ berechnet werden (Charlson et al. 1987).

2.4.3 Gächter Klassifikationen

Die Gelenkinfekte können je nach Ausbreitung und Schweregrad in verschiedene Stadien eingeteilt werden. Die gebräuchlichste Klassifikation, die Gächter Klassifikation, nutzt arthroskopische und radiologische Kriterien (Kemmerer et al. 2017). In Stadium I wird ein leicht trüber Erguss beschrieben. Die Synovialmembran ist gerötet und es kann zu petechialen Blutungen kommen. Radiologisch gibt es noch keine Veränderungen. Stadium II zeigt bereits schwere Entzündungen der Synovia mit Fibrinablagerungen und Pus. Dort sind ebenfalls noch keine radiologischen Veränderungen zu beobachten. In Stadium III stellt sich die Synovialmembran verdickt dar. Es zeigen sich strukturelle Änderungen wie z.B. Zottenbildung, Kammerung und Verdickung der Membranen. Dies

wird auch als Kompartimentformation oder auch „badeschwammähnliches Bild“ beschrieben. Weiterhin zeigen sich keine radiologischen Veränderungen. In Stadium IV zeigt sich schließlich eine aggressive Pannusbildung. Die Synovialmembran wächst infiltrierend in den Knorpel und unterminiert ihn. Radiologisch zeigen sich subchondrale Osteolysen und knöcherne Erosionen- und Zystenbildungen (Gächter 1988). Die Klassifikation hat bereits klinische Bedeutung, da sich nach dieser die weitere therapeutische Behandlung anschließt (Hückstädt und Hofman 2017).

2.5 Statistische Methoden

Es wurden 116 Fälle, die in einem Zeitraum von 2007-2017 an der Universitätsklinik Bonn in der orthopädischen Abteilung aufgrund eines nativen Kniegelenksinfektes operiert wurden, untersucht. Die o.g. Daten wurden mit Hilfe des Tabellenkalkulationsprogrammes Excel erfasst. Zur postoperativen Datenermittlung wurde ein Patientenbogen erstellt und die daraus resultierenden Daten ebenfalls in die Excel Tabelle übertragen.

Zur Einschätzung des klinischen Verlaufs wurden die Patientinnen und Patienten anhand der Dauer des stationären Aufenthalts sowie der Art und Anzahl durchgeführter Operationen in drei Verlaufgruppen unterteilt. Ein milder Verlauf lag vor, wenn der Krankenhausaufenthalt weniger als 14 Tage betrug und eine arthroskopische Behandlung in Kombination mit einer intravenösen Antibiotikatherapie erfolgte. Ein moderater Verlauf wurde angenommen bei einer Aufenthaltsdauer von unter 21 Tagen, bei Durchführung von ein bis zwei Arthroskopien oder einer offenen chirurgischen Maßnahme. Ein schwerwiegender Verlauf war definiert durch mehrere operative Eingriffe und einen stationären Aufenthalt von mehr als 21 Tagen.

Ergänzend wurde ein Bewertungssystem entwickelt, um das Ausmaß der funktionellen Einschränkungen des Kniegelenks im weiteren Verlauf zu beurteilen. Dabei wurden drei Aspekte berücksichtigt: das Wiederauftreten von Symptomen, das Ausmaß der Schmerzen sowie die Beweglichkeit des betroffenen Gelenks. Jeder dieser Bereiche wurde mit 0 bis 3 Punkten bewertet, sodass sich ein Gesamtscore zwischen 0 (sehr gutes Ergebnis) und 9 Punkten (sehr ungünstiger Verlauf mit persistierenden Beschwerden und

deutlicher Bewegungseinschränkung) ergab. Dieser Score wurde speziell für die vorliegende Untersuchung konzipiert und diente der systematischen Erfassung des postoperativen Therapieerfolgs. Eine externe Validierung des Bewertungssystems erfolgte bisher nicht.

Schließlich wandten wir statistische Methoden an, um die Daten zu analysieren. Die Charakteristika der Daten wurden mithilfe von Mittelwerten mit Standardabweichungen (SD) oder Mediane mit Interquartilsabständen (IQR) für kontinuierliche Variablen und Häufigkeitsverteilungen mit Prozentangaben für kategoriale Variablen beschrieben. Unterschiede zwischen den Gruppen wurden mit den entsprechenden statistischen Tests bewertet. Für Vergleiche zwischen Patienten mit positiven und negativen Kulturergebnissen wurden t-Tests für normalverteilte kontinuierliche Variablen und der Mann-Whitney-U-Test für nicht normalverteilte kontinuierliche Variablen verwendet. Kategoriale Variablen wurden mit Chi-Quadrat-Tests verglichen. P-Werte wurden mithilfe der Bonferroni-Methode für multiples Testen korrigiert. Das Signifikanzniveau von $p < 0,05$ wurde bezogen auf die Anzahl der Tests angepasst. Für spezifische Analysen: Unterschiede in den CRP-Werten zwischen den Gruppen wurden mit t-Tests bewertet, Leukozytenzahlen in Blutproben wurden mit dem Mann-Whitney-U-Test verglichen und ANOVA wurde verwendet, um Kreatinin-, Hämoglobin- (Hb) und Thrombozytenwerte zu analysieren. T-Tests wurden verwendet, um Leukozytenzahlen und Neutrophilenanteile in Gelenkspiraten zu vergleichen. Chi-Quadrat-Tests wurden verwendet, um Faktoren zu identifizieren, die mit komplizierten Krankenhausaufenthalten in Verbindung stehen und um die Schwere des Krankheitsverlaufs zu analysieren. Binomialtests wurden durchgeführt, um den Zusammenhang zwischen spezifischen klinischen Parametern und den Ergebnissen des Krankenhausaufenthalts zu bewerten. Korrelationsanalysen wurden mit Chi-Quadrat-Tests durchgeführt, um den Einfluss von Gewicht, Polyarthrit, Kortisonbehandlung und Synovialitis auf die Patientenergebnisse zu bewerten.

Für die erste Hypothese (siehe Abschnitt 1.7) wurden mehrere t-Teste verwendet, um das Kollektiv in zwei Gruppen einzuteilen, in entweder nachgewiesenem Keimnachweis oder negativer Kultur.

Für die zweite Hypothese führten wir mehrere Regressionsteste durch, jedoch war dies aufgrund einer zu kleinen Fallzahl, zu vielen verschiedener Variablen und einem hohen

Grad an Kovariablen nicht möglich. Wir haben eine Korrelationsanalyse angewandt. Es besteht aufgrund der o.g. Gründe kein Anspruch auf Signifikanz.

3 Ergebnisse

Insgesamt standen die Daten von 116 Patienten für die Auswertung zur Verfügung. Von diesen konnten 48 Patienten im Rahmen der Nachbeobachtung kontaktiert werden. Zum Zeitpunkt der Nachbeobachtung waren 11 dieser Patienten bereits verstorben. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 52 Monate (Bereich 18-118 Monaten).

3.1 Auswertung der klinischen Symptome

In Abbildung 1 werden dargestellt welche klinischen Symptome, Patienten mit einem Kniegelenksinfekt aufwiesen. Alle 116 Patienten hatten gemein, dass sie unter Schmerzen litten. Das zweithäufigste Symptom war eine Schwellung des Knies mit 68 % der Patienten (n=79). Einen Kniegelenkserguss wiesen 64 Patienten auf. Dies war mit 55 % das dritthäufigste Symptom. Bei 34 Patienten konnte eine Polyarthritits beobachtet werden (29 %). Eine Rötung des Knies wiesen 26 Patienten auf (22 %). Unter Fieber litten nur 16 % (n=19).

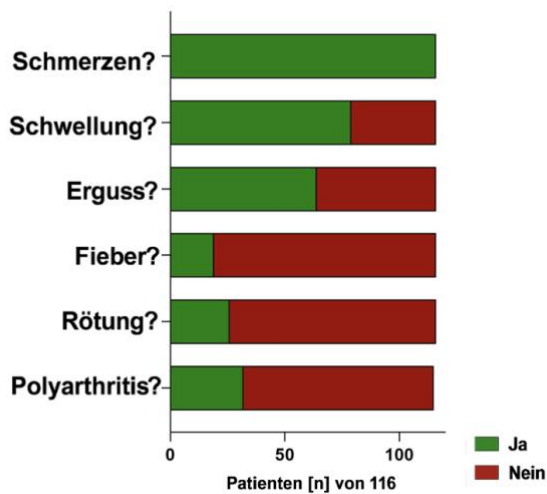


Abb. 1: Vergleich der Häufigkeit klinischer Symptome bei Patienten mit einem nativen Kniegelenksinfekt (n=116). Dargestellt sind Schmerzen, Schwellung, Erguss, Fieber, Rötung und Polyarthrititis. Die Häufigkeit des jeweiligen Symptoms ist mit „Ja“ (grün) und das Nichtvorliegen mit „Nein“ (rot) markiert. Modifiziert nach Roos et al. (2024).

3.2 Auswertung der Laborparameter im Blut

Neben den klinischen Symptomen konnten Infektionsparameter im Blut nachgewiesen werden. Abbildung 2 zeigt, dass grundsätzlich alle Patienten an elevierten Infektionsparametern litten. Es zeigte sich kein wesentlicher Unterschied in den CRP-Werten zwischen Patienten mit Erregernachweis und Patienten mit negativer Kultur. Ebenso bestand keine relevante Differenz der Leukozytenzahlen zwischen den beiden Patientengruppen.

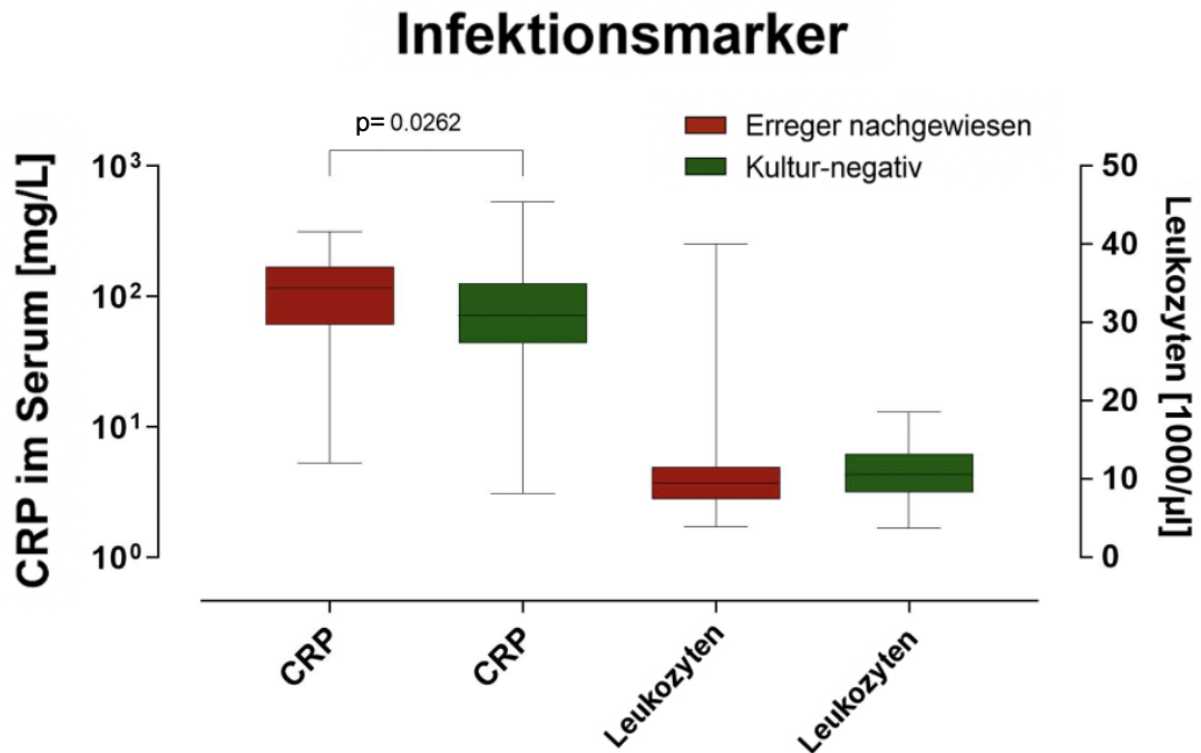


Abb. 2: Vergleich der Infektionsparameter im Serum bei Patienten mit einem nativen Kniegelenksinfekt in Abhängigkeit davon, ob ein pathogener Erreger nachgewiesen werden konnte (rot) oder ob die Kulturen negativ blieben (grün). Dargestellt sind die Konzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP, mg/L) und die Leukozytenzahl (Leukozyten, Zellen/ μ l). Die Abbildung zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich dieser Laborparameter. Zum Vergleich sind die etablierten Referenzbereiche für CRP: < 3 mg/L und Leukozyten: $3,9\text{--}10,2 \times 10^9/\text{L}$ (3 900–10 200/ μ L) zu berücksichtigen (Leistungsverzeichnis des Zentrallabors des Universitätsklinikums Bonn). Modifiziert nach Roos et al. (2024).

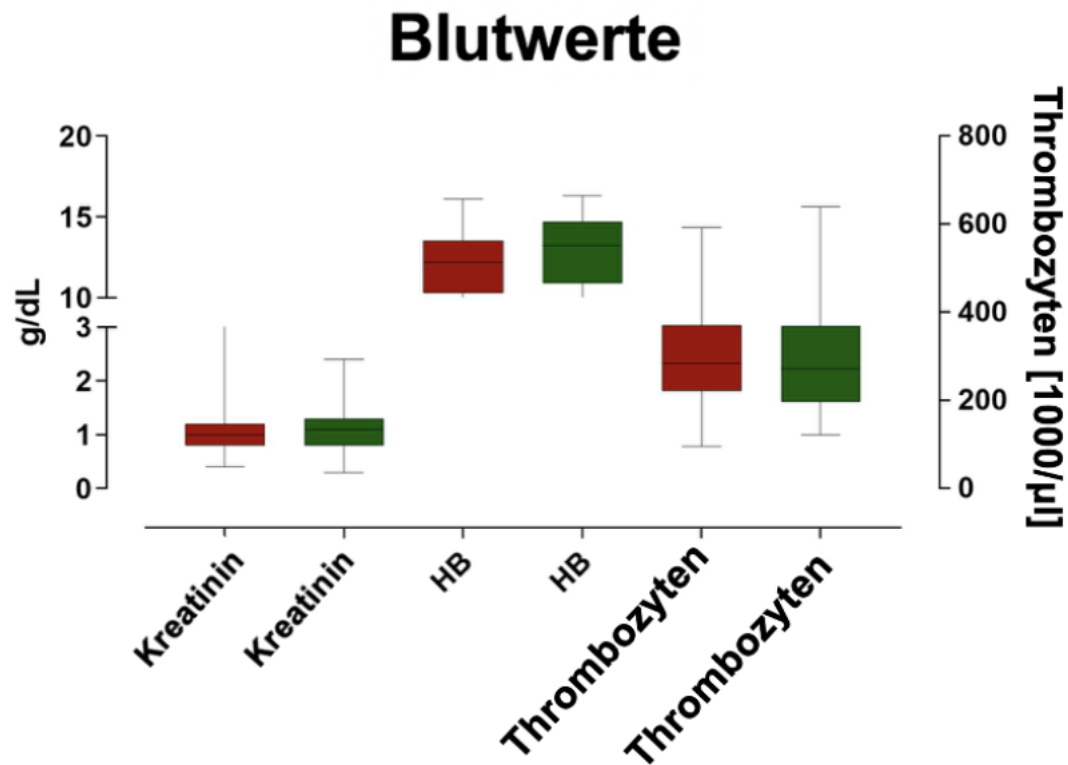


Abb. 3: Vergleich weiterer laborchemischer Parameter im Serum von Patienten mit nachgewiesenem Erreger (rot) und Patienten ohne Erregernachweis (grün). Dargestellt sind die Serumkonzentrationen von Kreatinin (mg/dL, Parameter der Nierenfunktion), Hämoglobin (Hb, g/dL, Parameter der Blutbildung und Sauerstoffversorgung) sowie die Thrombozytenzahl (Zellen/ μ l, Blutplättchenzahl). Zwischen beiden Patientengruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Die entsprechenden Referenzbereiche liegen für Kreatinin bei 0,7–1,2 mg/dL, für Hämoglobin (Hb) bei Männern zwischen 13,5–17,2 g/dL und bei Frauen zwischen 12,0–14,4 g/dL sowie für Thrombozyten bei 150 000–370 000/ μ L (Leistungsverzeichnis des Zentrallabors des Universitätsklinikums Bonn). Modifiziert nach Roos et al. (2024).

Neben Infektionsparametern konnten weitere Laborwerte im Blut untersucht werden. In Abbildung 3 wurden das unterschiedliche Aufkommen der Parameter Kreatinin, Hämoglobin und Thrombozyten im Blut, je nach nachgewiesenem pathogenem Erreger oder negativer Kultur dargestellt. Auch dort zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen diesen beiden Kategorien. Das Kreatinin, bei positiver Kultur, liegt bei Normwerten von ca. 0,8-1,2 mg/dL, ähnlich wie bei den negativen Kulturen. Die Thrombozyten sind ebenfalls, in beiden Kategorien, im Normbereich mit um die 200.000

bis 380.000/ μL . Es lässt sich jedoch feststellen, dass der Hb-Wert, bei Proben mit negativer Kultur, leicht erhöht ist, im Vergleich zu Proben mit nachgewiesenem Erreger. Während der Hb, bei positiver Kultur, ca. um 11-13 g/dL liegt, ist er bei negativer Kultur erhöht mit ca. 12-15 g/dL.

3.3 Zellzahlen im Aspirat

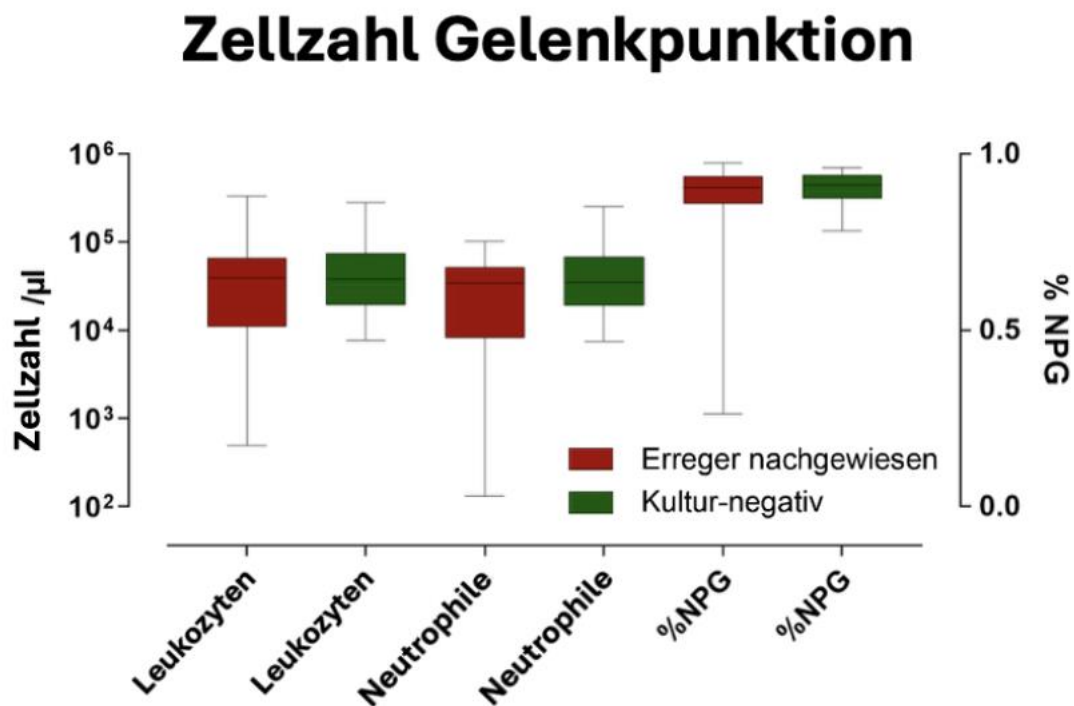


Abb. 4: Darstellung der Zellzahlen im Aspirat der Kniegelenkspunktion bei Patienten mit nativen Kniegelenksinfektionen. Verglichen wurden die Gesamtzahl der Leukozyten (weiße Blutkörperchen, Zellen/ μL), die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Neutrophile, Zellen/ μL) sowie deren Anteil in Prozent (% Neutrophile Granulozyten, % NPG). Rot dargestellt sind die Zellzahlen bei Patienten mit nachgewiesenem Erreger, grün bei Patienten mit negativem mikrobiologischen Nachweis (Kultur-negativ). Als Referenzbereich gelten für Leukozytenzahlen im Gelenkpunktat Werte unter 200/ μL ; bei neutrophilen Granulozyten im Gelenkpunktat liegt der Normbereich typischerweise unter 25 %. Modifiziert nach Roos et al. (2024).

Zur Synoviaanalyse erfolgt die Gelenkpunktion. Es wird die Zellzahl und die Zellqualität bestimmt. In Abbildung 4 ist weiterhin kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden

Kategorien, nachgewiesener Erreger und negativer Kultur, zu sehen. Es wurden elevierte Leukozytenzahlen von ca. 10.000 bis knapp 100.000/ μl im Aspirat nachgewiesen. Der prozentuale Anteil der neutrophilen Granulozyten ist mit ca. 90 % ebenfalls eleviert.

3.4 Parameter, die einen komplizierten Krankenhausaufenthalt begünstigen

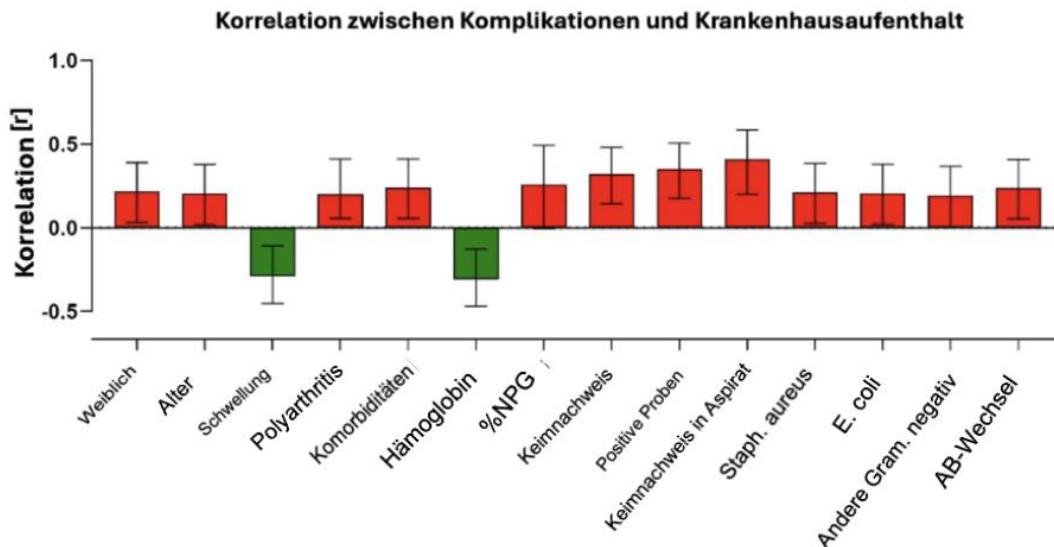


Abb. 5: Korrelation verschiedener klinischer, mikrobiologischer und laborchemischer Parameter mit der Komplexität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei nativen Kniegelenksinfektionen. Ein milder Verlauf (grün markierte Parameter) wurde definiert als Krankenhausaufenthalt unter 14 Tagen bei arthroskopischer Operation und intravenöser Antibiotikatherapie. Ein moderater Verlauf umfasste eine Aufenthaltsdauer von unter 21 Tagen und maximal zwei arthroskopische Eingriffe oder eine offene Operation. Als schwerer Verlauf (rot markierte Parameter) wurde ein Aufenthalt von über 21 Tagen mit mehreren operativen Eingriffen gewertet. Die Parameter wurden auf ihre Korrelation (positiv oder negativ) mit einem komplizierten Verlauf analysiert. Signifikanzniveau $p < 0,05/14$. Modifiziert nach Roos et al. (2024).

Alle erhobenen Parameter wurden untersucht und ins Verhältnis gesetzt, ob diese einen schweren Krankenhausaufenthalt begünstigen oder erschweren. Die rot gefärbten Parameter, wie weibliches Geschlecht, ein erhöhtes Alter, Vorhandensein einer Polyarthrose, verschiedene Komorbiditäten, hoher Anteil an Neutrophilen, Nachweis eines Erregers (vor allem Staph. aureus, E.coli oder andere gram- negative Erreger) in der Kultur, in anderen Proben und im Aspirat und wechselnde Antibiotika können einen

komplizierten und langen Krankenhausaufenthalt fördern. Lediglich zwei untersuchte Parameter, ein geschwollenes Kniegelenk und ein erhöhter Hb-Wert, können einen positiven Einfluss auf einen gut verlaufenden Krankenhausaufenthalt haben.

3.5 Parameter eingeteilt in Schweregrade

In Abbildung 6 wurden ausgewählte Parameter nochmals in Untergruppen eingeteilt. So lässt sich festhalten, dass die meisten von den 76 männlichen Patienten mit einem Kniegelenksinfekt eher einen milden stationären Krankheitsverlauf von ca. 45 % haben, während der größte Anteil der 40 weiblichen Patientinnen einen moderaten bis schweren Verlauf in der initialen Behandlungsphase aufweisen (82 %). Weiter zeigt sich, dass ein geschwollenes Knie eher mit einem milden Verlauf korreliert, während der Anteil der milden Verläufe bei einem nicht- geschwollenen Kniegelenk sehr gering ist bei unter 20 %. Dort überwiegen die moderaten und schweren Verläufe. Ebenfalls korreliert eine Monoarthritis meistens mit einem milden Verlauf, während eine Polyarthritis einen moderaten Krankheitsverlauf aufweist.

Ob eine Kultur negativ bleibt oder einen Erreger nachweist, hat ebenfalls Auswirkungen auf den Krankenhausaufenthalt. Ein milder Verlauf wird durch eine negative Kultur begünstigt. Noch deutlicher wird dies, wenn das Aspirat bei der Gelenkpunktion ebenfalls steril bleibt. Wird ein Erregernachweis im Aspirat gewonnen, hat dies zu 40 % einen schweren Verlauf zur Auswirkung. Sollte der Erreger E.coli nachgewiesen werden, so führte dies zu über 60 % zu einem ebenfalls schweren Krankheitsverlauf und zu mehr als 35 % zu einem moderaten. Bleibt die Probe frei von Staph. aureus führte dies zu 40% zu einem milden Verlauf und zu 20 % zu einem schwerem. Wurden andere gram- negativen Erreger nachgewiesen, konnten hauptsächlich zu über 60 % schwere Verläufe beobachtet werden.

Wenn das Antibiotikum nicht gewechselt wurde, führte dies ebenfalls zu 40 % zu einem milden Krankheitsverlauf. Ein Antibiotikawechsel hatte zu großem Anteil einen moderaten bis schweren Verlauf zur Folge.

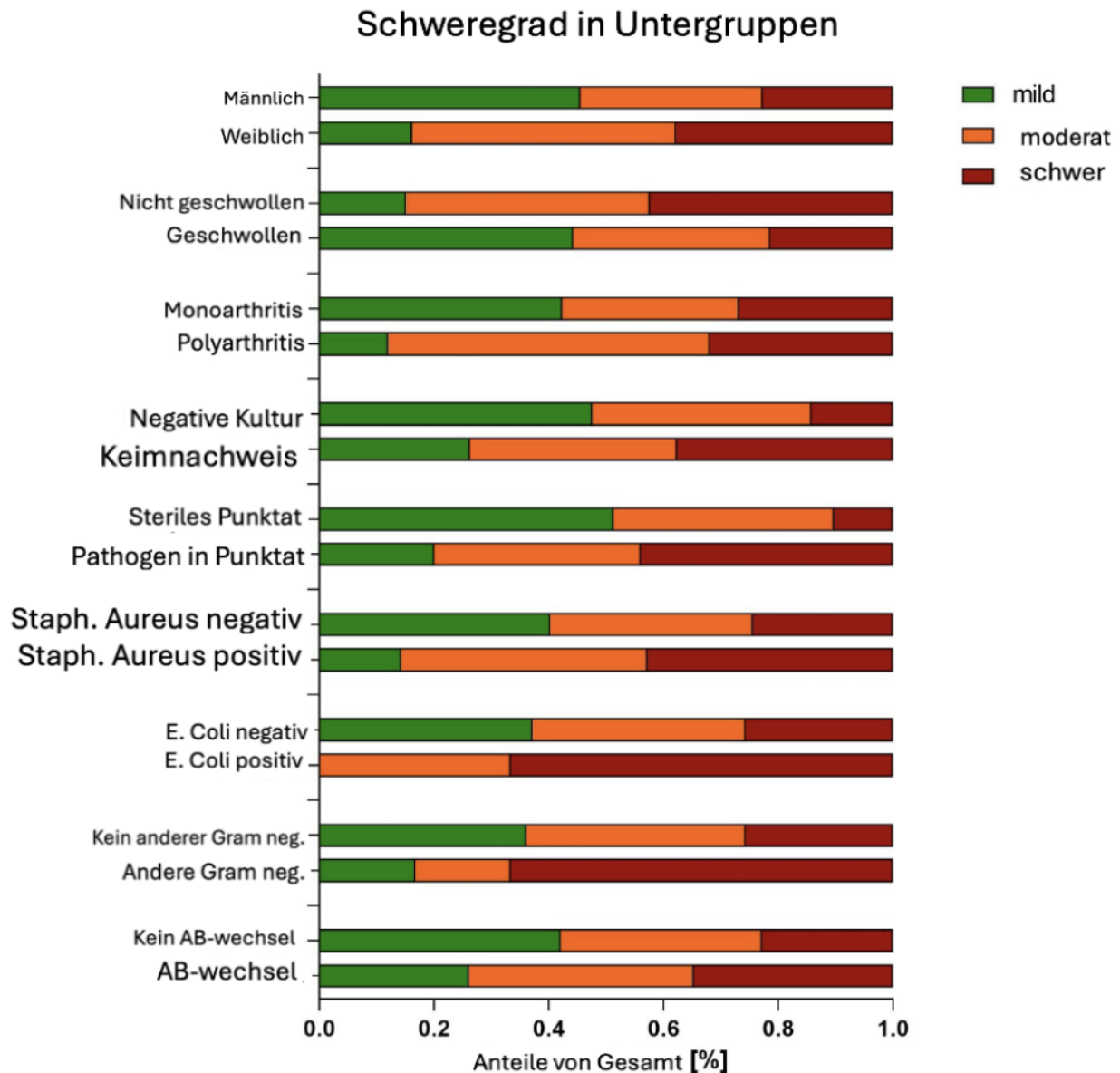
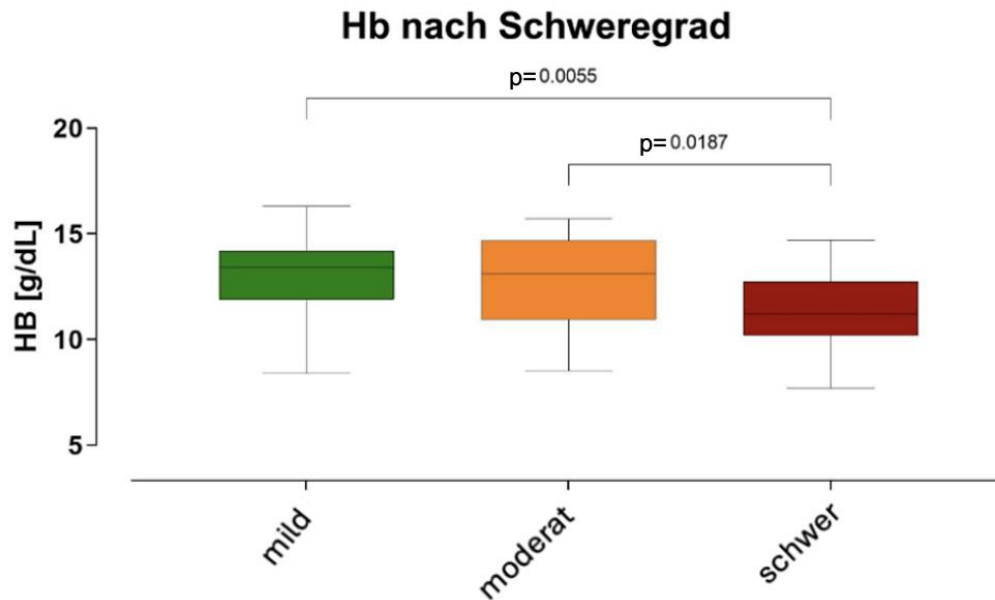


Abb. 6: Darstellung der Schweregrade (mild, moderat, schwer) der nativen Kniegelenksinfektion, aufgeteilt nach verschiedenen untersuchten Parametern. Die Einteilung erfolgte basierend auf Geschlecht, Vorhandensein von Gelenkschwellung, Mono- oder Polyarthritis, Ergebnissen der mikrobiologischen Kulturen (negativer oder positiver Erregernachweis, insbesondere für *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*) sowie der Änderung der antibiotischen Therapie (Antibiotikawechsel). Der Anteil jedes Schweregrads ist pro Parametergruppe dargestellt, um die Auswirkungen der jeweiligen Parameter auf den Krankheitsverlauf zu verdeutlichen. Modifiziert nach Roos et al. (2024).

A



B

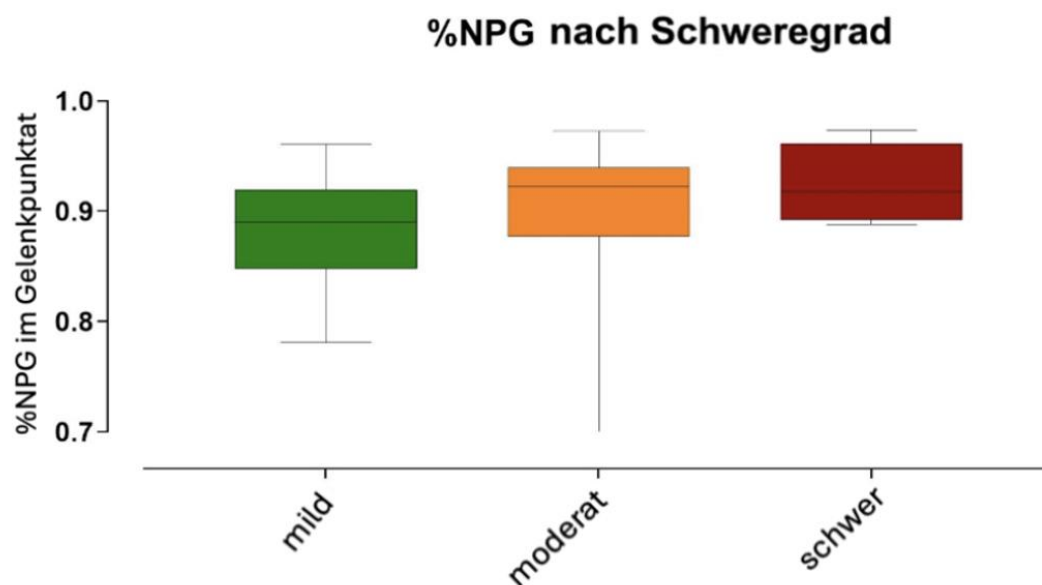


Abb. 7: Darstellung der Unterschiede von (A) Hämoglobin (Hb, g/dL) im Blut sowie (B) des Anteils neutrophiler Granulozyten (%NPG) im Gelenkaspirat, abhängig vom Schweregrad des klinischen Verlaufs (mild, moderat, schwer). Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf wiesen signifikant niedrigere Hb-Werte und tendenziell höhere Prozentanteile neutrophiler Granulozyten im Gelenkaspirat auf.

Für Abbildungen 7 und 8 wurden post-hoc Tests nach Kruskal Wallis und Dunn's für Mehrfachvergleiche durchgeführt. Es konnte beobachtet werden, dass Patienten mit einem schwereren Krankheitsverlauf einen signifikanten niedrigeren Hb-Wert in Laboruntersuchungen aufwiesen. Das macht einen niedrigen Hb-Wert zu einem Prädiktor für schwere Verläufe. Ebenso wird ein hoher prozentualer Anteil an neutrophilen Granulozyten von über 90 % bei Patienten mit schweren Verläufen beobachtet. Dies hat jedoch keine statistische Signifikanz.

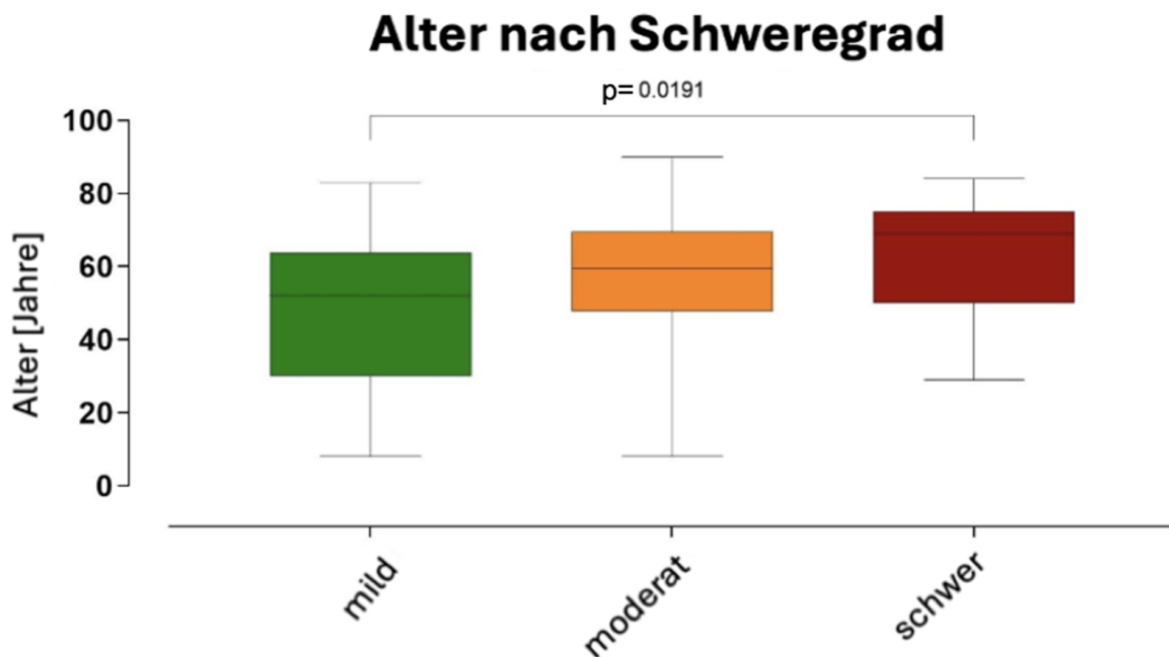


Abb. 8: Einfluss des Patientenalters auf den Schweregrad des klinischen Krankheitsverlaufs bei nativen Kniegelenksinfektionen. Die Analyse zeigt, dass höheres Lebensalter mit einem tendenziell schwereren Krankheitsverlauf assoziiert ist. Der Schweregrad wurde in mild, moderat und schwer eingeteilt.

Abbildung 8 zeigt, dass jüngere Patienten im Alter von 30 bis 60 Jahren häufiger einen milden Krankheitsverlauf aufwiesen, als Patienten in einem höheren Lebensalter. Patienten, die 50-75 Jahre alt waren, hatten hingegen eher schwere Verläufe. Moderate Krankheitsverläufe im Krankenhaus hatten durchschnittlich eher 50 bis 65 jährige Patienten.

In Abbildung 9 wird dargestellt, dass die Anzahl der Komorbiditäten mit dem Schweregrad des Krankheitsverlaufs korreliert. Patienten, die an zwei bis fünf Komorbiditäten litten, hatten häufiger schwerwiegendere Krankheitsverläufe als Patientin, die keine oder nur eine geringe Anzahl an Komorbiditäten aufwiesen. In diesen Gruppen konnten häufiger milde bis moderate Verläufe beobachtet werden.

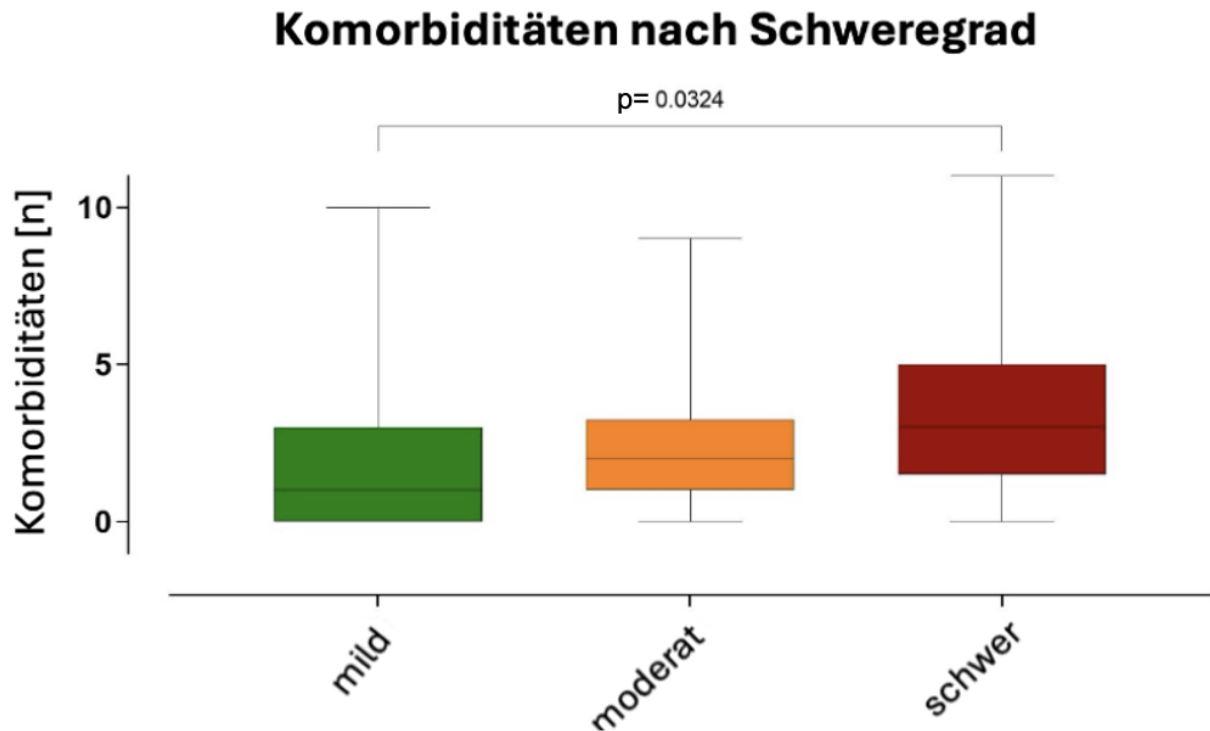


Abb. 9: Korrelation der Anzahl an Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) mit dem Schweregrad der nativen Kniegelenksinfektion. Patienten mit mehreren Komorbiditäten weisen im Durchschnitt schwerere Krankheitsverläufe auf als Patienten mit wenigen oder keinen Komorbiditäten.

Abbildung 10 zeigt, dass Patienten, bei denen kein Erregernachweis in den Kulturen gefunden wurde oder nur wenige Kulturen positiv waren, einen mildereren oder moderaten Krankheitsverlauf hatten. Mit steigender Anzahl positiver Kulturen stieg das Risiko an, einen schwerwiegenden Krankheitsverlauf zu erleiden. Ab einer und mehr positiven

Proben befanden sich die Patienten eher in der Kategorie eines schweren Verlaufes.

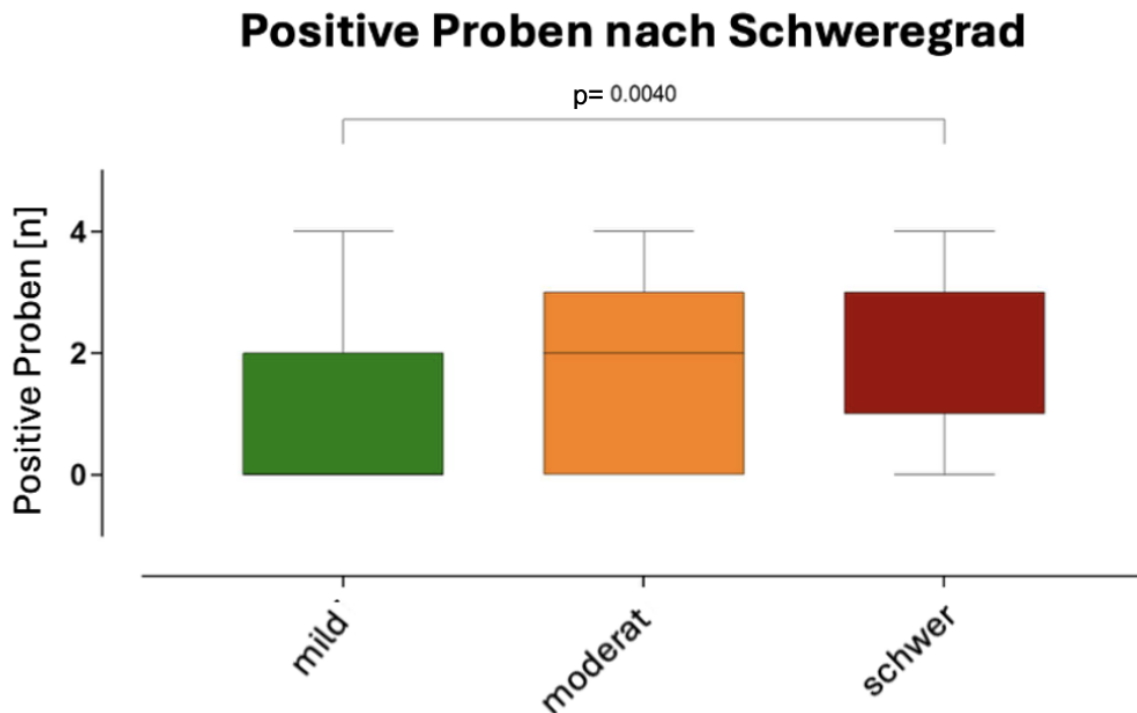


Abb. 10: Darstellung der Anzahl positiver mikrobiologischer Proben (Erregernachweise) in Relation zum klinischen Schweregrad (mild, moderat, schwer) des nativen Kniegelenksinfektes. Höhere Anzahlen positiver mikrobiologischer Befunde korrelieren signifikant mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung.

3.6 Korrelationen zwischen Parametern und ihrem Outcome

Abbildung 11 zeigt die Korrelation weiterer Parameter mit einem ungünstigen Resultat während des Krankheitsverlaufs. Es konnte herausgearbeitet werden, dass Patienten mit einem höheren Gewicht, unabhängig des BMI's, als auch Patienten, die an einer Polyarthrose leiden, ein schlechteres Resultat aufwiesen. Wurde ein Patient mit Cortison behandelt und hatte mehrere Komorbiditäten, so korrelierte dies im Durchschnitt ebenfalls mit einem ungünstigeren Resultat. Eine hochgradige (high-grade) Synovialitis nach Krenn war auch mit einem schlechten Outcome assoziiert. Hingegen korrelierten Patienten mit einer gemischten Infektion mit einem guten Resultat.

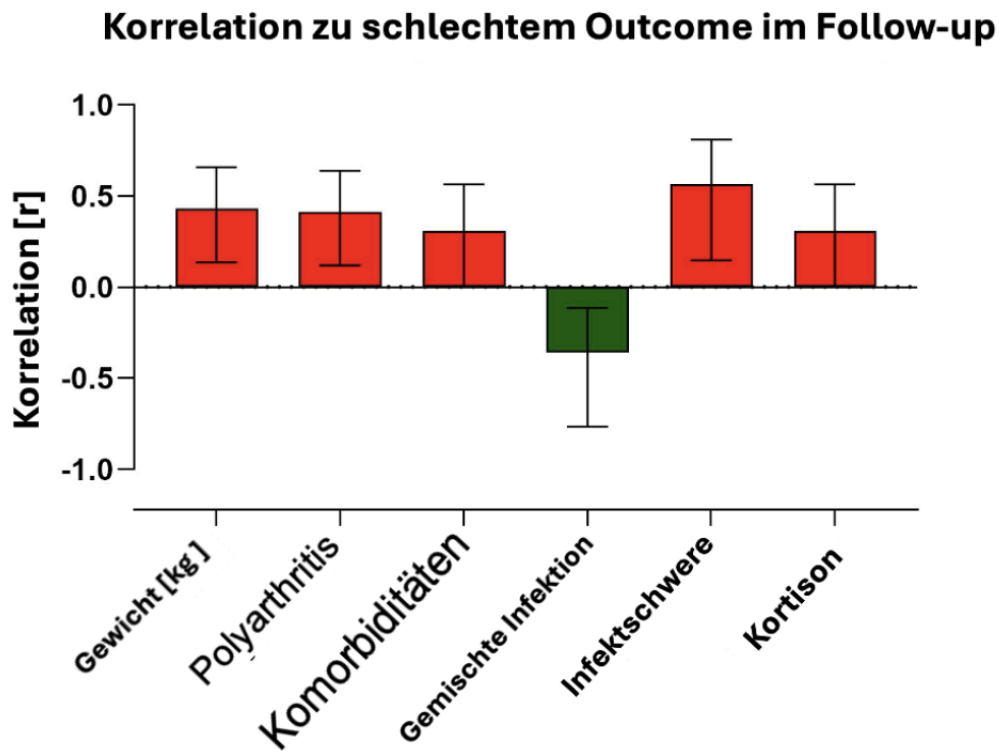


Abb. 11: Analyse weiterer Parameter hinsichtlich ihrer Korrelation mit einem ungünstigen klinischen Verlauf (Outcome) während des Follow-ups. Dargestellt sind Körpergewicht (in kg), Vorhandensein von Polyarthritiden, Anzahl der Komorbiditäten, Art der Infektion (gemischt vs. einzeln), Infektionsschwere und Cortisontherapie. Rote Balken markieren positive Korrelationen (höheres Risiko eines schlechten Outcomes), der grüne Balken eine negative Korrelation (niedrigeres Risiko eines schlechten Outcomes). Signifikanzniveau $p < 0,05/6$.

Abbildung 12 zeigt erneut eine post-hoc Analyse, in der gezeigt wird, welche Parameter einen signifikanten Unterschied des Outcomes darstellen. So kann man beobachten, dass Polyarthritiden im Gegensatz zu Monoarthritiden, ein ungünstigeres Outcome aufweisen. Wurde eine hochgradige (high-grade) Synovialitis nach Krenn diagnostiziert, so ist dort ebenfalls mit einem schlechteren Resultat zu rechnen, als bei einer niedrigraden (low-grade) Synovialitis. Auch eine Behandlung mit Cortison führt zu einem schlechten Outcome.

Wird hingegen eine gemischte Infektion diagnostiziert, zeigt diese einen signifikanten Unterschied zu den Monoinfektionen. Monoinfektionen haben einen schlechteren Outcome als gemischten Infektionen.

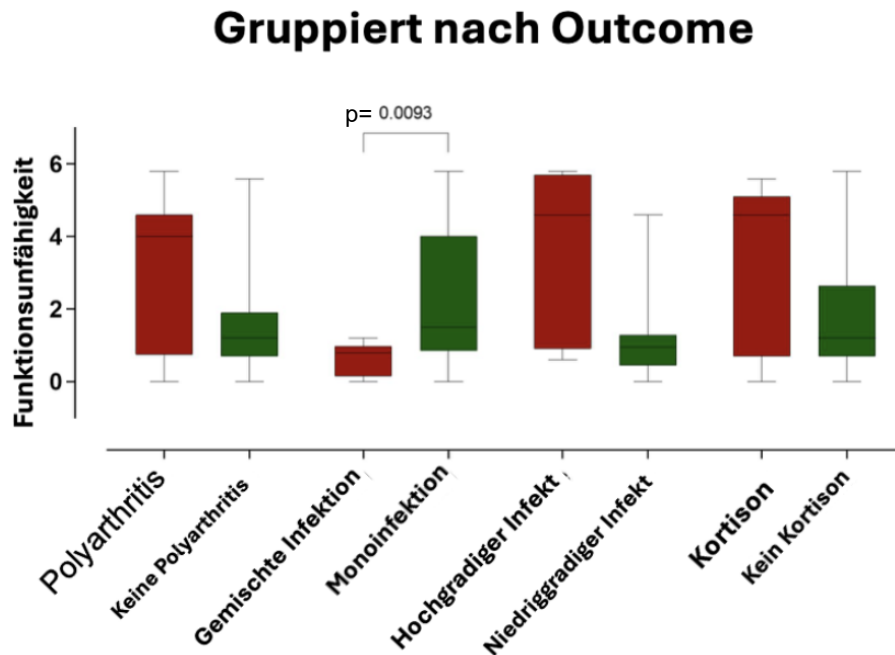


Abb. 12: Vergleich klinischer Parameter in Bezug auf das Outcome der Patienten. Gegenübergestellt werden Patienten mit und ohne Polyarthritits, gemischte versus einzelne Infektionen (Monoinfektionen), hochgradige versus niedriggradige Infektionen sowie Patienten mit und ohne Cortisontherapie. Die Funktionsunfähigkeit des Kniegelenks ist ein Maß für das klinische Outcome, höhere Werte entsprechen einer schlechteren Funktion bzw. Prognose. Modifiziert nach Roos et al. (2024).

Grundsätzlich lassen sich immer weitere Parameter erneut wieder zueinander in Korrelation bringen, was die Verarbeitung der Daten erschwert. In Abbildung 13 können also weitere Korrelationen zwischen dem Patientenalter und der Anzahl der Komorbiditäten abgelesen werden. Es lässt sich feststellen, dass ältere Patienten häufiger an multiplen Komorbiditäten leiden, als jüngere Patienten. Weiter zeigt sich, dass in Proben, in denen Koagulase-negative Staphylokokken nachgewiesen werden konnten, im Aspirat auch eine höhere Zellzahl zu finden war oder z.B. konnte ebenfalls beobachtet werden, dass Staphylokokken einen höheren prozentualen Anteil an neutrophilen

Leukozyten hatten. So lassen sich immer weitere Korrelationen anhand der Masse der Parameter, feststellen

In der weiteren Arbeit wird der Fokus auf die bereits beschriebenen Abbildungen gelegt, um die o.g. Thesen zu diskutieren.

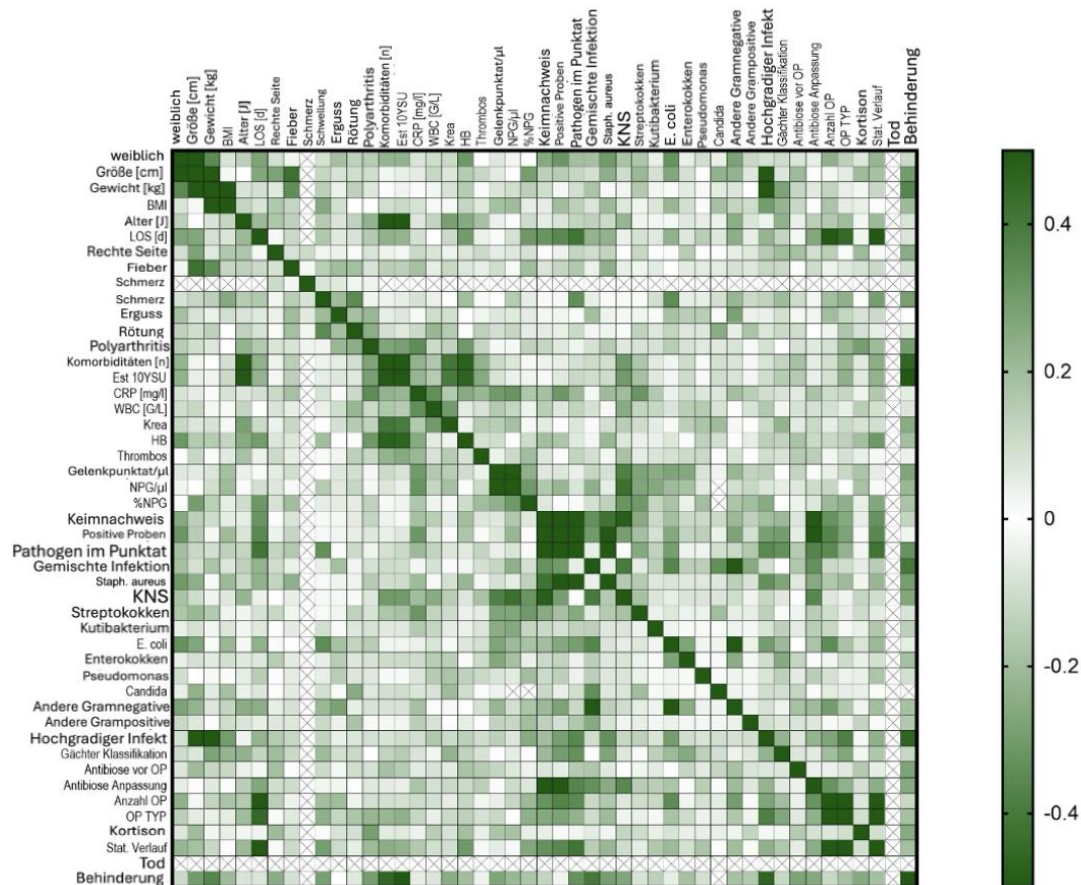


Abb. 13: Darstellung der Korrelationen aller erhobenen klinischen, mikrobiologischen und laborchemischen Parameter in einer Korrelationsmatrix. Stärkere positive und negative Korrelationen sind in dunkleren Grüntönen dargestellt. Modifiziert nach Roos et al. (2024).

4 Diskussion

4.1 Relevanz der Studienergebnisse

Im Jahr 1990 stieg die Inzidenz von nativen Gelenkinfekten in Island von 4,2 Fällen/ 100.000 Einwohner auf 11 Fälle im Jahr 2002 an. Auch in Großbritannien wurde ein Anstieg beobachtet. Dort stieg die Inzidenz von 5,5 im Jahr 1998 auf 7,8 Fälle/ 100.000 Einwohner im Jahr 2013 an (Sendi et al. 2017). Gründe für den Anstieg der Erkrankung sind unter anderem eine zu beobachtende Zunahme arthroskopischer und offenchirurgischer Eingriffe, sowie diagnostischen und therapeutischen Punktionen von Gelenken und dem Einsatz von immunsuppressiven Medikamenten (Hückstädt und Hofmann 2017). Bei weiterhin steigenden Zahlen von Operationen und Interventionen im Bereich des Kniegelenks ist auch mit einem persistierenden Anstieg von Komplikationen wie einem Infekt zu rechnen. Daher sind Auswertungen und eine kritische Analyse aktueller Diagnose- und Behandlungsstrategien essenziell. Die Diagnose erfordert eine schnelle Einleitung der Diagnostik und Therapie, da bei jeder weiteren Verzögerung das Risiko von schweren Folgeschäden wie einer Gelenkdestruktion, Funktionseinschränkungen und einer Sepsis steigt. Umso wichtiger ist es, bereits in der Diagnostik frühe Anzeichen eines Gelenksinfektes richtig zu werten (Daynes et al. 2016). Die in dieser Studie gewonnenen Erkenntnisse hinsichtlich diagnostischer Kriterien, relevanter Einflussfaktoren und möglicher prognostischer Parameter könnten grundsätzlich auch auf andere Gelenkinfekte, wie z. B. Infektionen des Hüft-, Schulter- oder Sprunggelenks, übertragen werden. Aufgrund der teilweise ähnlichen klinischen Symptomatik, vergleichbarer Erregerspektren und ähnlicher diagnostischer Herausforderungen erscheint eine solche Generalisierbarkeit möglich, bedarf jedoch weiterer Überprüfung in entsprechend konzipierten Studien. Ebenso wäre eine Validierung der Ergebnisse an anderen klinischen Zentren sinnvoll, um mögliche Unterschiede in der Patientenpopulation, den Behandlungsstrategien sowie der mikrobiologischen Situation zu erfassen und die externe Validität der Befunde zu untermauern.

4.2 Wege zu einer schnellen Diagnosesicherung

Auch mit modernen diagnostischen Mitteln gestaltet sich die eindeutige Erkennung eines nativen Kniegelenksinfekts häufig herausfordernd. Die Symptome können unspezifisch sein, Laborparameter schwanken und ein Erregernachweis gelingt nicht immer zuverlässig. Dies unterstreicht die Bedeutung einer umfassenden und strukturierten Diagnostik (Holzmeister et al. 2021).

In der Analyse der vorliegenden Daten zeigten n=116 Patienten (100 %) Schmerzen im betroffenen Kniegelenk als führendes klinisches Symptom. Weitere häufige Symptome waren eine Kniegelenksschwellung in n=79 (68 %) der Fälle, sowie ein Kniegelenkserguss in n=64 (55 %). Eine Polyarthrititis konnte bei n=34 (29 %) beobachtet werden. Eine Rötung des Knies wurde bei nur n=26 (22 %) festgestellt und Fieber bei n=19 (16 %). In der Arbeit von Mary E. Margaretten et al. im Jahre 2007 zeigten sich ähnliche Ergebnisse. Es wurden 14 Studien zusammengeführt mit einer betrachteten Kohorte von n=6242 Patienten mit nativen Kniegelenksinfekten. 85 % der Patienten litten unter einem schmerzhaften Kniegelenk, weshalb der Schmerz auch im Hinblick der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit als Leitsymptom angesehen werden kann. Ebenfalls beobachtete man bei 78 % eine Schwellung des Gelenks. Im Vergleich zu unserer durchgeführten Analyse wiesen deutlich mehr Patienten (57 % im Vergleich zu 16%) Fieber auf. Ähnlich zu unseren Daten hatten nur 19 % eine Rötung des Knies (Margaretten et al. 2007).

Als nächster diagnostischer Schritt erfolgt die Blutentnahme und Laboruntersuchung bei allen eingeschlossenen Patienten. In der Analyse wurde der Schwerpunkt auf die Infektionsparameter, Leukozyten und CRP gelegt. Abbildung 2 zeigt die Parameter in Kulturproben mit Erregernachweis und vergleicht diese mit Kulturproben, die ohne Erregernachweis blieben. Es zeigte sich, kein signifikanter Unterschied zwischen den Parametern mit positiven oder negativem Erregernachweis. So lag das CRP in beiden Proben um die 100mg/ L. Ebenso verhält es sich mit den Leukozyten. Auch dort zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Werten der Kultur mit Erregernachweis und derer, die ohne Nachweis blieben. Anhand der Infektionsparameter im Blut kann somit nicht sicher die Diagnose eines nativen Kniegelenksinfekts gestellt oder ausgeschlossen

werden. In der Arbeit von Gerlach et al (2017) wird dies ebenfalls bestätigt. Die Autoren beschreiben, dass lediglich bei Frühinfektionen deutlich elevierte Infektionsparameter, Leukozyten und CRP, zu beobachten sind (Gerlach 2017). Sie sind weder spezifisch noch sensitiv und haben eher hinweisenden Charakter oder dienen zur Verlaufs- und Therapiekontrolle (Earwood et al. 2021, Sendi et al. 2017). Chronische Verläufe können zu unspezifischen oder unauffälligen Entzündungsparametern führen. Die damit verbundene Gefahr einer Fehldiagnose erfordert eine besonders sorgfältige Differenzialdiagnostik. Bei zusätzlichen Infektherden oder rheumatoider Arthritis sind elevierte CRP-Werte in ihrer Ursache zudem schwierig abgrenzbar (Kemmerer et al. 2017). Mit der anschließenden Gelenkpunktion kann die Vermutung der Diagnose gefestigt werden. Liegt die Leukozytenzahl im Aspirat zwischen 10.000-25.000/ μl , so kann eine Gelenkinfektion vermutet werden. Eine Leukozytenzahl von über 50.000/ μl und neutrophile Granulozyten von 85-95 % sind nahezu beweisend (Enderle und Frosch 2013, Diefenbeck et al. 2012). Die Leitlinie zu bakteriellen Gelenkinfektionen besagt, dass Leukozytenwerte zwischen 1.000 und 10.000/ mm^3 eine bakterielle Infektion nicht sicher ausschließt (Bonnaire und Weber 2014). Zum Vergleich sind bei einer differentialdiagnostischen rheumatoiden Arthritis im Punktat Leukozytenwerte von 10.000 bis 50.000/ μl ebenfalls möglich (Kontzias 2020). In unserem untersuchten Kollektiv lag die Zellzahl um die 50.000/ μl . Abbildung 4 zeigt, keine signifikanten Unterschiede zwischen der Zellzahl im Aspirat bei Erregernachweis in der Kultur und ohne Erregernachweis. Dies bestätigt sich ebenfalls bei der Anzahl der Neutrophilen (ca.90 %). Es ist zu vermuten, dass die Kohorte ggf. zu klein gewählt wurde, um einen signifikanten Unterschied festzustellen. In einer Studie von Borzio et al. (2016) hingegen wurden 458 Knieaspirate untersucht. Die mittlere Leukozytenzahl in der Synovialflüssigkeit betrug 26.758 Zellen/ μl in der nicht-septischen Gruppe, während eine Zellzahl von 70.581/ μl in der septischen Gruppe dokumentiert werden konnte (Borzio et al. 2016). In Hinblick auf die genannten Ergebnisse sowie die Richtwerte der Leitlinie bleibt festzuhalten, dass bei einer Zellzahl über 50.000/ μl eine operative Intervention dringend zu empfehlen ist, auch wenn eine Infektion dadurch nicht zweifelsfrei bewiesen ist.

4.3 Faktoren, die ein gutes Outcome begünstigen

Eine weitere Frage der Arbeit war es, ob sich Symptome oder Befunde identifizieren lassen, die ein gutes oder ungünstiges Outcome begünstigen. Diese könnten in der Gewichtung der verschiedenen Diagnosemittel eine zentrale Rolle einnehmen. Abbildungen 5 und 6 zeigen, dass Patienten, die eine Schwellung im Knie beobachteten, einen eher milden Krankheitsverlauf aufwiesen. Eine Schwellung ist ein Symptom, welches optisch auffällt. Es lässt vermuten, dass dies ein Grund ist, dass Patienten einen Arzt frühzeitig konsultieren und es schneller zu einer Diagnostik und Therapieeinleitung kommt. Vergleichsstudien die, die Korrelation von Schwellung und outcome analysieren oder zu ähnlichen Schlussfolgerungen kommen, konnten nicht gefunden werden.

Die Daten dieser Arbeit zeigen zudem, dass neben der Schwellung des Kniegelenks ein erhöhter Hb-Wert im Blut einen eher milden Krankheitsverlauf begünstigt. Das Hämoglobin ist der eisenhaltige rote Blutfarbstoff in den Erythrozyten und ist zuständig für den Sauerstofftransport (Schmidmaier 2021). Es spielt auch eine große Rolle bei Infektionen. Die Zellen des Immunsystems benötigen Eisen für ihre Ausreifung und Funktion. Bei einem Eisenmangel wird die T-Lymphozyten-abhängige zelluläre Immunität vermindert. Gleichzeitig ist eine Abwehrstrategie des Körpers, das Eisen für pathogene Keime zu begrenzen. Bakterielle Keime benötigen die Eisenreserve des Wirts für eine schnelle Reproduktion. Der Körper verhindert dies mit Hilfe des Hormons Hepcidin, das in der Leber gebildet wird. Ist der Eisenspeicher im Körper gefüllt, vermindert Hepcidin die Eisenaufnahme aus der Nahrung im Darm. Weiter drosselt es die Freisetzung von Eisen aus dem Abbau von alten Erythrozyten in Makrophagen (Nielsen 2020). Ein erhöhter Hb-Wert gibt an, dass ausreichend Eisen vorhanden ist und sichert die Ausreifung und Funktion der Immunität. So ist dies ebenfalls eine mögliche Ursache für einen milden Krankheitsverlauf wie in Abbildung 7 dargestellt. Eine Studie, die den nativen Hüftgelenksinfekt einschloss, untersuchte ebenfalls die Auswirkungen eines niedrigeren bzw. höheren Hämoglobins. In der Studie zeigte sich überraschend, dass bei Patienten mit höherem präoperativen Hb Werten mehr Revisionen zur Infektsanierung durchgeführt werden mussten. Es konnte festgestellt werden, dass Patienten mit niedrigerem Hb eine höhere Mortalitätsrate nach den Revisionsoperationen aufwiesen. Es wurde die These aufgestellt, dass ein niedriger Hb Prädiktor für Mortalität sei. So wurde vermutet, dass bei

Patienten mit niedrigerem Hb nur anfängliche Revisionen durchgeführt werden konnten bevor sie starben. Während Patienten mit höherem Hb Wert länger lebten und somit bei ihnen mehr Revisionsoperationen durchgeführt werden konnten (Kim et al. 2023).

Ob ein Erreger im Gelenkpunktat nachgewiesen werden konnte, stellt ebenfalls einen wichtigen Faktor im Krankheitsverlauf dar (Abbildung 10). Ein positiver Erregernachweis korreliert eher mit einem schweren Krankheitsverlauf. Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass der Nachweis eines spezifischen pathogenen Erregers oftmals auf eine höhere Keimlast und damit auf ein ausgeprägteres infektiöses Geschehen hinweist. Insbesondere bei hochvirulenten Keimen wie *Staphylococcus aureus* oder gramnegativen Erregern, z.B. *Escherichia coli*, ist das Risiko einer raschen Gelenkdestruktion erhöht, da diese Erreger eine ausgeprägte entzündliche Immunreaktion hervorrufen und potenziell auch rascher Resistenzen gegenüber Antibiotika entwickeln können (Ross 2017, Roos et al. 2024). Zudem gelingt die gezielte Anpassung der antibiotischen Therapie auf Grundlage des Antibiotogramms häufig erst mit zeitlicher Verzögerung, sodass sich das Gelenk in der Zwischenzeit bereits strukturell weiter schädigen kann.

Betrachtet man weiter Abbildung 11 und 12 verwundert es, dass gemischte Infektionen im Vergleich zu Monoinfektionen ein günstigeres Outcome hatten. Eine mögliche Erklärung könnte sein, dass manche Monoinfektionen in Wahrheit gemischte Infektionen waren, in denen jedoch kein zweiter pathogener Keim nachgewiesen werden konnte. Wenn dies der Fall war, konnte keine Umstellung der Therapie erfolgen wie z.B. eine antibiotogrammgerechte Antibiotikagabe. In dieser Zeit kann sich der vorliegende Gelenksinfekt zu einem Infekt mit einem schweren Krankheitsverlauf entwickeln. In einer vorangegangenen Studie konnte beobachtet werden, dass das Vorliegen einer septischen Arthritis unter einer isolierten Methicillin-resistenter *Staphylococcus aureus* (MRSA) ausgelösten Infektion mit einem schlechten Outcome assoziiert ist (Ross 2017). Die meisten MRSA-Stämme sind aber nicht nur gegen Beta-Laktam-Antibiotika, sondern auch gegen andere Antibiotika-Gruppen resistent, was eine Behandlung oftmals erschwert und somit den schlechten Outcome der Monoinfektionen vermutlich erklärt. In unserer Analyse untersuchten wir ebenfalls das klinische Ergebnis nach nativen Kniegelenksinfekten mit *Staph. aureus*. Abbildung 6 zeigt, dass ein Nachweis von *Staph.*

aureus häufig mit einem schwerwiegenden Krankheitsverlauf korreliert (40%) als mit einem milden (18%).

4.4 Faktoren, die ein schlechtes Outcome begünstigen

Prädisponierende Faktoren, die einen Gelenkinfekt begünstigen, sind Patienten in einem höheren Alter, sowie Patienten, die Vorerkrankungen aufweisen wie einen Diabetes mellitus oder auch Immunsuppressionen. Abbildung 8 zeigt, dass Patienten in einem höheren Lebensalter häufiger einen komplizierten Krankheitsverlauf aufweisen, als Jüngere. Dies hat zum einen den Grund, dass Patienten im höheren Lebensalter meist auch vermehrt an Komorbiditäten leiden. Im Laufe der letzten Jahrzehnte hat sich die medizinische Versorgung, als auch die Medizin weiterentwickelt, sodass die Menschen heutzutage immer älter werden. Es werden präventive Maßnahmen eingeleitet und auch frühzeitig Krankheiten diagnostiziert und therapiert (Saß et al. 2015, Vaupel und v. Kistowski 2005). Ein weiterer wichtiger negativer Einflussfaktor mit zunehmender Relevanz ist das metabolische Syndrom. Durch Überernährung und Bewegungsmangel breitet sich dieses in der westlichen Welt stetig aus. Zu dem metabolischen Syndrom gehören die Adipositas, die Hypertonie, der Diabetes mellitus und die Dyslipidämie (Hanefeld et al. 2007). Abbildung 11 zeigt, dass Patienten, die an Übergewicht leiden, unabhängig des BMI's, um 0,4 mit einem ungünstigen outcome korrelieren. So verhält es sich ebenfalls, wenn Patienten eine höhere Anzahl an Komorbiditäten aufweisen (Korrelation von 0,3) oder auch Kortison erhalten haben ($r = 0,3$). Ist eine intraartikuläre Kortisoninjektion erfolgt, so steigt das anschließende Infektionsrisiko des Gelenks auf das Zwanzigfache (Bonnaire et al. 2005). Es wird vermutet, dass beim Einführen der Nadel Bakterien von der Hautoberfläche in den Gelenkspalt gelangen und aufgrund der Immunsuppression eine bakterielle Infektion auslösen (Tuqan und Koretz 2014).

Abbildung 13 stellt dar, wie viele Parameter untersucht werden könnten und welche Korrelationen sie zueinander haben. Jedoch macht die Anzahl der Faktoren die Diagnosesicherung noch unübersichtlicher und trägt somit nicht zu einer schnelleren Diagnosesicherung bei.

Insgesamt konnte in dieser Arbeit die Komplexität der Diagnosesicherung dargestellt werden. So ist es wichtig zu verstehen, dass die Diagnosestellung eines Kniegelenksinfekts nicht anhand einer einzigen diagnostischen Maßnahme sichergestellt werden kann. Jedes Detail in der Anamnese, die klinischen Symptome, die Blutentnahme, Bildgebungen und Gelenkpunktionen haben ihren Stellenwert in der Diagnostik. Nur durch die Gesamtheit jedes Schrittes in der Diagnostik ist die Bestätigung der anfänglichen Vermutung eines Kniegelenksinfektes möglich. Das Ziel dieser Arbeit einen nativen Kniegelenksinfekt früher zu diagnostizieren und somit die Therapie frühstmöglich einzuleiten, gelang nicht. Die zu Beginn gestellten Arbeitshypothesen konnten nur zum Teil bestätigt werden. Die erste Arbeitshypothese: „Patienten, ohne pathogenen Nachweis in den Proben der Arthroskopie, würden ein niedrigeres CRP in den Blutwerten, eine geringere Zellzahl im Punktat und weniger Symptome aufweisen, als Patienten mit pathogenem Nachweis“ konnte nicht bestätigt werden. Es zeigte sich weder in den Blutwerten signifikante Elevationen der Entzündungsparameter noch konnte im Aspirationspunktat eine erhöhte Zellzahl festgestellt in den Proben mit pathogenem Erregernachweis werden. Dies ist voraussichtlich einer zu kleinen Patientenzahl zu schulden. In der Statistik von Borzio wird, wie bereits oben beschrieben, erläutert, dass eine erhöhte Zellzahl im Aspirat der septischen Gruppe zu beobachten ist (Borzio et al. 2016). Das CRP konnte ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen pathogenem Erregernachweis oder negativer Kultur aufweisen. Wie in der Literatur beschrieben, stellt es sich bei chronischem Kniegelenksinfekt (> 6 Wochen) häufig unauffällig dar (Kemmerer et al. 2017). Die zweite Arbeitshypothese „Es können Anzeichen für einen schweren Krankheitsverlauf vorhergesagt werden“ konnte bestätigt werden. So zählen Faktoren wie ein hohes Patientenalter, hohes Gewicht, Anzahl an Komorbiditäten, Anzahl der Erregernachweise in den Proben oder Vorhandensein einer Polyarthrititis etc. zu Parametern, die ein schlechteres Outcome begünstigen. Die Vielzahl potenzieller Einflussfaktoren erschwert eine isolierte Betrachtung einzelner Variablen. Trotz Bonferroni-Korrektur bleibt die Aussagekraft einzelner Zusammenhänge limitiert, insbesondere bei kleineren Subgruppen. Zur Absicherung signifikanter Assoziationen und zur Identifikation unabhängiger Prädiktoren wären multivariate Analysemodelle erforderlich, die in der vorliegenden Arbeit aufgrund der Fallzahl jedoch nicht mit ausreichender statistischer Power durchführbar waren.

4.5 Limitationen

Die Arbeit weist folgende Limitationen auf. Zum einen handelt es sich um eine monozentrische Studie. Die Arbeit befasst sich lediglich mit den Daten aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikum Bonn. Weitere Daten hätte man ebenfalls noch aus anderen Kliniken gewinnen können, um auch eine höhere Patientenzahl zu erhalten. Dies schließt bereits eine weitere Limitation ein. Für die Erreichung höherer statistischer Aussagekraft wäre ein größeres Patientenkollektiv notwendig gewesen. So wäre es möglicherweise gelungen, ähnlich wie in der Studie von Borzio et al., signifikante Unterschiede in der Zellzahl im Gelenkpunktat zwischen Patienten mit nachgewiesenem Erreger und Patienten mit negativen Kulturen herauszuarbeiten. Zudem hätte eine ergänzende Kontrollgruppe – beispielsweise Patienten mit einer Differentialdiagnose ohne nativen Kniegelenksinfekt – wertvolle vergleichende Erkenntnisse geliefert, insbesondere hinsichtlich der klinischen Symptomatik und deren diagnostischer Spezifität. Diese Aspekte wurden daher ausdrücklich in den Limitationen der vorliegenden Arbeit berücksichtigt.

5 Zusammenfassung

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Aussagekraft klinischer, mikrobiologischer und laborchemischer Parameter hinsichtlich ihres Einflusses auf den Verlauf und Therapieerfolg nativer Kniegelenksinfektionen retrospektiv zu analysieren. Untersucht wurden die Daten von insgesamt 116 Patienten, die zwischen 2007 und 2017 aufgrund eines nativen Kniegelenksinfekts in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Bonn behandelt wurden. Es erfolgte eine systematische Auswertung hinsichtlich klinischer Symptome, mikrobiologischer Ergebnisse, laborchemischer Befunde sowie operativer und postoperativer Verläufe. Zur Bewertung des klinischen Verlaufs wurde eine Einteilung in drei Kategorien vorgenommen (mild, moderat, schwer). Diese basierte auf der Dauer des stationären Aufenthalts sowie der Anzahl und Art der durchgeführten operativen Eingriffe. Ergänzend wurde ein Score entwickelt, um das langfristige klinische Outcome anhand von Symptomatik, Schmerzen und Beweglichkeit zu erfassen. Die häufigsten klinischen Symptome waren Schmerzen (100 %), Schwellung (68 %) und Kniegelenkserguss (55 %). Zwischen Patienten mit positivem und negativem Erregernachweis zeigten sich keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Entzündungsparameter CRP und Leukozyten im Blut sowie der Zellzahl im Gelenkspiralat. Als wichtige Einflussfaktoren für einen schweren klinischen Verlauf konnten weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter, Vorhandensein einer Polyarthrit, hohes Körpergewicht, eine hohe Anzahl an Komorbiditäten und der Nachweis bestimmter Erreger (insbesondere *Staphylococcus aureus* und gramnegative Erreger wie *Escherichia coli*) identifiziert werden. Auch eine Therapie mit Kortison erwies sich als prognostisch ungünstig. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass einzelne Parameter wie weibliches Geschlecht, höheres Lebensalter und Begleiterkrankungen die Wahrscheinlichkeit eines schweren Verlaufs erhöhen, während typische Infektionsparameter wie CRP und Leukozytenzahl im Serum keine zuverlässigen diagnostischen Unterscheidungskriterien zwischen Patienten mit und ohne mikrobiologischem Erregernachweis bieten. Diese Erkenntnisse könnten dazu beitragen, Risikopatienten frühzeitiger zu identifizieren und entsprechend intensiver zu überwachen und zu behandeln.

6 Anhang



Fragebogen

- 1) Hatten Sie nach Ihrem Aufenthalt in der Uniklinik nochmals einen Infekt in dem betroffenen Knie? ☐ Ja ☐ Nein
- 2) Ist das operierte Knie danach noch einmal angeschwollen? ☐ Ja ☐ Nein
- 3) Wurden Sie nach Ihrer Entlassung aus der Uniklinik in einem anderen Krankenhaus an dem betroffenen Knie operiert? ☐ Ja ☐ Nein
- 4) Haben Sie nach Ihrer Entlassung Cortison länger als 4 Wochen eingenommen? ☐ Ja ☐ Nein

5) Auf einer Schmerzskala von 0-10. Wie stark sind Ihre Schmerzen?

0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Schmerzfrei										stärkste Schmerzen

- 6) Waren Sie nochmals von einem Infekt in einem anderen Gelenk betroffen? ☐ Ja ☐ Nein
- 7) Erfolgte bei Ihnen eine Rheumadiagnostik? ☐ Ja ☐ Nein
- 7a) Sind Ihnen Anti-CCP und/ oder HLA-B27 ein Begriff? ☐ Ja ☐ Nein
- wenn ja: Wie hoch ist der Anti-CCP-Wert? _____
- wenn ja: Sind Sie HLA-B27 positiv? ☐ Ja ☐ Nein
- 7b) Wie hoch ist Ihr Rheumafaktor? _____
- 8) Sind bei Ihnen in der Familie Rheumaerkrankungen bekannt? ☐ Ja ☐ Nein
- 9) Können Sie Ihr Kniegelenk durchstrecken? ☐ Ja ☐ Nein
- 10) Können Sie Ihr Knie beugen, sodass der Unterschenkel den Oberschenkel berührt? ☐ Ja ☐ Nein

11) Angabe zu Größe und Gewicht:

Größe (cm) Gewicht (kg)

7 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1:** Vergleich der Häufigkeit klinischer Symptome bei Patienten mit einem nativen Kniegelenksinfekt (n=116). Dargestellt sind Schmerzen, Schwellung, Erguss, Fieber, Rötung und Polyarthrit. Die Häufigkeit des jeweiligen Symptoms ist mit „Ja“ (grün) und das Nichtvorliegen mit „Nein“ (rot) markiert. Modifiziert nach Roos et al. (2024). 28
- Abb. 2:** Vergleich der Infektionsparameter im Serum bei Patienten mit einem nativen Kniegelenksinfekt in Abhängigkeit davon, ob ein pathogener Erreger nachgewiesen werden konnte (rot) oder ob die Kulturen negativ blieben (grün). Dargestellt sind die Konzentrationen des C-reaktiven Proteins (CRP, mg/L) und die Leukozytenzahl (Leukozyten, Zellen/ μ l). Die Abbildung zeigt keinen signifikanten Unterschied zwischen beiden Patientengruppen hinsichtlich dieser Laborparameter. Modifiziert nach Roos et al. (2024). 29
- Abb. 3:** Vergleich weiterer laborchemischer Parameter im Serum von Patienten mit nachgewiesenem Erreger (rot) und Patienten ohne Erregernachweis (grün). Dargestellt sind die Serumkonzentrationen von Kreatinin (mg/dL, Parameter der Nierenfunktion), Hämoglobin (Hb, g/dL, Parameter der Blutbildung und Sauerstoffversorgung) sowie die Thrombozytenzahl (Zellen/ μ l, Blutplättchenzahl). Zwischen beiden Patientengruppen zeigte sich kein signifikanter Unterschied. Modifiziert nach Roos et al. (2024). 30
- Abb. 4:** Darstellung der Zellzahlen im Aspirat der Kniegelenkspunktion bei Patienten mit nativen Kniegelenksinfektionen. Verglichen wurden die Gesamtzahl der Leukozyten (weiße Blutkörperchen, Zellen/ μ l), die absolute Zahl der neutrophilen Granulozyten (Neutrophile, Zellen/ μ l) sowie deren Anteil in Prozent (% Neutrophile Granulozyten, % NPG). Rot dargestellt sind die Zellzahlen bei Patienten mit nachgewiesenem Erreger, grün bei Patienten mit negativem mikrobiologischen Nachweis (Kultur-negativ). Modifiziert nach Roos et al. (2024). 31
- Abb. 5:** Korrelation verschiedener klinischer, mikrobiologischer und laborchemischer Parameter mit der Komplexität und Dauer des Krankenhausaufenthaltes bei nativen Kniegelenksinfektionen. Ein milder Verlauf (grün markierte Parameter) wurde definiert als Krankenhausaufenthalt unter 14 Tagen bei arthroskopischer Operation und intravenöser Antibiotikatherapie. Ein moderater Verlauf umfasste eine Aufenthaltsdauer von unter 21

Tagen und maximal zwei arthroskopische Eingriffe oder eine offene Operation. Als schwerer Verlauf (rot markierte Parameter) wurde ein Aufenthalt von über 21 Tagen mit mehreren operativen Eingriffen gewertet. Die Parameter wurden auf ihre Korrelation (positiv oder negativ) mit einem komplizierten Verlauf analysiert. Modifiziert nach Roos et al. (2024)..... 32

Abb. 6: Darstellung der Schweregrade (mild, moderat, schwer) der nativen Kniegelenksinfektion, aufgeteilt nach verschiedenen untersuchten Parametern. Die Einteilung erfolgte basierend auf Geschlecht, Vorhandensein von Gelenkschwellung, Mono- oder Polyarthrit, Ergebnissen der mikrobiologischen Kulturen (negativer oder positiver Erregernachweis, insbesondere für *Staphylococcus aureus* und *Escherichia coli*) sowie der Änderung der antibiotischen Therapie (Antibiotikawechsel). Der Anteil jedes Schweregrads ist pro Parametergruppe dargestellt, um die Auswirkungen der jeweiligen Parameter auf den Krankheitsverlauf zu verdeutlichen. Modifiziert nach Roos et al. (2024). 34

Abb. 7: Darstellung der Unterschiede von Hämoglobin (Hb, g/dL) im Blut sowie des Anteils neutrophiler Granulozyten (%NPG) im Gelenkspiral, abhängig vom Schweregrad des klinischen Verlaufs (mild, moderat, schwer). Patienten mit einem schweren Krankheitsverlauf wiesen signifikant niedrigere Hb-Werte und tendenziell höhere Prozentanteile neutrophiler Granulozyten im Gelenkspiral auf. 35

Abb. 8: Einfluss des Patientenalters auf den Schweregrad des klinischen Krankheitsverlaufs bei nativen Kniegelenksinfektionen. Die Analyse zeigt, dass höheres Lebensalter mit einem tendenziell schwereren Krankheitsverlauf assoziiert ist. Der Schweregrad wurde in mild, moderat und schwer eingeteilt..... 36

Abb. 9: Korrelation der Anzahl an Begleiterkrankungen (Komorbiditäten) mit dem Schweregrad der nativen Kniegelenksinfektion. Patienten mit mehreren Komorbiditäten weisen im Durchschnitt schwerere Krankheitsverläufe auf als Patienten mit wenigen oder keinen Komorbiditäten..... 37

Abb. 10: Darstellung der Anzahl positiver mikrobiologischer Proben (Erregernachweise) in Relation zum klinischen Schweregrad (mild, moderat, schwer) des nativen Kniegelenksinfektes. Höhere Anzahlen positiver mikrobiologischer Befunde korrelieren signifikant mit einem schwereren Verlauf der Erkrankung..... 38

Abb. 11: Analyse weiterer Parameter hinsichtlich ihrer Korrelation mit einem ungünstigen klinischen Verlauf (Outcome) während des Follow-ups. Dargestellt sind Körpergewicht (in kg), Vorhandensein von Polyarthrit, Anzahl der Komorbiditäten, Art der Infektion (gemischt vs. einzeln), Infektionsschwere und Cortisontherapie. Rote Balken markieren positive Korrelationen (höheres Risiko eines schlechten Outcomes), der grüne Balken eine negative Korrelation (niedrigeres Risiko eines schlechten Outcomes). 39

Abb. 12: Vergleich klinischer Parameter in Bezug auf das Outcome der Patienten. Gegenübergestellt werden Patienten mit und ohne Polyarthrit, gemischte versus einzelne Infektionen (Monoinfektionen), hochgradige versus niedriggradige Infektionen sowie Patienten mit und ohne Cortisontherapie. Die Funktionsunfähigkeit des Kniegelenks ist ein Maß für das klinische Outcome, höhere Werte entsprechen einer schlechteren Funktion bzw. Prognose. Modifiziert nach Roos et al. (2024). 40

Abb. 13: Darstellung der Korrelationen aller erhobenen klinischen, mikrobiologischen und laborchemischen Parameter in einer Korrelationsmatrix. Stärkere positive und negative Korrelationen sind in dunkleren Grüntönen dargestellt. Modifiziert nach Roos et al. (2024). 41

8 Literaturverzeichnis

Anagnostakos K, Koch K. Infektiöse Arthritis. In: Kohn D, Hrsg., *Expertise Orthopädie und Unfallchirurgie Knie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2015: 173-177.

Attmanspacher W, Dittrich V, Stedtfeld HW. Management bei frühem Gelenkinfekt – Möglichkeiten und Grenzen der Arthroskopie. *Trauma Berufskrankh* 2003; 5: 213-220.

AWMF online. Intraartikuläre Punktionen und Injektionen: Hygienemaßnahmen. *Empfehlungen zur Hygiene in Klinik und Praxis*, 2015. <https://www.awmf.org/service/awmf-aktuell/intraartikulaere-punktionen-und-injektionen-hygienemaassnahmen> (Zugriffsdatum: 22.06.2021)

Bonnaire F, Hohaus T, Lein T, Jaminet P. Bakterielle Gelenkinfektion. *OP-Journal* 2005; 21: 232-239.

Bonnaire F, Weber A. Bakterielle Gelenkinfektionen. *AWMF online – Das Portal der wissenschaftlichen Medizin* 2014: 1-26. <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-001.html> (Zugriffsdatum: 22.06.2021)

Borzio R, Mulchandani N, Pivec R, Kapadia BH, Leven D, Harwin SF, Urban WP. Predictors of septic arthritis in the adult population. *Orthopedics* 2016; 39: 657-663.

Brusselaers N, Lagergren J. The Charlson Comorbidity Index in registry-based research. *Methods Inf Med* 2017; 56(5): 401-406.

Bush LM. Staphylococcus-aureus-Infektionen. *MSD Manual*, 2021. <https://www.msmanuals.com/de-de/heim/infektionen/bakterielle-infektionen-grampositive-bakterien/staphylococcus-aureus-infektionen> (Zugriffsdatum: 22.06.2021)

Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis* 1987; 40(5): 373-383.

Daynes J, Roth MF, Zekaj M, Hudson I, Pearson C, Vaidya R. Adult native septic arthritis in an inner city hospital: effects on length of stay. *Orthopedics* 2016; 39(4): e643-e648.

Diefenbeck M, Abitzsch D, Hofmann GO. Die Gelenkinfektion – Bekanntes und neue Trends. *Unfallchirurg* 2012; 115: 489-495.

Dittrich V, Attmanspacher W, Stedtfeld HW. Gelenkinfektionen. *Chirurg* 2002; 73: 959-967.

Earwood JS, Walker TR, Sue GJC. Septic arthritis: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2021; 104(6): 589-597.

Elsissy JG, Liu JN, Wilton PJ, Nwachuku I, Gowd AK, Amin NH. Bacterial septic arthritis of the adult native knee joint: a review. *JBJS Rev.* 2020 Jan;8(1):e0059.

Enderle E, Frosch KH. Stadiengerechte Therapie des Kniegelenkinfekts nach Arthroskopie. *Oper Orthop Traumatol* 2013; 25(2): 109-119.

Ewerbeck V, Wentzensen A, Grützner PA, Holz F, Krämer KL, Pfeil J, Sabo D. *Standardverfahren in der operativen Orthopädie und Unfallchirurgie*. 4. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2013: 38-40.

Fraitzl CR, Flören M, Reichel H. Orthopädie und Unfallchirurgie. *Orthopädie Unfallchirurgie* 2008; 3(3): 155-176.

Gächter A. Die Bedeutung der Arthroskopie beim Pyarthros. *Unfallheilkunde* 1988; 200: 132-136.

Gächter A. Gelenkinfekt – Arthroskopie – Spülsaughbehandlung – Hints und Tricks. *Arthroskopie* 1994; 7(2): 98-101.

Gerber NJ, Michel BA, So AK, Tyndall A, Vischer TL. *Rheumatologie in Kürze: Klinisches Basiswissen für die Praxis*. In: Villiger PM, Seitz M, Hrsg. 2. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2006: 25-127.

Gerlach UJ. Gelenkinfektion. *OUP Orthop Unfallchir Prax* 2017; 6: 1-4.

Gerlach UJ, Grimme C, Schoop R, Borree M. Gelenkinfekt – eine Entität für die spezielle septische Chirurgie. *Trauma Berufskrankh* 2014; 16(4): 439-443.

Hanefeld M, Schaper F, Ceriello A. Geschichte und Definition(en) des metabolischen Syndroms. *Internist (Berl)* 2007; 48: 117-125.

Hettenkofer HJ, Schneider M, Braun J. Diagnostik – Klinik – Therapie. In: *Rheumatologie*. 6. Auflage. Stuttgart: Thieme, 2014: 186-188.

Hircin E, Antwerpes F, Fink B, Rezaie H. Streptococcus pneumoniae. *DocCheck Flexikon*, 2021. https://flexikon.doccheck.com/de/Streptococcus_pneumoniae (Zugriffsdatum: 22.06.2021)

Hoche R. Messung der Schmerzstärke. *Deutsche Schmerzgesellschaft e.V.*, 2024. <https://www.schmerzgesellschaft.de/patienteninformationen/schmerzdiagnostik/messung-der-schmerzstaerke> (Zugriffsdatum: 07.11.2024)

Holzmeister A, Frazzetta J, Yuan FFN, Cheronas A, Summers H, Cohen J, Lack WD. Evaluation for septic arthritis of the native adult knee is aided by multivariable assessment. *Am J Emerg Med* 2021; 46: 614-618.

Hückstädt M, Hofmann GO. Der Gelenkinfekt ohne Implantat. *OP-Journal* 2017; 33: 118-126.

Jabsen J, Seitz S. Septische Arthritis nativer Gelenke. *arthritis+rheuma* 2022; 42: 71-78.

Jakobs M, Morawietz L, Rothschenk H, Hopf T, Weiner S, Schausten H, Krukemeyer MG, Krenn V. Synovialitis-Score: Wertigkeit histopathologischer Diagnostik bei unklaren Arthritiden – Fallberichte aus der rheumatologisch-pathologischen Praxis. *Z Rheumatol* 2007; 66: 706-712.

Kemmerer M, Gramlich Y, Walter G, Hoffmann R. Infektionen der großen Gelenke – Diagnostik und therapeutische Strategie. *OUP Orthop Unfallchir Prax* 2017; 1: 031-036.

Kim B, Boukebous B, White D, Baker JF. Septic arthritis of the native hip joint: a multi-pattern, multi-outcome disease. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2023; 33(6):2587.

Kontzias A. Rheumatoide Arthritis. *MSD Manual Profi-Ausgabe*, 2023. <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/erkrankungen-des-rheumatischen->

formenkreises-und-des-bewegungsapparats/gelenkerkrankungen/rheumatoide-arthritis-ra (Zugriffsdatum: 18.04.2023)

Krenn V, Morawietz L, Häupl T, Neidel J, Petersen I, König A. Grading of chronic synovitis – a histopathological grading system for molecular and diagnostic pathology. *Pathol Res Pract* 2002; 198(5): 317-325.

Loock J, Haustedt N, Wollenhaupt J. Septische Arthritis des Erwachsenen. *Zeitschrift für Rheumatologie* 2014; 73(7): 623-635.

Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA* 2007; 297(13): 1478-1488.

Mathews CJ, Weston VC, Jones A, Field M, Coakley G. Bacterial septic arthritis in adults. *Lancet* 2010; 375(9717): 846-855.

Morawietz L, Fernahl G, Krenn V. Differentialdiagnostik der Synovialitis. *Pathologe* 2008; 29: 218-222.

Nielsen P. Die Rolle des Eisens bei Infektionen: Immunologie (Role of iron in infection). *MMW Fortschr Med* 2020; 162(16): 22-24.

Ochsner PE, Borens O, Bodler PM, Broger I, Eich G, Hefti F, Maurer T, Nötzli H, Seiler S, Suvá D, Trampuz A, Uckay I, Vogt M, Zimmerli W. Die infektiöse Arthritis. In: *Infektionen des Bewegungsapparates*. 2. Auflage. Bern: Swiss Orthopaedics, 2016: 146-155.

Proier P, Gotterbarm T, Schauer B. Der native Gelenkinfekt: „State of the Art“-Versorgung. *Universimed*, 2022. <https://www.universimed.com/ch/article/orthopaedie-traumatologie/der-gelenkinfekt-state-art-versorgung-48334> (Zugriffsdatum: 28.08.2022)

Quan H, Li B, Couris CM, Fushimi K, Graham P, Hider P, Januel JM, Sundararajan V. Updating and validating the Charlson comorbidity index and score for risk adjustment in hospital discharge abstracts using data from 6 countries. *Am J Epidemiol* 2011; 173(6): 676-682.

Renelt M, Hammer M. Die Gelenkpunktion. *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 558-560.

- Rheinländer A. Kniegelenk. *Kenhub*, 2023.
<https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/das-kniegelenk> (Zugriffsdatum: 05.08.2023)
- Roos J, Mangels B, Jaenisch M, Wimmer MD, Randau TM, Prangenberg C, Welle K, Gathen M. Microbial spectrum, intraoperative findings, and postoperative outcomes in native knee joint infections: a retrospective analysis. *Clin Pract* 2024; 14(6): 2725-2736.
- Ross JJ. Septic arthritis of native joints. *Infect Dis Clin North Am* 2017; 31(2): 203-218.
- Saß AC, Lampert T, Prütz F, Seeling F, Starker A, Kroll LE, Rommel A, Ryl L, Ziese T. Gesundheit in Deutschland – Einzelkapitel: Wie gesund sind die älteren Menschen? *Robert Koch-Institut*, 2015.
https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/Gesundheit_Deutschland/Gesundheit_Deutschland_node.html (Zugriffsdatum: 02.08.2025)
- Schmidmaier R. Hämoglobin. *MMW Fortschr Med* 2021; 163(39): 43-45.
- Schmidt HGK, Bühler M. Gelenkinfektionen. *e.Medpedia Orthopädie und Unfallchirurgie*, 2021.
https://www.springermedizin.de/emedpedia/orthopaedie-und-unfallchirurgie/gelenkinfektionen?epediaDoi=10.1007%2F978-3-642-54673-0_21
 (Zugriffsdatum: 12.04.2023)
- Schmidt HGK, Gerlach UJ, Schoop R. Empyembehandlung. *Trauma Berufskrankh* 2005; 7(Suppl 1): S120-S129.
- Schünke M. Topografie und Funktion des Bewegungssystems. In: MVS Medizinverlage Stuttgart, Hrsg. *Funktionelle Anatomie*. Stuttgart-New York: Thieme, 2014: 292-303.
- Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K. Allgemeine Anatomie und Bewegungssystem. In: Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Hrsg. *Prometheus LernAtlas der Anatomie*. Stuttgart-New York: Thieme, 2007: 434-447.
- Sendi P, Kuehl R, Aeberli D, Zumstein MA. Die septische Arthritis bei Erwachsenen. *Swiss Med Forum* 2017; 17: 368-377.
- Shirliff ME, Mader JT. Acute septic arthritis. *Clin Microbiol Rev* 2002; 15: 527-544.

Simkovic M, Haffner N, Osti M. Operative Möglichkeiten in der Therapie der Gelenkinfektion. *Orthopädie & Traumatologie*,

2021.<https://www.universimed.com/at/article/orthopaedie-traumatologie/operative-moeglichkeiten-therapie-gelenkinfektion-105204>. (Zugriffsdatum: 12.04.2023)

Stutz G. Diagnostik und arthroskopische Therapie von Gelenkinfekten. *SFA Arthroskopie Aktuell* 2005; 18: 4-19.

Tuqan A, Koretz B. Septic arthritis after intra-articular steroid injection. *Proc UCLA Healthc* 2014; 18.

Vaupel JW, von Kistowski KG. Der bemerkenswerte Anstieg der Lebenserwartung und sein Einfluss auf die Medizin. *Bundesgesundheitsbl* 2005; 48: 586-592.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die vorliegende Arbeit wurde in der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie des Universitätsklinikums Bonn unter Betreuung von Herr PD Dr. Martin Gathen und Herr PD Dr. Thomas Randau durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herr PD Dr. Martin Gathen und PD Dr. Thomas Randau.

Meine persönliche wissenschaftliche Leistung bestand in der Datenerhebung sowie in der Durchführung der Experimente. In enger Zusammenarbeit mit Herr PD Dr. Thomas Randau erfolgte die statistische Auswertung und die grafische Aufbereitung der Studienergebnisse. Die Interpretation der erhobenen Daten erfolgte gemeinsam mit Herr PD Dr. Martin Gathen und Herr PD Dr. Thomas Randau.

Ich versichere, die Dissertationsschrift selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel verwendet zu haben.

10 Veröffentlichungen

Die Inhalte der vorliegenden Dissertationsschrift wurden bereits in der folgenden Publikation veröffentlicht:

Roos J, Mangels B, Jaenisch M, Wimmer MD, Randau TM, Prangenberg C, Welle K, Gathen M. Microbial spectrum, intraoperative findings, and postoperative outcomes in native knee joint infections: a retrospective analysis. Clin Pract 2024; 14: 2725–2736
<https://doi.org/10.3390/clinpract14060215>

11 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Zunächst danke ich meinem Doktorvater PD Dr. Martin Gathen für die fachliche Anleitung, die wertvollen Anregungen und seine ständige Unterstützung, die dazu beigetragen hat, dass diese Dissertation in der vorliegenden Form entstehen konnte.

Ich danke PD Dr. Thomas Randau für die methodische Unterstützung, insbesondere der statistischen Auswertung und Darstellung der Daten.

Meiner Familie möchte ich meinen tiefsten Dank aussprechen - für Euer Vertrauen, Eure Geduld und die Unterstützung in allen Phasen dieser Arbeit. Besonders möchte ich mich bei meinem Vater, Dr. Uwe Mangels, bedanken. Durch seine stetige Ermutigung und seinen unerschütterlichen Glauben an mich hat er dazu beigetragen, dass ich diese Dissertation erfolgreich abschließen konnte, auch wenn es nicht immer einfach war. Weiter bedanke ich mich bei meiner Mutter, Gisela Mangels, für ihre verlässliche und tägliche Unterstützung, die mir ermöglicht hat, mich ganz auf diese Arbeit zu konzentrieren. Ein besonderer Dank geht an meinen Bruder, Jörg Mangels, der mir immer gerne mit Rat und Tat zur Seite stand, wenn Formatierungsschwierigkeiten oder ähnliche technische Probleme auftraten.

Ich danke Euch. Ohne Euch wäre dies nicht möglich gewesen.