

**Moderne Behandlungsstrategien in der chirurgischen Therapie
der pyogenen Spondylodiszitis der Lendenwirbelsäule**

Von der Medizinischen Fakultät
der Universität Leipzig
genehmigte

H A B I L I T A T I O N S S C H R I F T

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae habilitatus

Dr. med. habil.

vorgelegt

von Dr. med. Sven Kevin Tschöke
geboren am 25.08.1973 in Offenbach am Main

Tag der Verleihung 20.09.2016

Bibliografische Beschreibung

Tschöke, Sven Kevin

Moderne Behandlungsstrategien in der chirurgischen Therapie der pyogenen Spondylodiszitis der Lendenwirbelsäule

Universität Leipzig, Habilitation

110 Seiten, 162 Literaturstellen, 4 Tabellen, 5 Abbildungen, 5 Originalarbeiten

Referat:

Die pyogene Spondylodiszitis als bakterielle Osteomyelitis der Wirbelsäule ist eine seltene Entität der bakteriell-entzündlichen Pathologien des Stütz- und Bewegungsapparates. Trotz adäquater Behandlungsstrategien, wird auch heute noch eine Mortalitätsrate von 5% bis 20% beschrieben. Vor allem die in dem vorwiegend älteren Patientenkollektiv deutlich erhöhte Prävalenz an metabolischen oder kardiopulmonalen Komorbiditäten fordert moderne Therapiekonzepte, die eine risikoarme, jedoch effektive Eradifizierung des bakteriell-entzündlichen Fokus mit schneller Wiederherstellung der prämorbidem Mobilität ermöglichen.

Ausgehend von zwei grundlagenwissenschaftlichen Studien, wurden in der vorliegenden Habilitationsschrift zunächst die komplexen Zusammenhänge von lokaler Gewebsveränderungen und systemischer Entzündung erörtert. Hierbei zeigten die Analysen humaner degenerativer und traumatischer Bandscheibenzellen, dass die Apoptose, insbesondere die Herabregulation anti-apoptotischer Schlüsselkomponenten wie das Bcl-2, als mögliche Schnittstelle im katabolen Stoffwechsel der extrazellulären Bandscheibenmatrix diskutiert werden kann. In der generalisierten bakteriellen Entzündung (Sepsis), ließ sich durch die genterapeutisch gewebsständige Überexpression von antiapoptotischen und antiinflammatorischen Interleukin-10 (IL-10), auch im IL-10-defizienten Organismus, eine deutliche Reduktion der systemischen proinflammatorischen Immunantwort mit verbesserter Überlebensrate septischer Tiere erzielen.

Jedoch birgt der substantielle Gewebeschaden bei pyogener Spondylodiszitis nicht selten die Gefahr der konsekutiven Instabilität mit neurologischen Komplikationen und stellt damit eine besondere chirurgische Herausforderung dar. Daher wurden in drei weiteren klinischen Studien unsere, in den letzten 10 Jahren etablierten, lösungsorientierten Strategien erläutert.

Zur Überbrückung größerer knöcherner Defekte gelang mit der Implantation expandierbarer Titan cages eine sichere knöcherne Durchbauung mit vollständiger Ausheilung des Infektes. Im Beobachtungszeitraum von mehr als 3 Jahren war bei keinem der Patienten ein Infektrezidiv zu verzeichnen. In komplexen Fällen von monosegmentaler Spondylodiszitis der LWS mit multisegmentaler epiduraler Abszedierung, führte die epidurale Katheterspülung über den dorsalen Zugang für die Spondylodese zu einer folgenlosen Ausheilung. Damit konnte ein zusätzliches, iatrogenes Trauma mit multisegmentalen Lamintomien über die Distanz des epiduralen Abszesses vermieden werden. In einer weiteren Studie mit einem Beobachtungszeitraum von bis zu 5 Jahren, erzielte die Implantation von Poly-Ether-Ether-Keton (PEEK) Cages zur dorsalen intersomatischen Fusion bei pyogener Spondylodiszitis eine sehr gute, stabile knöcherne Durchbauung des infizierten Segmentes, ebenfalls ohne Infektrezidiv. Diese Abweichung vom herkömmlichen Standard mit Titanimplantaten erwies sich somit als sichere Alternative mit den für PEEK charakteristischen, verbesserten Eigenschaften.

Im Vergleich zu herkömmlichen Operationsverfahren, verspricht die Integration dieser Ergebnisse in die Weiterentwicklung minimal-invasiver Techniken, insbesondere im multimorbiden Patientenkollektiv, mindestens gleichwertig gute Ergebnisse bei deutlich reduziertem Operationstrauma.

Inhaltsverzeichnis

1. EINFÜHRUNG IN DIE THEMATIK	1
1.1 Die pyogene Spondylodiszitis	1
1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie	2
1.1.2 Diagnostik und Therapie	6
1.1.2.1 Konservative Therapie	11
1.1.2.2 Operative Therapie	12
1.2 Biomechanische Aspekte	14
1.3 Wissenschaftliche Fragestellung	15
2. ORIGINALARBEITEN	20
2.1 Apoptosis of human intervertebral discs after trauma compares to degenerated discs involving both receptor-mediated and mitochondrial-dependent pathways	20
2.2 Endogenous IL-10 regulates sepsis-induced thymic apoptosis and improves survival in septic IL-10 null mice	30
2.3 Reconstruction of large defects in vertebral osteomyelitis with expandable titanium cages	39
2.4 Single-stage epidural catheter lavage with posterior spondylodesis in lumbar pyogenic spondylodiscitis with multilevel abscess formation	45
2.5 Single-stage debridement and spinal fusion using PEEK-cages through a posterior approach for eradication of lumbar pyogenic spondylodiscitis: A safe treatment strategy for a detrimental condition	52
3. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK	62
4. LITERATURVERZEICHNIS	78

5. APPENDIX	98
5.1 Tabellen und Abbildungen	98
Tabelle 1 & 2	98
Tabelle 3 & 4	99
Abbildung 1	100
Abbildung 2	101
Abbildung 3	102
Abbildung 4	103
Abbildung 5	104
5.2 Selbständigkeitserklärung	105
5.3 Danksagung	106
5.4 Curriculum Vitae	108

Meinen Eltern gewidmet

1. Einführung in die Thematik

1.1 Die pyogene Spondylodiszitis

Die pyogene Spondylodiszitis ist eine potentiell lebensbedrohliche, infektiöse Entzündung einer oder mehrerer Bandscheiben sowie ihrer benachbarten Wirbelkörper. Im Gegensatz zur spezifischen Spondylodiszitis (typischerweise durch *Mycobacterium tuberculosis*, seltener auch *Treponema pallidum*, Brucellen oder Salmonellen verursacht), liegt der pyogenen (unspezifischen) Spondylodiszitis ein breites Spektrum unterschiedlich pyogener Erreger (vor allem Kokken und gram-negative Stäbchen) zugrunde. Mit einem Anteil von ca. 3-5% aller Osteomyelitiden stellt die pyogene Spondylodiszitis eine seltene pathologische Entität am Bewegungsapparat dar [1, 2]. Aufgrund des oft untypischen klinischen Verlaufs mit vorwiegend unspezifischen Rückenschmerzen, pseudoradikulären Beschwerden und meist eher subfebrilen Temperaturen bleibt die Erkrankung im frühen Stadium oft unerkannt. Zudem steigt mit der Zunahme der Lebenserwartung der Bevölkerung industrialisierter Länder auch die Zahl der betroffenen Patienten, die eine oder mehrere zusätzlich debitorische Begleiterkrankungen aufweisen. Diese Umstände führen daher nicht selten zu einer verzögerten Diagnosestellung und folglich dem verspäteten Beginn einer adäquaten Behandlung. Obwohl die konservative Therapie weiterhin den Goldstandard der Primärbehandlung der pyogenen Spondylodiszitis darstellt, zwingen die durch einen prolongierten Krankheitsverlauf bedingten Sekundärveränderungen der betroffenen Wirbelsäulensegmente oft zu einem chirurgischen Behandlungsansatz. Unter Berücksichtigung der individuellen Pathomorphologie, des klinischen Gesamtbildes sowie der fallspezifisch anatomischen Gegebenheiten des betroffenen

Wirbelsäulenabschnitts (wie z.B. Osteoporose, degenerativ bedingte kyphotische oder skoliotische Fehlstellungen, sekundäre Spinalkanalstenosierung mit oder ohne neurologischer Beeinträchtigung, etc.), haben sich daher in der Vergangenheit unterschiedliche operative Behandlungsstrategien entwickelt, die sowohl ausschließlich dorsale oder ventrale sowie kombinierte Verfahren in einer ein- oder zweizeitigen Vorgehensweise beschreiben [3-6]. Die Heterogenität in der Patientenpopulation und operativen Vorgehensweise begründet den bis dato sowohl national als auch international fehlenden Konsens zur Etablierung eines Goldstandards in der operativen Therapie der pyogenen Spondylodiszitis.

1.1.1 Epidemiologie, Ätiologie und Pathophysiologie

- Epidemiologie -

Die prähistorische Existenz einer bakteriellen Entzündung an der menschlichen Wirbelsäule konnte bereits in paleopathologischen Untersuchungen an ägyptischen Mumien (ca. 7000 Jahren vor Christus) nachgewiesen werden [7-9]. Mit der ersten detaillierten Beschreibung der tuberkulösen (spezifischen) Spondylodiszitis durch Pott 1779 und ein Jahrhundert später (1888) den Aufzeichnungen einer pyogenen (unspezifischen) Spondylodiszitis durch den französischen Chirurgen Lannelongue, fand die Osteomyelitis der Wirbelsäule als pathologische Entität zunehmend Erwähnung in der medizinischen Literatur [10]. Obwohl der bakteriell-entzündliche Befall der Wirbelsäule mit 2-5% aller Osteomyelitiden nach wie vor eine seltene Pathologie des Bewegungsapparates darstellt, werden klinische Verläufe auch heute noch mit einer hohen Mortalitätsrate von bis zu 20% beschrieben [11-13]. In Europa liegt die jährliche Inzidenz der pyogenen Spondylodiszitis nach aktuellen Erkenntnissen bei 0,4-

2,5:100.000 [1]. Waren im 19. Jahrhundert hiervon noch überwiegend Kinder und Jugendliche betroffen, so findet sich heute ein Peak in der 5. bis 7. Lebensdekade mit einem Geschlechterverhältnis von 2:1 bis 5:1 zu Lasten der männlichen Bevölkerung [2, 14-16]. Neben Stoffwechselstörungen, wie z.B. Diabetes mellitus, der chronischen Niereninsuffizienz, Leberzirrhose und onkologischen Vorerkrankungen, werden zunehmend auch der intravenöse Drogenmissbrauch, eine HIV-Infektion und vorausgegangene Interventionen an der Wirbelsäule als prädisponierende Risikofaktoren beschrieben (Tabelle 1) [1, 17, 18]. Vor allem Letztere haben in den vergangenen Jahren hinsichtlich der steigenden Inzidenz dramatisch an Bedeutung gewonnen. Als mögliche Ursachen hierfür werden unter anderem die steigende Anzahl interventioneller Therapien an der Wirbelsäule des älteren Menschen sowie die Präzision und Weiterentwicklung der diagnostischen Mittel diskutiert [19-21]. Obwohl die Art der Intervention (wie z.B. wirbelsäulennahe Injektionen, minimalinvasive Nukleotomien oder Spondylodesen, etc.) hierbei eine eher untergeordnete Rolle zu spielen scheint, sind die mit der pyogenen Spondylodiszitis assoziierte Morbiditäten der betroffenen Patienten sowie die darauf folgenden sozioökonomischen Folgen erheblich [22]. Whitmore und Kollegen konnten in einer amerikanischen prospektiven Beobachtungsstudie an 226 Fällen, unabhängig von der Primärdiagnose (Trauma, degeneratives Wirbelsäulenleiden, Tumor oder Infektion), durchschnittliche Mehrkosten bei der Behandlung einer postinterventionellen Infektion an der Wirbelsäule von etwa US\$9.000 bis US\$18.000 feststellen [23].

- Ätiologie -

Die pyogene Spondylodiszitis ist eine primär bakterielle Infektion der Wirbelsäule. Hierbei stellt die hämatogene Streuung auf der Basis einer vorwiegend monobakteriellen Bakteriämie den häufigsten Übertragungsweg dar. Seltener liegt der pyogenen Spondylodiszitis eine externe Inokulation (z.B. iatrogen durch wirbelsäulennahe Injektionen oder vorausgegangene operative Eingriffe an der Wirbelsäule) oder die Streuung von benachbarten septischen Gewebsstrukturen zugrunde. Mykotische, parasitäre oder tuberkulöse Infektionen haben dagegen im Wandel der vergangenen fünf Jahrzehnte einen deutlich geringeren Stellenwert eingenommen. Während noch in den 1950er Jahren die Tuberkulose zu den häufigsten Ursachen einer Wirbelsäuleninfektion (und damit spezifischen Spondylodiszitis) zählte, werden in den industrialisierten Ländern heute vorwiegend *Staphylokokkus aureus* und *Streptokokkus-Spezies* mit über 50% als Haupterreger nachgewiesen (Tabelle 2) [1, 24]. In Abhängigkeit des potentiellen Primärfokus lassen sich besonders im stationären Behandlungsumfeld oft kausale Erreger nachweisen. So finden sich bei Patienten mit Infektionen des Urogenitaltraktes häufiger *Escherichia coli*, bei Patienten mit anamnestisch intravenösem Drogenmißbrauch Gram-negative Bakterienstämme sowie *methicillin-resistente Staphylokokken* (MRSA) [25] und bei immunkompromitierten Patienten vermehrt *Koagulase-negative Staphylokokken* und *Streptokokkus viridans* [26, 27]. Dennoch gelingt in mehr als ein Drittel aller Fälle der Nachweis eines ursächlichen Erregers trotz gezielter Untersuchungen nicht [26, 28].

- Pathophysiologie -

Im Rahmen einer hämatogenen Streuung ist die Lendenwirbelsäule (LWS) mit über der Hälfte aller Fälle der Hauptmanifestationsort der pyogenen Spondylodiszitis des Erwachsenen. Hiernach sind die thorakale Wirbelsäule (BWS) mit etwa 30% aller Fälle und schlussendlich die Halswirbelsäule (HWS) mit knapp 10% betroffen [29-31]. Dies ist zu einem gewissen Anteil der unterschiedlich vaskulären Topografie einzelner Wirbelsäulenabschnitte geschuldet (arteriell-embolischer Zustrom versus retrograder venöser Rückstau in die paravertebralen Plexus), weshalb auch häufiger multifokale Manifestationen an der Wirbelsäule beobachtet werden. Während die fetale und kindliche Bandscheibe noch ein dichtes Geflecht an Anastomosen großlumiger intraossärer Gefäße der angrenzenden Wirbel bis ins Innere des Anulus fibrosus aufweist, sind diese etwa zur dritten Lebensdekade bereits vollständig zurück gebildet und nicht mehr nachweisbar [31-33]. So finden sich bakterielle Infektionen der Wirbelsäule im Kindesalter oft ohne knöcherne Infiltrierungen der benachbarten Wirbel und vorwiegend auf die Bandscheibe (im Sinne einer pyogenen Diszitis) begrenzt. Umgekehrt führen septische Embolien beim Erwachsenen zunächst zum Knocheninfarkt mit nachfolgender Ausbreitung der Infektion auf die avaskuläre Bandscheibe, woraus sich schlussendlich das klassische Bild einer pyogenen Spondylodiszitis mit Arrosion der Endplatten, Osteolysen und ggf. eine sekundäre Kompressionsfraktur des betroffenen Wirbels mit Instabilität, kyphotischer Deformität und dem Risiko der Beeinträchtigung neurologischer Strukturen entwickelt. Bleibt die pyogene Spondylodiszitis unbehandelt, kann die weitere Ausbreitung des Infekts auf benachbarte Strukturen zur Bildung eines paravertebralen Abszesses (z.B. Psoasabszess, epiduraler Abszess) mit entsprechenden Folgeerscheinungen, wie z.B. einer Pseudoparese der Hüftbeugung (Abszess-bedingte Affektion des M. psoas) oder manifesten

neurologischen Ausfallerscheinungen (z.B. Kauda-Syndrom, sensible oder motorische Radikulopathie) führen. Aufgrund dieses schleichenden Prozesses gestaltet sich die sichere Diagnosestellung einer pyogenen Spondylodiszitis oft schwierig. Im frühen Stadium stehen unspezifische Beschwerden wie belastungsunabhängige und nächtliche Rückenschmerzen im Vordergrund. Selten und meist erst im fortgeschrittenen Krankheitsstadium werden diese Symptome von subfebrilen Temperaturen, Müdigkeit und Nachtschweiß begleitet. So fehlen in der Regel klassische Leitsymptome, die nicht selten zu einer Latenz zwischen Beginn der ersten Krankheitssymptome und Diagnosestellung von bis zu 6 Monaten führen können [24, 34, 35].

1.1.2 Diagnostik und Therapie

- Diagnostik -

Entscheidend für den Erfolg einer jeglichen Therapie der pyogenen Spondylodiszitis ist die schnelle und effektive interdisziplinäre Diagnostik. So stehen im begründeten Verdacht einer pyogenen Spondylodiszitis verschiedene Blutuntersuchungen am Anfang des diagnostischen Algorithmus. Neben einer oder mehreren positiven Blutkulturen können der laborchemische Nachweis eines meist mehr als 10-fach erhöhten C-reaktiven Proteins (CRP) sowie einer deutlich gesteigerten Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit (BSG) wichtige Hinweise für das Vorliegen einer akuten pyogenen Spondylodiszitis liefern. Jedoch können die letztgenannten laborchemischen Parameter in subakuten oder chronischen Fällen durchaus unauffällig erscheinen, sodass ihnen keine pathognomonische Bedeutung zukommt. Dennoch eignen sie sich besonders in akuten Fällen für die Beurteilung des therapeutischen Verlaufs [36, 37]. So werteten Carragee [38] und Rosahl [39] in ihren klinischen

Studien die Reduktion der BSG und CRP binnen des ersten Monats nach Therapiebeginn auf weniger als 50%, bzw. 25% des prätherapeutischen Ausgangswertes als prognostisch günstig. Weniger bedeutend hingegen erwiesen sich die Leukozytenzahl im kleinen Blutbild sowie die Bestimmung des Serum-Procalcitonin (PCT), da diese bei einer pyogenen Spondylodiszitis durchaus konstant normale Werte aufweisen können [36, 40, 41].

Liegt anhand des klinischen Beschwerdekompleses der Verdacht einer pyogenen Spondylodiszitis nahe, so zählt das konventionelle Röntgenbild des betroffenen Wirbelsäulenabschnitts in zwei Ebenen (vorzugsweise im Stehen) zur primär bildgebenden Basisdiagnostik. Allerdings finden sich innerhalb der ersten Wochen des Krankheitsprozesses im konventionellen Röntgen nur selten pathognomonische Frühveränderungen. Daher hat sich die ergänzende Magnetresonanztomografie (MRT) der gesamten Neuroachse mit Kontrastmittelgabe als heutiger Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik der pyogenen Spondylodiszitis etabliert [40, 42-44]. Mit einer hohen Sensitivität (ca. 96%) sowie der Möglichkeit detailliert anatomische Informationen der umliegenden Weichteilstrukturen zu liefern, ist die MRT anderen schichtbildgebenden Verfahren wie z.B. der Computertomografie (CT), Positronen Emissions Tomografie CT (PET-CT) und der Mehrphasenskelett- oder Entzündungsszintigrafie hinsichtlich ihrer spezifischen Aussagekraft (Spezifität ca. 94%) überlegen [2, 42-44]. Hinweisend sind hierbei die charakteristischen Signalveränderungen der betroffenen Segmente mit hypointensem Signal der Bandscheibe und angrenzenden Wirbelkörper in der T1-gewichteten Sequenz sowie hyperintensem Signal der T2-gewichteten Sequenz und einem Kontrastmittelenhancement des betroffenen Areals, die eine Differenzierung zu degenerativen Veränderungen oder anderen entzündlichen Pathologien der Wirbelsäule

erlauben (Abbildungen 1-3, modifiziert aus [45]). Dennoch finden bei ausgeprägten knöchernen Destruktionen, unklaren Befundkonstellationen, einem multilokulären Befall oder Vorhandensein eines Herzschrittmachers die CT, bzw. PET-CT und in seltenen Fällen auch eine PET-MRT ihre Berechtigung in der weiterführenden diagnostischen Bilanzierung der pyogenen Spondylodiszitis. Darüber hinaus lassen sich paravertebrale Abszedierungen, insbesondere nach Kontrastmittelgabe, gut mit der CT darstellen [46].

Trotz des klinischen Verdachts, einer damit assoziierten positiven Blutkultur sowie der bildmorphologischen und laborchemischen Hinweise für das Vorliegen einer pyogenen Spondylodiszitis kann die definitive Diagnose nur mittels Biopsie und einem damit einhergehenden mikrobiologischen Erregernachweis gesichert werden. Die CT-gesteuerte Punktion des entzündlichen Areals liefert dabei im Rahmen der zunächst konservativen Behandlung die sicherste Aussage. Dies setzt jedoch voraus, dass alle Kriterien zur konservativen Therapie erfüllt, bzw. zum Zeitpunkt der Diagnostik noch keine Indikation zur operativen Behandlung gegeben ist (siehe hierzu Kapitel 1.1.2.1 und 1.1.2.2). Ein standardisiertes Konzept zur suffizienten Materialgewinnung wurde vor einigen Jahren durch die *Société de Pathologie Infectieuse de Langue Française (SPILF)* vorgestellt. Dieses umfasst jeweils zwei Biopsien aus der betroffenen Deck- und Grundplatte der angrenzenden Wirbelkörper sowie zwei Biopsien inklusive eines Aspirates der entsprechenden Bandscheibe zur mikrobiologischen und histopathologischen Aufarbeitung (inklusive einer mykobakteriologischen Untersuchung) [47].

Im klinischen Alltag zeigt diese Form der Diagnosesicherung jedoch unterschiedliche Erfolgsraten zwischen 36% und 91% [48]. Mögliche Gründe hierfür liegen in der oft bereits prästationär oder fremddisziplinär eingeleiteten empirischen

Antibiotikatherapie oder einer unzureichenden Biopsiemenge mit folglich fehlendem Erregernachweis. Andererseits, bleibt aufgrund der häufig verzögerten Diagnosestellung die kausale Eintrittspforte sowie das entsprechende Erregerspektrum unklar, sodass eine umfassende Umfelddiagnostik des oropharyngealen, respiratorischen und urogenitalen Systems vonnöten ist. Eine Besonderheit stellt hierbei das erhöhte Risiko einer koinzidenten Endokarditis bei manifester pyogener Spondylodiszitis dar. Obwohl der unmittelbare Zusammenhang dieser klinischen Konstellation bislang nicht eindeutig geklärt ist, konnten retrospektive Studien und vereinzelte Fallbeispiele in bis zu 15% der Patienten mit pyogener Spondylodiszitis eine gleichzeitige Endokarditis und vice versa nachweisen [49-51]. So muss die transösophageale Echokardiografie (TEE) heute zum obligaten Bestandteil der Gesamtdiagnostik bei pyogener Spondylodiszitis gezählt werden.

Dennoch gelingt, wie schon oben gezeigt, in nur 35% bis 83% aller Infektionen überhaupt ein Erregernachweis und damit eine resistenzgerechte Therapie [48]. Eine deutlich erhöhte Erregernachweisrate konnten vereinzelte Studien nach 7- bis 14-tägiger Antibiotikapause bestätigen [52].

In Fällen, in denen sowohl die Blutkultur, als auch die CT-gesteuerte Biopsie negativ bleiben, ist bei klinischem und bildmorphologischem Verdacht einer pyogenen Spondylodiszitis und nach Ausschluss aller Kriterien zur operativen Therapie die Fortsetzung, bzw. Einleitung einer empirischen Antibiotikatherapie zu empfehlen. Eine Übersicht des diagnostischen und therapeutischen Algorithmus liefert Abbildung 4.

- Therapie -

Aufgrund der heterogenen Patientenpopulation, des breiten Erregerspektrums und des unterschiedlichen Ausmaßes der Erkrankung sowie der hohen Varianz an prämorbid degenerativen Veränderungen, existiert für die pyogene Spondylodiszitis bis heute kein einheitliches Therapiekonzept. Als Grundvoraussetzung für die erfolgreiche Ausheilung gilt die Immobilisation des betroffenen Wirbelsäulensegmentes mit gezielter Antibiotikatherapie.

Unabhängig von der Wahl einer konservativen oder operativen Vorgehensweise, stellt die systemisch kalkulierte Antibiotikatherapie das zentrale Element aller therapeutischen Maßnahmen dar. Mit Ausnahme eines septischen Krankheitsbildes oder neurologischen Ausfallserscheinungen sollte daher in jedem Falle das Ergebnis der Blutkulturen, bzw. Biopsie mit Erregernachweis abgewartet werden. In Abhängigkeit des Erregers sowie des potentiellen Primärfokus werden dabei vorzugsweise knochengängige Wirkstoffe mit der Möglichkeit der Oralisierung empfohlen. Obwohl es zur Wirksamkeit der verschiedenen Antibiotikatherapien weiterhin an breit angelegten prospektiv randomisierten Studien mit hoher Evidenz mangelt, werden gute Erfahrungen mit Clindamycin, Metronidazol, Fusidinsäure, Fluorochinolone und Rifampicin beschrieben [53]. In unserer täglichen Praxis hat sich der Einsatz von Clindamycin für die meisten Fälle der pyogenen Spondylodiszitis bewährt. Clindamycin, als bakteriostatisches Antibiotikum, weist eine sehr gute Knochengängigkeit bei hoher Bioverfügbarkeit auf und bietet darüber hinaus die Möglichkeit, als perorale Monotherapie fortgesetzt zu werden [54]. Wird es in der frühen Therapiephase parenteral mit Rifampicin als bakterizides Antibiotikum kombiniert, erzielt man eine gleichermaßen hohe Knochengängigkeit mit ergänzender Wirkung gegen den bakteriellen Biofilm, insbesondere bei liegenden orthopädischen Implantaten. Eine

Monotherapie mit Rifampicin wird aufgrund des erhöhten Risikos einer Resistenzbildung nicht empfohlen [55]. Alternative Antibiotikakombinationen sind der Tabelle 3 zu entnehmen.

Hinsichtlich der effektiven Dauer der Antibiotikatherapie wurde bislang keine einheitliche Vorgehensweise beschrieben. Dabei konnten Grados und Kollegen im Rahmen ihrer Literaturrecherche zur pyogenen Spondylodiszitis deutliche Unterschiede in den Rezidivraten bei einer Behandlungsdauer von 4 Wochen (>15%), 6 Wochen (ca. 10%), 8 Wochen (ca. 15%) und 12 Wochen (ca. 3%) aufzeigen [53, 56]. Heute wird daher zur optimalen Bioverfügbarkeit die parenterale (resistenzgerechte) Antibiotikagabe für mindestens 2 bis 4 Wochen mit Fortsetzung einer oralen Antibiotikatherapie (in Abhängigkeit der Reduktion des CRP auf mind. <50% des Ausgangswertes) für weitere 6 bis 12 Wochen empfohlen [2, 56].

1.1.2.1 Konservative Therapie

Liegen keine oder nur geringe ossäre Destruktionen ohne statische Auswirkung auf die Wirbelsäule vor, ist in den meisten Fällen der Beginn einer konservativen Therapie indiziert. Eine wesentliche Rolle spielt dabei die Gewährleistung einer suffizienten Immobilisation des betroffenen Wirbelsäulenabschnitts. Während an der HWS die Immobilisation mit einer rigiden Zervikalorthese oder einem Halo-Fixateur sicher erzielt werden kann, stellen insbesondere der thorakolumbale Übergang und die LWS aufgrund des abdominalen Weichteilmantels eine orthopädietechnische Herausforderung dar. Nicht selten bleibt daher, trotz verschiedener Konfektionierungen oder Maßanfertigungen, insbesondere bei adipösen Patienten der tatsächlich immobilisierende Effekt am Wirbelsäulensegment aus. Erschwerend kommt bei

langwährender Therapiedauer von mindestens 6 Wochen eine unsichere Compliance der betroffenen Patienten hinzu. Dabei werden, bei dem meist älteren Patientenkollektiv, die Orthesen subjektiv als die Selbständigkeit erheblich einschränkend empfunden, sodass ein regelmäßiges Tragen im häuslichen Umfeld ausbleibt. Als eines der Hauptrisiken der konservativen Immobilisation wird daher, mit bis zu 50%, die Entwicklung einer Pseudarthrose im betroffenen Segment mit hieraus resultierender Instabilität und sekundär kyphotischer Deformität beschrieben [6, 11, 57]. Dennoch können bei frühzeitiger Diagnose und engmaschiger Patientenbetreuung gute Ergebnisse mit der konservativen Therapie erzielt werden. So berichteten Bettini und Kollegen in 85% der konservativ behandelten Fälle eine vollständige Ausheilung der pyogenen Spondylodiszitis [58].

Während manifeste neurologische Ausfallserscheinungen, ossäre Destruktionen mit sekundärer Instabilität und ausgeprägte, raumfordernde Abszessformationen eine eindeutige Indikation zur operativen Therapie darstellen (siehe Kapitel 1.1.2.2), wird die Einleitung, bzw. Fortsetzung einer konservativen Therapie bei geringgradig neurologischer Beeinträchtigung kontrovers diskutiert [59-61]. So berichteten Pigrau und Kollegen in einer retrospektiven Studie, dass nur knapp die Hälfte der Patienten mit pyogener Spondylodiszitis und neurologischen Ausfallserscheinungen operativ behandelt werden musste [60]. Darüber hinaus, konnten Yoshimoto und Kollegen bei 73% des überwiegend älteren Patientenkollektivs (>65 Jahre) eine deutliche Besserung der neurologischen Symptome im Rahmen der konservativen Therapie beobachten [61].

1.1.2.2 Operative Therapie

Obwohl die meisten der frühzeitig diagnostizierten Fälle mit pyogener Spondylodiszitis bei einer mild ausgeprägten klinischen Symptomatik, keiner oder einer nur geringgradigen knöchernen Destruktion sowie einem ggf. aufgrund des Allgemeinzustandes deutlich erhöhten Operationsrisikos mit einer konservativen Therapie ausreichend behandelt werden können, weisen Patienten im fortgeschrittenen Stadium nicht selten bereits ausgeprägte Sekundärveränderungen der betroffenen Wirbelsegmente auf. Dieser Progress im Krankheitsverlauf ist nicht selten auf eine erhebliche Latenz in der Diagnosestellung zurück zu führen. Dabei spielen in dem überwiegend älteren Patientenkollektiv vorbestehende degenerative Pathologien der Wirbelsäule, die in der Routinebildgebung mittels konventionellem Röntgen meist nur undifferenziert beurteilt werden können, eine entscheidende Rolle.

Zur absoluten Indikation einer operativen Therapie zählen manifeste neurologische Defizite bei intraspinalem Empyem, Makroinstabilitäten mit sekundär-kyphotischer Deformität, ausgeprägte paravertebrale Abszessformationen und ein septisches Krankheitsbild. Chronische Schmerzen und eine persistierende Infektion trotz adäquater konservativer Therapie stellen eine relative Indikation zum Verfahrenswechsel und damit zur operativen Therapie dar (Tabelle 4). Ziel einer jeden operativen Vorgehensweise sollte stets die Dekompression kompromittierter neuraler Strukturen, das radikale Débridement des infektiösen Fokus mit suffizienter Materialgewinnung zur mikrobiologischen und histopathologischen Aufarbeitung und die Wiederherstellung der Stabilität unter Berücksichtigung eines physiologischen Wirbelsäulenprofils sein. Analog der konservativen Therapie besteht allerdings auch bei der operativen Therapie kein einheitliches Behandlungskonzept. So haben sich in den vergangenen Jahrzehnten, gemeinsam mit der Weiterentwicklung der verschiedenen

Implantate, unterschiedliche Methoden etabliert, die in den jeweiligen Originalarbeiten des Kapitels 2 beleuchtet und diskutiert werden sollen. Grundsätzlich stehen dabei die radikale Resektion des infektiösen Gewebes und ein gründliches Débridement des Bandscheibenfaches bis in die gesunde und gut vaskularisierte (subchondrale) Spongiosa der angrenzenden Wirbelkörper im Vordergrund. Die hierdurch verbesserte Vaskularisierung ermöglicht einen lokal effizienteren Wirkspiegel des systemischen Antibiotikums und beschleunigt gleichzeitig das Einwachsen von reparativem Granulationsgewebe [62]. Durch die abschließende Spondylodese mittels intersomatisch platziertem Knochenspan oder einem Spacer-Implantat sowie einem dorsal ergänzenden Fixateur interne wird die Segmentstabilität wiederhergestellt und somit die Voraussetzung zur Ausheilung der pyogenen Spondylodiszitis geschaffen. So kann im Vergleich zur konservativen Therapie nicht nur eine effektive Infektsanierung erzielt, sondern auch ausreichend Material für den Erregernachweis gewonnen und eine rasche Mobilisation des Patienten ermöglicht werden.

1.2 Biomechanische Aspekte

Die menschliche Wirbelsäule ist als zentrales Achsenorgan statisch und dynamisch unterschiedlichen Kompressions-, Distraktions- sowie Biege-, Scher- und Rotationskräften ausgesetzt. Gemäß dem Drei-Säulen-Modell nach Denis (Abbildung 5), besteht im balancierten aufrechten Stand ein physiologisches Gleichgewicht zwischen den auf die vordere und mittlere Säule einwirkenden Druckkräften und den dorsal einwirkenden Zugkräften. Der Bandscheibe kommt hierbei eine besondere Bedeutung zu. In der funktionellen Einheit des Wirbelsegmentes kompensiert sie die auf die vordere Säule einwirkenden Kräfte und trägt so maßgeblich zur Flexionsstabilität bei.

Diese funktionellen Zusammenhänge und die Folgen strukturell-pathologischer Veränderungen haben in den vergangenen zwei Jahrzehnten enormen Einfluss auf die Behandlung unterschiedlichster Wirbelsäulenerkrankungen genommen. So ist insbesondere im Bereich der Lendenwirbelsäule die Beurteilung des sagittalen Profils in der Analyse degenerativer, traumatischer und entzündlicher Erkrankungen sowie der Planung einer Kausaltherapie deutlich in den Fokus gerückt. Die Erkenntnisse der funktionellen und strukturellen Korrelation von LWS und Becken auf die Harmonisierung der gesamten Wirbelsäule stellen heute die Grundlage aller operativen Überlegungen zur Stabilisierung der Wirbelsäule dar [63-65]. Versagt der Korrekturmechanismus von LWS und Becken aufgrund strukturell-pathologischer Veränderungen, wird eine ökonomische Balancierung der Wirbelsäule nicht mehr möglich. Die Folge ist eine sagittale Imbalance mit sekundär-kyphotischer Fehlstellung, die ggf. zu einer erheblichen funktionellen Beeinträchtigung des betroffenen Patienten mit immobilisierenden Schmerzen und schweren degenerativen Folgeerscheinungen (z.B. Spinalkanalstenosierung, Instabilität, Fehlstellungen) führen kann. Die, bei der pyogenen Spondylodiszitis geschädigte Bandscheibe sowie der betroffene Bandscheibenraum, sollten daher stets in den therapeutischen Überlegungen zum Erhalt, bzw. der Wiederherstellung der sagittalen Balance berücksichtigt werden [66].

1.3 Wissenschaftliche Fragestellung

Mit einer immer älter werdenden Bevölkerung und gleichzeitig steigendem Mobilitätsanspruch des älteren Menschen wächst der Bedarf schnelle, effektive, gewebeschonende und vor allem nachhaltige Verfahren in der Therapie muskuloskelettaler Erkrankungen zu etablieren. Hierbei spielen insbesondere an der

Wirbelsäule das Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge von Degeneration und Entzündung der Bandscheibe sowie die Wiederherstellung der biomechanischen Funktion der gesamten Wirbelsäule eine entscheidende Rolle. Trotz der heute zur Verfügung stehenden diagnostischen Möglichkeiten, stellt die adäquate Behandlung der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis immer noch eine Herausforderung dar. Ziel dieser kumulativen Arbeit war es, effektive und nachhaltige Behandlungskonzepte unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Pathomorphologien der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis zu evaluieren und ggf. zu etablieren. Ein besonderes Augenmerk lag hierbei auf einer der Pathologie angemessenen operativen Vorgehensweise sowie dem Nachweis der Effektivität alternativer Materialien zur Wiederherstellung der Segmentstabilität.

Die mechanische (Über-)Beanspruchung sowie physiologische Alterungsprozesse der Bandscheibe gehen mit Veränderungen der extrazellulären Matrix (EZM) einher, die zur Gewebedegeneration mit allmählichem Funktionsverlust führen können. Geraten kritische Bestandteile der EZM aus dem Gleichgewicht, wird die Lastaufnahme und -Übertragung im entsprechenden Wirbelsäulensegment sowie deren lokale Immunkompetenz beeinträchtigt. Dies wiederum erhöht das Risiko eine sekundäre Fehlstellung oder gar bakterielle Entzündung im betroffenen Wirbelsäulensegment zu entwickeln. Der genaue Pathomechanismus dieser degenerativen Veränderungen ist insbesondere auf zellulärer Ebene bis heute nicht geklärt. Verschiedene Studien an tierischem Bandscheibengewebe konnten zeigen, dass die Apoptose gewebständiger Zellen einen entscheidenden Einfluss auf den Degenerationsprozess hat. Untersuchungen an humanem Bandscheibengewebe blieben jedoch aufgrund der sehr eingeschränkten Verfügbarkeit lange Zeit erfolglos. Ziel der ersten Studie in dieser Arbeit war es, die charakteristischen Signalwege der Apoptose von humanen

Bandscheibenzellen aus operativ entfernten traumatischen versus degenerativen Bandscheiben zu analysieren und hinsichtlich des Einflusses auf den Degenerationsprozess zu diskutieren.

Im Rahmen der primären Immunantwort auf einen traumatischen oder bakteriellen Stimulus kommt es zur zell- und gewebesvermittelten Produktion unterschiedlicher pro- und antiinflammatorischer Zytokine. Geraten diese körpereigenen Abwehrmechanismen aus dem Gleichgewicht, führen die Zytokin- (wie z.B. Tumornekrose-Faktor α (TNF α), Interleukine, Interferone) und Lipidmediator-getriggerten (wie z.B. Thromboxan, Prostaglandine, Leukotriene, plättchenagglutinierender Faktor (PAF)) extra- und intrazellulären Signalkaskaden zu schweren Zell- und Gewebeschäden und schlussendlich zu einer erheblichen Einschränkung der Organfunktion. Die schwerste Form einer solchen bakteriell-induzierten Immundysfunktion ist die Sepsis. In zahlreichen tierexperimentellen Studien wurde dabei der Apoptose gewebständiger Zellen eine wichtige immunregulatorische Rolle zugewiesen. Obwohl man bereits einige zelluläre Schlüsselmechanismen der Sepsis identifizieren konnte, blieben die meisten antiinflammatorischen oder zytokinantagonisierenden Therapieversuche erfolglos. In der zweiten Studie dieser Arbeit sollte daher, in einem gentherapeutischen Ansatz, die Apoptose (muriner) gewebständiger Zellen während einer experimentell induzierten Sepsis mittels adenoviralem Transfer des antiinflammatorischen humanem Interleukin (hIL)-10 untersucht werden. Ziel der zweiten Studie in dieser Arbeit war es, dabei nicht nur die lokale Überexpression von hIL-10 am Zielorgan (Thymus) nachzuweisen, sondern den therapeutischen Effekt in Abwesenheit der körpereigenen IL-10 Produktion gendefizienter Tiere (IL-10 null (-/-) Mäuse) hinsichtlich der Überlebensrate und systemischen Akutphasenreaktion (IL-6 Plasmaspiegel) bei Sepsis zu analysieren.

Der Einsatz metallischer Implantate im bakteriell besiedelten Gewebe gilt in der septischen Extremitätenchirurgie als kritisch, sodass nach einem radikalen Débridement und vor einer chirurgischen Rekonstruktion meist die Ausheilung des lokalen Infekts abgewartet wird. Bleiben jedoch große knöcherne Defekte an der Wirbelsäule unbehandelt, kann dies zu ausgeprägten sekundären Fehlstellungen mit neurologischer Beeinträchtigung führen. Damit stellt die chirurgische Behandlung der infizierten Wirbelsäule eine strategische Herausforderung dar. Die einzeitige Implantation metallischer Implantate zur Rekonstruktion und Stabilisierung der ventralen Säule wird allerdings bei der pyogenen Spondylodiszitis aufgrund des Risikos der bakteriellen Kolonisation weiterhin kontrovers diskutiert. Jedoch haben sich hierbei Titanimplantate aufgrund ihrer ausgezeichneten mechanischen Eigenschaften, einer guten Biokompatibilität und nicht zuletzt der Möglichkeit die polymere Nanostruktur ohne Funktionsverlust modifizieren zu können bereits vielfach bewährt [67-69]. Trotzdem fehlen insbesondere in der Behandlung großer knöcherner Defekte prospektive Langzeitstudien mit größerer Fallzahl. Ziel der dritten Studie dieser Arbeit war es, den Einsatz expandierbarer Titan-Cages zur Rekonstruktion der vorderen Säule bei großen knöchernen Defekten in einer einzeitigen Vorgehensweise bei pyogener Spondylodiszitis zu evaluieren und die Ausheilungsergebnisse über 3 Jahre prospektiv zu analysieren.

Eine besondere Herausforderung in der Behandlung der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis stellt die bei einer monosegmentalen Pathologie gleichzeitig bestehende multisegmentale epidurale Abszedierung dar. Zur sicheren Abszessdrainage am Spinalkanal werden dabei häufig multisegmentale Laminotomien oder gar Laminektomien kranial oder kaudal der infizierten Bandscheibe notwendig ("skip laminectomies"). Der dadurch erweiterte operative Zugang zu den dorsalen Strukturen

birgt das Risiko einer weiteren Destabilisierung und kann bei dem meist schwerstkranken Patientenklientel die Gesamtmorbidität nachteilig beeinflussen. Ziel der vierten Studie dieser Arbeit war es, ein im Rahmen der Spondylodese gleichermaßen effektives, jedoch gewebeschonendes, einzeitiges Vorgehen zur Drainage eines multisegmentalen epiduralen Abszesses über den monosegmentalen dorsalen Zugang zu etablieren und das klinische Outcome prospektiv zu analysieren.

Mit der soliden Haftung metallischer Implantate auf spongiösen Flächen, einer durch die Psoasmuskulatur gut durchbluteten Weichteildeckung im Zusammenspiel mit der hohen immunologischen Potenz des angrenzenden Peritoneums, hat sich der Einsatz von Titanimplantaten zur Rekonstruktion und Stabilisierung der ventralen Säule bei der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis in den letzten 20 Jahren durchsetzen können. Dennoch besteht insbesondere im dichtegeminderten Knochen weiterhin das Risiko der Sinterung mit sekundärem Korrekturverlust. Dies wird zum großen Teil dem unterschiedlichen Elastizitätsmodul der junctionalen Zone zwischen angrenzendem Knochen und Titanimplantat zugeschrieben. Mit den biomechanisch und hinsichtlich des Elastizitätsmoduls dem humanen Knochen äquivalenten Eigenschaften von Poly-Ether-Ether-Keton (PEEK) konnten bereits in der Korrektur und Stabilisierung degenerativer Wirbelsäulenpathologien gute Erfahrungen gesammelt werden. Der Einsatz von PEEK zur operativen Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis und damit Implantation im bakteriell besiedelten Bandscheibenraum galt jedoch bislang als ungeeignet. Dennoch konnten an einer kleinen Zahl von Patienten mit zervikaler Spondylodiszitis gute Ergebnisse mit knöcherner Ausheilung erzielt werden [70, 71]. Ziel der fünften Studie dieser Arbeit war es, den Einsatz von PEEK-Cages in der operativen Therapie der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis an einer selektiven Patientenkohorte prospektiv zu evaluieren.

2. Originalarbeiten

2.1 Apoptosis of human intervertebral discs after trauma compares to degenerated discs involving both receptor-mediated and mitochondrial-dependent pathways

Tschöke S.K., Hellmuth M., Hostmann A., Robinson Y., Ertel W., Oberholzer A., Heyde C.-E.

Die zelluläre Apoptose spielt in der Regeneration und Reparatur des menschlichen Gewebes eine zentrale Rolle. Sie wird grundsätzlich über Rezeptor- und/oder Mitochondrial-vermittelte Signalwege gesteuert und ist daher sowohl extrazellulären, wie auch intrazellulären immunregulatorischen Milieuveränderungen ausgesetzt. Durch Gewebeschäden oder äußere mechanische Reize werden inflammatorische Prozesse aktiviert, die eine komplexe Kaskade an Veränderungen der gewebeeigenen vaskulären Architektur und der Rekrutierung immunkompetenter Zellen (Makrophagen, Lymphozyten, Dendritische Zellen, etc.) nach sich zieht. Die avaskuläre Bandscheibe des Erwachsenen stellt jedoch hinsichtlich des zellulären Immunabwehrprozesses auf exogene und endogene Stimuli eine Ausnahme dar. Entscheidend für die Aufrechterhaltung der Vitalität und Funktion der Bandscheibe ist die Homöostase des Anulus- und Nukleus-Gewebes, welche im Wesentlichen durch die Zusammensetzung der extrazellulären Matrix (EZM) mit seinen diversen Kollagenen, Proteoglykanen (vor allem Aggrecan) und der verschiedenen Matrixproteine (Perlektin, Fibronectin, Elastin, "cartilage oligomeric matrix protein" (COMP), etc.) bestimmt wird [72]. Einen nicht unwesentlichen Einfluss auf den Erhalt der Homöostase der Bandscheibe nehmen dabei die notochordalen Zellen [73]. Während diese bei Geburt die nahezu ausschließlich

vorhandene Zellart darstellen, werden sie im Laufe der 2. Lebensdekade insbesondere im Nucleus pulposus durch fibrocartilaginöse Zellen ersetzt [74]. So kommt es im Rahmen des natürlichen Alterungsprozesses sowie nach verschiedenen mechanischen Stimuli zu katabolen Veränderungen in der EZM, die von einer Vielzahl proinflammatorischer Prozesse der gewebständigen Zellen begleitet werden. Diese wiederum begünstigen die Entstehung von Mikrofissuren im Bandscheibengewebe mit sekundärer Gefäßeinsprossung [75] sowie eine vermehrte Aktivierung Peptid-reaktiver (Schmerz leitenden) Nervenfasern [76]. In der Folge kommt es zu einer erheblichen Beeinträchtigung der biomechanischen Funktion mit konsekutivem Stabilitätsverlust sowie einer deutlichen Einschränkung der immunphysiologischen Kompetenz der Bandscheibe.

Um den Einfluss der zellulären Apoptose auf den Degenerationsprozess der Bandscheibe zu untersuchen, wurden in der nachfolgenden Studie humane Bandscheibenzellen aus traumatischen und degenerativen Bandscheiben isoliert. Mit der Analyse der entsprechenden Signalwege konnten wir die Apoptose nicht nur faktisch nachweisen, sondern auch als mögliche Ursache einer beschleunigten Degeneration nach stattgehabtem Trauma identifizieren.

Apoptosis of Human Intervertebral Discs after Trauma Compares to Degenerated Discs Involving Both Receptor-Mediated and Mitochondrial-Dependent Pathways

Sven K. Tschoeke,¹ Markus Hellmuth,¹ Arwed Hostmann,¹ Yohan Robinson,¹ Wolfgang Ertel,¹ Andreas Oberholzer,² Christoph-E. Heyde¹

¹Department of Trauma and Reconstructive Surgery, Charité–University Hospitals Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, Berlin, Germany, ²Department of Orthopaedic Surgery, Klinik Pyramide am See, Zurich, Switzerland

Received 6 October 2007; accepted 15 November 2007

Published online 26 February 2008 in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/jor.20601

ABSTRACT: Post-traumatic disc degeneration with consecutive loss of reduction and kyphosis remains a debatable issue within both the operative and nonoperative treatment regimen of thoracolumbar spine fractures. Intervertebral disc (IVD) cell apoptosis has been suggested to play a vital role in promoting the degeneration process. To evaluate and compare apoptosis-regulating signaling mechanisms, IVDs were obtained from patients with thoracolumbar spine fractures ($n = 21$), patients suffering from symptomatic IVD degeneration ($n = 6$), and from patients undergoing surgical resection of a primary vertebral tumor ($n = 3$ used as control samples). All tissues were prospectively analyzed in regards to caspase-3/7, -8, and -9 activity, apoptosis-receptor expression levels, and gene expression of the mitochondria-bound apoptosis-regulating proteins Bax and Bcl-2. Morphologic changes characteristic for apoptotic cell death were confirmed by H&E staining. Statistical significance was designated at $p < 0.05$ using the Student's *t*-test. Both traumatic and degenerative IVD demonstrated a significant increase of caspase-3/7 activity with evident apoptosis. Although caspase-3/7 activation was significantly greater in degenerated discs, both showed equally significant activation of the initiator caspases 8 and 9. Traumatic IVD alone demonstrated a significant increase of the Fas receptor (FasR), whereas the TNF receptor I (TNFR I) was equally up-regulated in both morbid IVD groups. Only traumatic IVD showed distinct changes in up-regulated TNF expression, in addition to significantly down-regulated antiapoptotic Bcl-2 protein. Our results suggest that post-traumatic disc changes may be promoted and amplified by both the intrinsic mitochondria-mediated and extrinsic receptor-mediated apoptosis signaling pathways, which could be, in part, one possible explanation for developing subsequent disc degeneration. © 2008 Orthopaedic Research Society. Published by Wiley Periodicals, Inc. *J Orthop Res*

Keywords: intervertebral disc; apoptosis; trauma; caspase; degeneration

The appropriate treatment of traumatic thoracolumbar spine fractures remains an ongoing debate. Numerous studies comparing either surgical versus nonoperative treatment strategies or the extent of operative interventions (posterior vs. combined anterior-posterior fixation) have demonstrated controversial results with regard to clinical and functional outcome.^{1–5} In the discussion of post-traumatic loss of reduction and chronic pain, viability of the residual intervertebral disc (IVD) has been postulated an essential pathomechanical component aside of fracture-associated vertebral deformities.⁶ Experimental studies have furthermore demonstrated that abnormal biomechanical loading of the intervertebral segments induces post-traumatic IVD degeneration.⁷ As a consequence, the apparent tissue remodeling in degenerated discs coincides with significant cell matrix changes. Characterized by the decrease of collagen content, alteration of collagen distribution, as well as an increase of collagen cross-links and a decrease of proteoglycan levels, degenerative cell matrix changes may critically alter the biomechanical properties of the spinal column. In this context, IVD cells play an important role in maintaining disc integrity by producing proteoglycans, type II collagen, and other essential factors involved in the maintenance and repair of the extracellular matrix (ECM), including metalloproteinases, prostaglandins, and nitric oxide.⁸ Previous studies with degenerative IVD were able to

demonstrate that the collapse or insufficient rearrangement of a functional ECM equilibrium was strongly associated with apoptosis of IVD cells and its characteristic signaling switch-points.^{9,10} In all mammalian tissues, apoptosis plays an important role in the normal development as well as in tissue and cellular turnover. Apoptosis proceeds, in part, via auto-activation of cytosolic and/or mitochondrial caspases (cystein-containing aspartate-specific proteases), which cleave diverse proteins subsequently resulting in cell auto-destruction. The activation of caspase-3/7 is commonly mediated via the extrinsic pathway by binding to members of the tumor necrosis factor (TNF)-receptor superfamily (e.g., Fas receptor, TNF receptor I). Alternatively, the so-called intrinsic mitochondrial pathway, is, in part, influenced by members of the Bcl-family bound to the mitochondrial membrane, including Bax and Bcl-2, thereby acting as either pro- (Bax) or anti-apoptotic (Bcl-2) regulatory proteins. Previous studies have demonstrated that inhibition of Bcl-2 increases mitochondrial permeability, thus leading to the emission of intramitochondrial proteins into the cytosol (e.g., cytochrome c, endonuclease G [EndoG]), subsequently activating downstream apoptosis-inducing signaling events. Selected studies from scoliotic and herniated discs have suggested that the activation of the Fas/FasL system may play a pivotal role in the progression of IVD degeneration.^{11,12} Recently, we were able to demonstrate increased caspase-dependent apoptosis in IVD integrated in thoracolumbar fractures.¹³ The following study was conducted to investigate whether apoptosis in traumatic IVD differs from nontraumatic degenerated

Correspondence to: Christoph-E. Heyde (T: +49-30-8445-2372; E-mail: christoph.heyde@charite.de)

© 2008 Orthopaedic Research Society. Published by Wiley Periodicals, Inc.

discs by magnitude and distinct cell-death promoting signaling mechanisms.

MATERIALS AND METHODS

Human IVD Tissue

Fresh trauma IVD specimens were obtained from 21 patients (22 IVD specimens) (mean age 43.2 ± 11.6 years) undergoing open reduction and internal fixation within 4.5 ± 1.3 days after thoracolumbar spine injury. Degenerative IVDs were obtained from six patients (eight IVD specimens) undergoing spinal surgery due to chronic back pain (mean age 57.8 ± 11.4 years). The grade of IVD degeneration was further assessed by T2-weighted MRI signal intensity and graded according to the classification described by Pfirrmann and colleagues¹⁴ (grade I [no degeneration] through grade V [significant degeneration]). Healthy IVDs from three patients (mean age 46.0 ± 1.7 years) were obtained in similar fashion, due to necessity of resecting the adjacent vertebra, and were used as control specimens (Table 1). Tumor infiltration of the respective control IVD specimens was excluded by MRI and histopathology prior to study enrollment. Human disc tissues were dissected into equal portions after surgical resection and immediately stored in liquid nitrogen or RNA Later (Qiagen, Hilden, Germany)

and in formalin for appropriate histological staining. All specimens were collected under informed consent according to our institutional guidelines, and approved by the institutional ethics committee of the Charité–University Hospitals Berlin (#226-21).

Haematoxylin (H) and Eosin (E) Staining

Standardized H and HE staining were applied for morphological evaluation of IVD tissue in paraffin embedded samples. All samples were stored in formalin and embedded without decalcification in paraffin after harvesting. Slides were deparaffinized prior to further preparation and then incubated twice in Xylol for 10 min. After conveying all samples to the aqueous condition, probes were stained with H and blue-stained by increasing pH followed by rinsing in water. Cytoplasm was stained with E accordingly and all samples were subsequently dehydrated for final analyses.

DNA Nick End Labeling of Tissue Sections

Tissues stored in liquid nitrogen were cut into cryo-sections of approximately $6 \mu\text{m}$ thickness and transferred onto Super-Frosted-Slides (Menzel-Gläser, Braunschweig, Germany).

Table 1. Clinical Demographics

	Age	Sex	Diagnosis	Vertebra	Fracture Type [†]	IVD Segment	MRI Grading [‡]
Control	47	Female	Hemangioma L3	L 3	/	L 2/3	
	44	Male	Degeneration L4/5*	L 4	/	L 3/4	
	47	Male	Sacral chordoma	S 1	/	L 5/S 1	
Trauma	27	Male	Fracture	TH 5	A 3.1	TH 4/5	
	21	Male	Fracture	TH 6	C 1	TH 4/5	
	54	Female	Fracture	TH 5	B 1.1	TH 5/6	
	39	Male	Fracture	TH 8	B 1.2	TH 7/8	
	28	Male	Fracture	TH 10	A 3.1	TH 9/10	
	39	Male	Fracture	TH 12	A 3.1	TH 11/12	
	31	Male	Fracture	L 1	A 3.1	TH 12/L 1	
	43	Male	Fracture	L 2	B 2.2	TH 12/L 1	
	28	Male	Fracture	L 1	A 3.1	TH 12/L 1	
	59	Male	Fracture	L 1	A 3.1	TH 12/L 1	
	48	Female	Fracture	TH 12	B 1.1	TH 12/L 1	
	44	Female	Fracture	L 1	A 3.1	TH 12/L 1	
	59	Female	Fracture	L 1	A 3.2	TH 12/L 1	
	26	Female	Fracture	L 1	A 3.2	L 1/2	
	47	Male	Fracture	L 3	A 3.3	L 2/3	
Degenerative			Disc disruption	TH 12/L 1	B 1.1	TH 12/L 1	
	64	Male	Fracture	L 3	A 3.2	L 2/3	
	68	Male	Spinal stenosis + osteochondrosis		/	L 3/4	V
	67	Female	Spinal stenosis + instability		/	L 2/3	IV
						L 3/4	III
	57	Female	Post-traumatic kyphosis + degeneration	L 1	/	TH 12/L 1	III
						L 1/2	III
	69	Female	Spinal stenosis +olisthesis		/	L 4/5	IV
41	Female	Postnucleotomy syndrome		/	L 5/S 1	IV	
45	Female	Postnucleotomy syndrome		/	L 5/S 1	IV	

*Adjacent proximal disc resected after intraoperative fracture of the 4th lumbar vertebra within the attempt of disc prosthesis implantation in the L 4/5 segment. [†]Fractures were classified according to the classification described by Magerl et al.³² [‡]The grade of IVD degeneration was further assessed by T2-weighted MRI signal intensity and graded according to the classification described by Pfirrmann and colleagues¹⁴ (grade I [no degeneration] through grade V [significant degeneration]).

Terminal deoxynucleotidyl transferase-mediated deoxyuridine triphosphate-fluorescein nick end labeling (TUNEL) was used to detect fragmented DNA known to be associated with apoptotic cell death. End labeling was performed using the DeadEnd Fluorometric TUNEL System (Promega, Mannheim, Germany). Counterstaining was performed using Vectashield with DAPI (Alexis, Grünberg, Germany). All stained sections were viewed by epifluorescence microscopy with an Axioskope 40 (Zeiss, Oberkochen, Germany). In general, all assays were performed according to the manufacturer's instructions with minor modifications to optimize staining. Positive controls represented DNase I treated tissue specimens. Negative controls included tissue specimens that had not been treated with the terminal transferase.

RNA Isolation and Real Time RT-PCR Analysis

Disc specimens, stored in RNALater at -70°C , were homogenized in Quiazol (Qiagen, Hilden, Germany), and total RNA isolated according to the instruction manual of the Lipid-Tissue-Kit (Qiagen). Quantity and quality of the RNA was evaluated with the RNA 6000 Nano Assay from Agilent Technologies (Waldbronn, Germany). Of the total RNA, 500 ng was denatured at 70°C for 10 min in the presence of oligo-primers (pd(T)12-18) (Amersham, Germany) and reverse transcribed into complementary DNA (cDNA) using a 20 μL volume of MMLV-RT (Invitrogen, Germany) complemented with FSB-Buffer (Invitrogen), 0.5 mmol/L deoxyribonucleotide triphosphates (dNTPs), 10 mmol/L dithiothreitol (DTT), and RNasin (Promega) at 25°C for 10 min, followed by 42°C for 50 min. Then, 1 μL aliquots of the resulting cDNA were amplified by RT-PCR in a 25 μL reaction mixture containing the Quantitect Probe RT-PCR Kit (Qiagen) using the TAMRA-labeled method. Validated assays of primer pairs for *TNFR I*, *TNF*, *FasR*, *FasL*, *Bax*, and *Bcl-2* detection were purchased from Quantitect Primers (Qiagen) and applied according to the manufacturer's instructions. The primer pair of β -actin housekeeping gene was used as reference control (Quantitect Primers; Qiagen) and all data normalized to β -actin gene expression, respectively. The assay was performed in an Opticon I - Real-Time-Cycler from MJ-Research (BioRad, Munich, Germany). The conditions for amplification were as follows: 5 min at 94°C , 45 cycles of 30 s at 94°C , 30 s at 56°C , and 30 s at 72°C (as recommended in the manufacturer's protocol). Results were evaluated as described earlier (Real-Time TaqMan PCR Technology 1996; Applied Biosystems GmbH, Weiterstadt, Germany).

Caspase-3/7, -8, and -9 Activity Assay

Apoptotic cell death executioner caspase-3/7 activity, as well as the two classical proximate apoptosis initiator caspases-8 and -9, were determined in tissue homogenates from IVDs. Tissue specimens were homogenized in 25 mM HEPES (pH 7.5), 0.1% NP-40, 5 mM MgCl_2 , 2 mM DTT, 1.3 mM EDTA, 1 mM EGTA, and CompleteMini (Roche, Penzberg, Germany). The homogenates were centrifuged at $50,000 \times g$, and all supernatants removed for caspase-3/7, -8, or -9 activity analyses, respectively. Equal volumes of 100 μL containing 30 μg protein were applied to the Apo-ONE Homogenous caspase-3/7 assay or the Caspase Glow (caspase-8, -9) assay (Promega). All preparations were applied according to the manufacturer's instructions. The intensity of the emitted fluorescence was determined after 16 h incubation with a GeniusSpectra Fluorplus fluorescence spectrometer (Tecan Instruments, Crailsheim, Germany), at an excitation wavelength of 485 nm, and an emission wavelength of 535 nm.

Protein Isolation and Western Blot Analyses of Bax and Bcl-2

Protein lysates from respective IVD tissue were thawed on ice. Equal amounts of protein (50 μg) were boiled and denatured in sample buffer at 95°C for 5 min and then separated by 12% Tris-glycine SDS-PAGE. After electrophoresis, proteins were transferred to a nitrocellulose membrane by semidry blotting and equal protein loading examined by Ponceau S staining. Hereafter, the membrane was blocked and incubated overnight at 4°C with primary anti-Bax or anti-Bcl-2 antibodies (Santa Cruz Biotechnology, Heidelberg, Germany), diluted to a concentration of 1:300 in 3–5% dry milk. Finally, membranes were washed and incubated with the secondary antibodies antirabbit or antimouse IgG horse-radish peroxidase-conjugated antibody (1:2,500) (DakoCytomation, Hamburg, Germany) for 1 h at room temperature. After washing, detection was performed by nonradioactive chemiluminescence using RotiLumin (Roth, Karlsruhe, Germany) and a LAS 3000 Image Reader (Fujifilm). Antibodies against the cytosolic marker β -actin (Sigma-Aldrich, Munich, Germany) were used to re-examine equal sample loading and detection of contamination. Between detection and incubation with the subsequent antibody, Western blot membranes were stripped with 62.5 mmol TRIS buffer, enriched with 2% SDS and 100 mmol β -mercaptoethanol, and incubated at 65°C for 1 h.

Data Presentation and Statistical Analysis

Each sample analysis was performed in triplicate. All figure data are presented and charted as the mean value of these triplicate analyses and the standard error of the mean (data \pm SEM). Intraindividual value deviations or replicates were within the range of tolerance and did not exceed a 10% ratio. Real-time RT-PCR data show relative expression levels (REL) as normalized to β -actin housekeeping gene expression. Statistical significance for all comparison analysis was assumed at $p < 0.05$ using the Student's *t*-test.

RESULTS

Spinal Trauma Induces Apoptosis in Thoracolumbar IVDs

Because IVD cell matrix degeneration predominantly occurs in cells producing collagen type II, all specimens were verified to be collagen type II positive by immunohistological staining analyses prior to further analytical processing (data not shown). However, the region of IVD cell origin (nucleus pulposus vs. annulus fibrosus) was not further specified due to the induced gross morphological damage, particularly in traumatic IVD. To assess the overall rate of apoptosis in respective IVD cells a fluorometric TUNEL staining analysis was performed in trauma, degenerative, and control IVD tissue. In comparison to control samples, traumatic thoracolumbar IVD, and to a lesser extent degenerative IVD, showed an explicit increase of TUNEL-positive cells, indicating evident apoptosis (Fig. 1, left panels). Furthermore, this observation was confirmed by H&E staining, demonstrating obvious morphological changes of typical IVD cells with characteristic signs of apoptosis in both traumatic and degenerative IVDs (e.g., lack of positive nuclei staining and eosinophilia) compared to negative control specimens (Fig. 1, right panels).

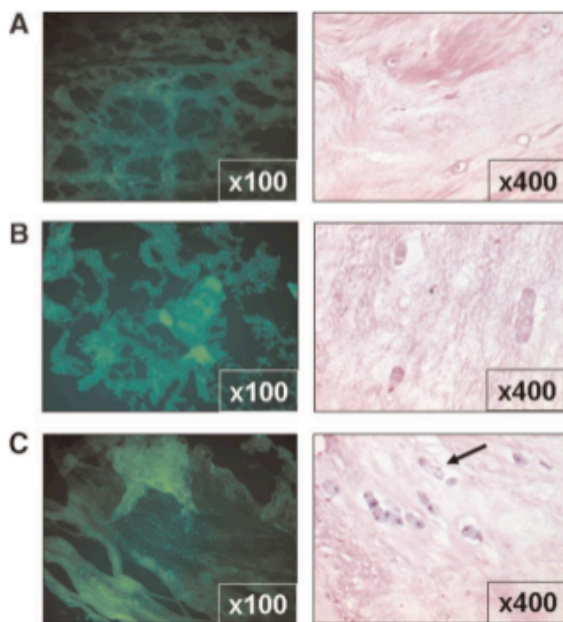


Figure 1. TUNEL and histological staining (H&E) of representative IVD tissue marks apoptotic cells. Images displayed at 100X (TUNEL: left panel) and 400X magnification (H&E: right panel). (A) Control IVD sample without TUNEL positive or morphological evidence of apoptotic IVD cells. (B) Trauma IVD showing TUNEL-positive cells and characteristic apoptotic cells without staining of the nuclei. (C) Degenerative IVD tissue demonstrating TUNEL-positive cells and isolated apoptotic cells (arrow) without staining of the nuclei.

IVD Cell Apoptosis Correlates with Increased Activity of Caspase-3/7, -8, and -9

Caspase activity is presented as relative light units (RLU). In regard to the apoptosis executioner caspase-3/7, both trauma (RLU: $3,119.9 \pm 404.9$) and degenerative IVD tissue samples (RLU: $5,840.0 \pm 854.1$) demonstrated significantly elevated levels of caspase-3/7 activity when compared to control samples (Fig. 2A) (control caspase-3/7 [RLU]: 560.9 ± 91.6 ; trauma and degenerative vs. control, $p < 0.01$; trauma vs. degenerative, $p < 0.01$). Further upstream evaluation of the two classical initiator proteases, namely caspase-8 (extrinsic receptor-mediated apoptosis pathway) and caspase-9 (intrinsic mitochondria-mediated apoptosis pathway) revealed the apparent increase of both extrinsic caspases in respective fractured thoracolumbar segments (trauma caspase-8 [RLU]: 460.7 ± 53.8 ; trauma caspase-9 [RLU]: $1,726.6 \pm 220.9$) and degenerative IVD tissue (degenerative caspase-8 [RLU]: 327.0 ± 53.0 ; degenerative caspase-9 [RLU]: $1,204.0 \pm 187.4$). In comparison with nontraumatic control IVD (control caspase-8 [RLU]: 40.0 ± 11.5 ; control caspase-9 [RLU]: 164.0 ± 75.7), both morbid IVD samples demonstrated significantly increased activity of caspase-8 (Fig. 2B) and caspase-9 (trauma and degenerative vs. control, $p < 0.05$) (Fig. 2C), but only trauma values marked a difference in caspase-9 activity in the comparison with degenerative and control samples (caspase-8: trauma vs. degenerative,

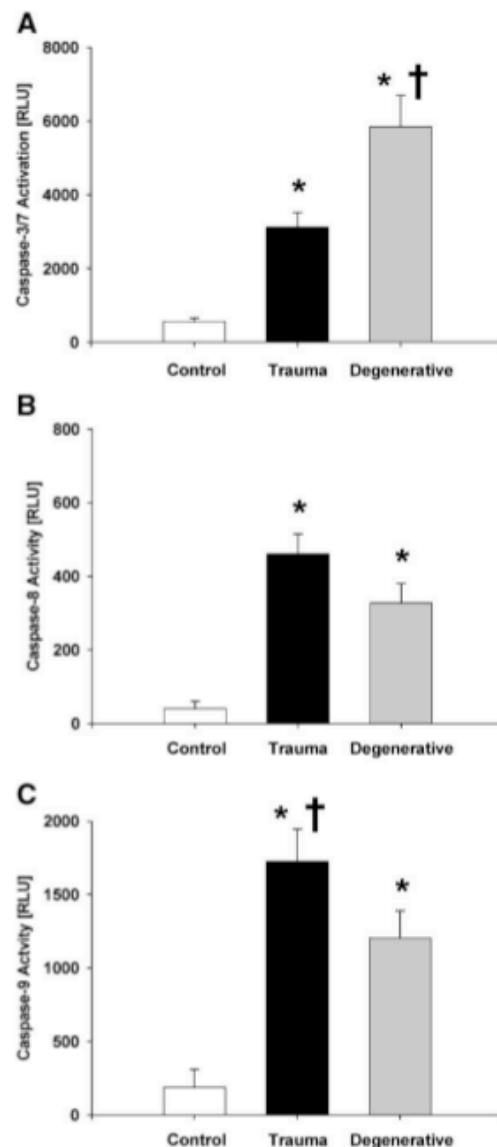


Figure 2. Increased caspase activity in trauma and degenerative IVD cells. (A) Increased caspase-3/7 activity in both trauma and degenerative IVD cells. * $p < 0.001$ as determined by Student's *t*-test (trauma and degenerative vs. control); † $p < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (trauma vs. degenerative). (B) Caspase-8 activity. * $p < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (trauma and degenerative vs. control). (C) Caspase-9 activity. * $p < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (trauma and degenerative vs. control); † $p < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (trauma vs. degenerative).

$p = 0.28$; caspase-9: trauma vs. degenerative, $p < 0.05$) (Fig. 2C).

Trauma-Induced IVD Apoptosis Is Mediated via FasR Signaling

To further evaluate the receptor-mediated pathway, we sought to analyze the mRNA expression of its upstream cell death receptor FasR, the adapting protein Fas associated via death domain (FADD), and the corresponding

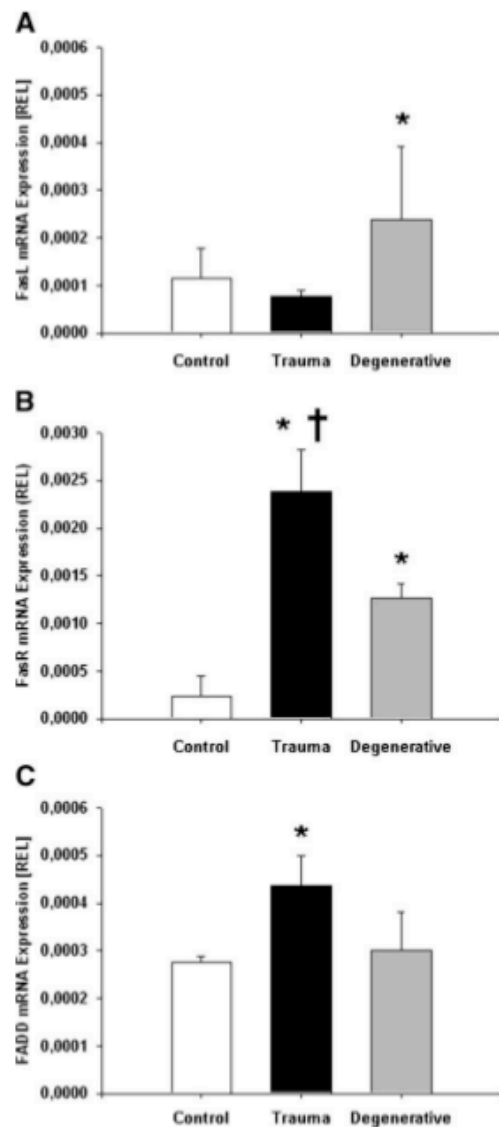


Figure 3. mRNA expression levels of the Fas ligand (FasL), Fas receptor (FasR), and Fas associated death domain protein (FADD) in IVD cells. (A) FasL mRNA expression. * $p < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (degenerative vs. trauma). (B) FasR mRNA expression. * $p < 0.001$ as determined by Student's *t*-test (trauma and degenerative vs. control IVD cells). † $p < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (trauma vs. degenerative IVD cells). (C) FADD mRNA expression. * $p < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (trauma vs. control).

ligand FasL (Fig. 3). Among the three comparative groups only degenerative disc tissue demonstrated significantly elevated values of FasL mRNA expression when compared to trauma samples ($p < 0.05$), but not controls (Fig. 3A). Analyses of both trauma and degenerative IVD, however, revealed significantly increased mRNA expression values of FasR when compared to nontraumatic control specimens ($p < 0.05$) (Fig. 3B). Although both trauma and degenerative IVDs demonstrated marked up-regulation of the Fas receptor

(FasR), only trauma IVD marked a distinct up-regulation of the associated protein FADD, thus complementing the Fas-mediated signaling sequence (Fig. 3C).

Trauma-Induced Apoptosis Is Associated with Increased TNF α mRNA Expression

Along the lines of receptor-mediated signaling of apoptosis, analysis of the alternative death receptor TNFR I revealed a modest up-regulation of mRNA expression when compared to control IVD samples (Fig. 4A). However, mRNA expression of TNF α was significantly up-regulated in traumatic IVD (Fig. 4B), indicative for a trauma-associated proinflammatory tissue response (trauma vs. degenerative and control, $p < 0.05$).

Antiapoptotic Bcl-2 Protein Is Distinctively Down-Regulated in Traumatic Thoracolumbar IVDs

Based on our observation of increased apoptosis and the activation of caspase-9 in both traumatic and degenerative IVD cells, we evaluated the gene expression of two key apoptosis-regulating proteins known to stabilize the mitochondria within the intrinsic apoptosis pathway such as the proapoptotic Bax and antiapoptotic Bcl-2 (Fig. 5). Interestingly, gene expression of the proapoptotic Bax in either trauma or degenerative samples did not differ from healthy control samples (Fig. 5A, left panel). In contrast, only traumatic thoracolumbar IVD cells demonstrated a significant decrease in gene expression of the antiapoptotic Bcl-2 when compared to degenerative IVD and respective control specimens (trauma vs. degenerative and control, $p < 0.05$) (Fig. 5A, right panel). This was additionally confirmed by

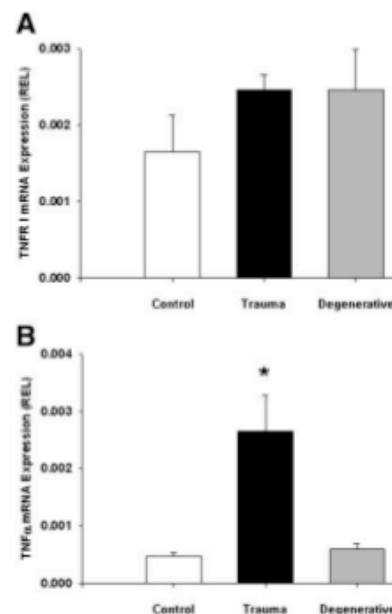


Figure 4. mRNA expression levels of the TNF receptor I (TNFR I) and TNF α . (A) TNFR I mRNA expression. (B) TNF α mRNA expression. * $p < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (trauma vs. degenerative and control).

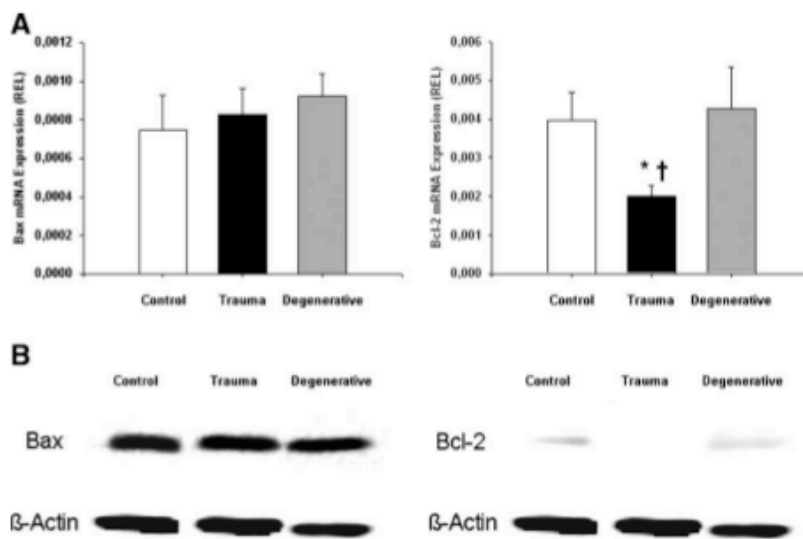


Figure 5. mRNA expression and Western blot detection of the pro-apoptotic Bax and antiapoptotic Bcl-2 proteins. (A) Expression of Bax mRNA (left panel). Bcl-2 mRNA expression (right panel). * $p < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (trauma vs. control). † $p < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (trauma vs. degenerative). (B) Representative Western blot analyses showing the Bax (left panel) and Bcl-2 protein levels (right panel). Beta-actin was analyzed as house-keeping gene.

Western blot analyses, thereby demonstrating analogous characteristics with obviously decreased Bcl-2 in trauma samples on the comparative protein level (Fig. 5B, left panel, Bax; right panel, Bcl-2).

DISCUSSION

IVD tissue degeneration and its coherent changes within the molecular matrix mark an important pathophysiological finding in the development of various spinal deformities and consecutive functional loss. However, most studies have demonstrated this process to be rather coherent with chronic and prolonged abnormal mechanical loading.^{12,15} Ex vivo studies with load-challenged murine IVD chondrocytes and fibrocytes were able to demonstrate a strong correlation of the load amplitude and impact duration with the degree of apoptosis-induced disc cell degeneration.^{16–18} In a recent study by our group, we reported increased apoptosis in thoracolumbar IVD cells from fractured spinal segments.¹³ The importance of apoptosis in diverse diseases associated with disc degeneration has been extensively reviewed.^{17,19,20} Moreover, selected in vitro studies have impressively demonstrated the antiapoptotic effect of insulin-like growth factor-1 (IGF-1), platelet-derived growth factor (PDGF),¹⁰ and caspase-inhibitors²¹ with a positive effect on the mitochondrial membrane potential and cytochrome c release of annulus fibrosus cells. Thus, our previous data supported the contention that acute and severe mechanical stress augments changes in IVD to possibly promote degenerative changes in either conservatively treated patients or patients after implant removal of an exclusively posterior stabilized fracture segment. Although IVD degeneration is a common finding in the aging spine, we now demonstrate that the apparent apoptosis in traumatic IVD tissue is comparable to that seen in respective nontrauma degenerative IVD, but also indicates marked changes

in the induced apoptotic signaling mechanism. More particular, because studies investigating the regulation of cartilage matrix genes in chondrocytes suggested an important coordinating role of Bcl-2 in the regulation of collagen type II,²² it was interesting to record a significant and indicative decrease of Bcl-2 expression in trauma IVD when compared to degenerative IVD and control samples. Furthermore, caspase-9 activity was consecutively and significantly increased in respective trauma IVD specimens when compared to both degenerative IVD and control specimens. Thus, in agreement with previous experimental findings from Rannou and colleagues,⁸ this is to our knowledge the first report demonstrating the specific association of the mitochondria-mediated apoptotic pathway with trauma-induced disc degeneration in humans. Furthermore, our data endorse the supposition that apoptosis in traumatic IVD cells may be augmented via the extrinsic TNF α and TNFR I mediated pathway by activating the initiator caspase-8, and subsequently caspase-3/7 (Fig. 2A,B). In this context, Séguin and colleagues²³ reported that TNF α , even at low physiologically present concentrations, increases gene expression of matrix metalloproteinases (MMPs) and ADAM-TS (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs) known to deplete tissue proteoglycans in the early stages of IVD degeneration. In contrast, studies from scoliotic and herniated discs suggest the activation of the Fas/FasL system to play a pivotal role in the progression of apoptosis-associated IVD degeneration.^{11,12} In the comparative analyses of trauma IVD versus degenerative IVD our results complement data from scoliotic and herniated discs^{24,25} by demonstrating distinctively up-regulated mRNA expressions of the FasR and downstream regulatory FADD in IVD from trauma patients. Experimental findings from gene expression profiling by Sobajima and colleagues²⁶ and analyses of matrix degradation by Le Maitre and colleagues²⁷ verified

dramatic decreases of anabolic metabolites, including BMP-2, BMP-7, IGF-1, or TIMP-1 in the extracellular matrix, and the involvement of TNF in the regulation of catabolic processes, to be, in part, attributed to the debilitated reparative capabilities of the intervertebral disc in response to injury. However, one must be cautious in simplifying the strict downstream signaling mechanism in regard to an either receptor- or mitochondria-mediated apoptotic pathway. In the analyses of human herniated discs, Park and colleagues¹¹ were able to highlight a critical cross-link between the two common apoptotic mechanisms by demonstrating Fas-mediated disc cell apoptosis via activation of BID (BH3 interacting domain death agonist), subsequently antagonizing the mitochondria membrane stabilizing Bcl-2, and thus following an evident mitochondria-mediated signaling sequence. In consideration of the novel data reported here and experimental findings by other groups, these regulatory changes argue strongly in favor of an active trauma-induced IVD cell response towards associated IVD tissue degeneration. The collective data support the common notion that both proinflammatory mediators and the mechanically induced signaling events have an important impact on IVD cell matrix changes, including the potential to promote post-traumatic disc cell apoptosis and consecutive disc degeneration.^{20,28} In trauma, this appears to strongly involve the intrinsic mitochondria-mediated signaling sequence. However, our data also suggest that the observed changes in IVD cells involve extrinsic signaling mechanisms as shown by TNF up-regulation and increased caspase-8 activity. Ongoing analyses shall further evaluate the importance of distinct IVD regions (annulus vs. nucleus) within the apoptotic process in both trauma-associated and degenerative IVD to establish possible relationships with the disc's regenerative matrix. In addition, further analysis is necessary to evaluate the importance of potential cross-links between the extrinsic and intrinsic apoptotic pathways.^{11,24,25} Recent attempts to augment the disc's anabolic reparative capabilities and prevent cell degrading events have reported promising results using both cell-based and gene therapeutic approaches.²⁹⁻³¹

ACKNOWLEDGMENTS

The authors declare that they have no competing interests. This study was supported, in part, by the grants OB 181/1-2 and TS 174/1-1 funded by the German Research Foundation (DFG). The authors would like to thank Mrs. M. Lemke and Mrs. S. Kuehn for their significant technical assistance in sample collection and data acquisition.

REFERENCES

1. Agus H, Kayali C, Arslantas M. 2005. Nonoperative treatment of burst-type thoracolumbar vertebra fractures: Clinical and radiological results of 29 patients. *Eur Spine J* 14:536-540.
2. Daniaux H, Seykora P, Genelin A, et al. 1991. Application of posterior plating and modifications in thoracolumbar spine injuries. Indication, techniques, and results. *Spine* 16:S125-133.
3. Feil J, Worsdorfer O. 1992. Ventral stabilization in the area of the thoracic and lumbar spine. *Chirurg* 63:856-865.
4. Wang ST, Ma HL, Liu CL, et al. 2006. Is fusion necessary for surgically treated burst fractures of the thoracolumbar and lumbar spine?: A prospective, randomized study. *Spine* 31:2646-2652 discussion 2653.
5. Zdeblick TA, Warden KE, Zou D, et al. 1993. Anterior spinal fixators. A biomechanical in vitro study. *Spine* 18:513-517.
6. Heyde CE, Ertel W, Kayser R. 2005. Management of spine injuries in polytraumatized patients. *Orthopade* 34:889-905.
7. Adams MA, Freeman BJ, Morrison HP, et al. 2000. Mechanical initiation of intervertebral disc degeneration. *Spine* 25:1625-1636.
8. Rannou F, Lee TS, Zhou RH, et al. 2004. Intervertebral disc degeneration: The role of the mitochondrial pathway in annulus fibrosus cell apoptosis induced by overload. *Am J Pathol* 164:915-924.
9. Walsh AJ, Lotz JC. 2004. Biological response of the intervertebral disc to dynamic loading. *J Biomech* 37:329-337.
10. Gruber HE, Norton HJ, Hanley EN Jr. 2000. Anti-apoptotic effects of igf-1 and pdgf on human intervertebral disc cells in vitro. *Spine* 25:2153-2157.
11. Park JB, Lee JK, Park SJ, et al. 2005. Mitochondrial involvement in fas-mediated apoptosis of human lumbar disc cells. *J Bone Joint Surg Am* 87:1338-1342.
12. Chen B, Fellenberg J, Wang H, et al. 2005. Occurrence and regional distribution of apoptosis in scoliotic discs. *Spine* 30:519-524.
13. Heyde CE, Tschoeke SK, Hellmuth M, et al. 2006. Trauma induces apoptosis in human thoracolumbar intervertebral discs. *BMC Clin Pathol* 6:5.
14. Pfirrmann CW, Metzdorf A, Zanetti M, et al. 2001. Magnetic resonance classification of lumbar intervertebral disc degeneration. *Spine* 26:1873-1878.
15. Kohyama K, Saura R, Doita M, et al. 2000. Intervertebral disc cell apoptosis by nitric oxide: Biological understanding of intervertebral disc degeneration. *Kobe J Med Sci* 46:283-295.
16. Ariga K, Miyamoto S, Nakase T, et al. 2001. The relationship between apoptosis of endplate chondrocytes and aging and degeneration of the intervertebral disc. *Spine* 26:2414-2420.
17. Ariga K, Yonenobu K, Nakase T, et al. 2003. Mechanical stress-induced apoptosis of endplate chondrocytes in organ-cultured mouse intervertebral discs: An ex vivo study. *Spine* 28:1528-1533.
18. Lotz JC, Chin JR. 2000. Intervertebral disc cell death is dependent on the magnitude and duration of spinal loading. *Spine* 25:1477-1483.
19. Anderson DG, Tannoury C. 2005. Molecular pathogenic factors in symptomatic disc degeneration. *Spine J* 5:260S-266S.
20. Zhao CQ, Jiang LS, Dai LY. 2006. Programmed cell death in intervertebral disc degeneration. *Apoptosis* 11:2079-2088.
21. Park JB, Park IC, Park SJ, et al. 2006. Anti-apoptotic effects of caspase inhibitors on rat intervertebral disc cells. *J Bone Joint Surg Am* 88:771-779.
22. Kinkel MD, Horton WE Jr. 2003. Coordinate down-regulation of cartilage matrix gene expression in bcl-2 deficient chondrocytes is associated with decreased sox9 expression and decreased mrna stability. *J Cell Biochem* 88:941-953.
23. Seguin CA, Pilliar RM, Roughley PJ, et al. 2005. Tumor necrosis factor-alpha modulates matrix production and catabolism in nucleus pulposus tissue. *Spine* 30:1940-1948.
24. Park JB, Chang H, Kim KW. 2001. Expression of fas ligand and apoptosis of disc cells in herniated lumbar disc tissue. *Spine* 26:618-621.

25. Park JB, Kim KW, Han CW, et al. 2001. Expression of fas receptor on disc cells in herniated lumbar disc tissue. *Spine* 26:142–146.
26. Sobajima S, Koppel JF, Kim JS, et al. 2005. A slowly progressive and reproducible animal model of intervertebral disc degeneration characterized by mri, x-ray, and histology. *Spine* 30:15–24.
27. Le Maitre CL, Pockert A, Buttle DJ, et al. 2007. Matrix synthesis and degradation in human intervertebral disc degeneration. *Biochem Soc Trans* 35:652–655.
28. Burke JG, Watson RW, McCormack D, et al. 2002. Intervertebral discs which cause low back pain secrete high levels of proinflammatory mediators. *J Bone Joint Surg Br* 84:196–201.
29. Anderson DG, Albert TJ, Fraser JK, et al. 2005. Cellular therapy for disc degeneration. *Spine* 30:S14–19.
30. Levicoff EA, Gilbertson LG, Kang JD. 2005. Gene therapy for disc repair. *Spine J* 5:287S–296S.
31. Le Visage C, Kim SW, Tateno K, et al. 2006. Interaction of human mesenchymal stem cells with disc cells: Changes in extracellular matrix biosynthesis. *Spine* 31:2036–2042.
32. Magerl F, Aebi M, Gertzbein SD, et al. 1994. A comprehensive classification of thoracic and lumbar injuries. *Eur Spine J* 3:184–201.

2.2 Endogenous IL-10 regulates sepsis-induced thymic apoptosis and improves survival in septic IL-10 null mice

Tschöke S.K., Oberholzer C., LaFace D., Hutchins B., Moldawer L.L., Oberholzer A.

Die Sepsis, als Vollbild der bakteriell induzierten Immundysregulation, zählt heute immer noch zu einer der bedrohlichsten Erkrankungen auf Intensivstationen weltweit. Neben der charakteristischen Bakteriämie beeinträchtigt auch die systemische Zirkulation pro- und antiinflammatorischer Zytokine das immunologische Verhalten einzelner Organsysteme und ihrer gewebständigen Zellen. Die im Rahmen der initial exzessiv proinflammatorischen Immunantwort ausgelöste Signalkaskade (u.a. mit erhöhter Plasmakonzentration an z.B. Interleukin (IL)-6, Prostaglandin E2, Stickstoffmonoxid (NO), etc.) führt sowohl bei den systemisch zirkulierenden Immunzellen sowie bei den verschiedenen gewebständigen Zellen zu signifikanten Funktionsstörungen und letztlich zu einer für das Organversagen charakteristischen, lebensbedrohlichen Immunparalyse [77, 78]. Dabei hat sich in zahlreichen tierexperimentellen Studien gezeigt, dass die proinflammatorisch induzierte Apoptose vorwiegend lymphozytärer Immunzellen eine entscheidende Rolle in der Sepsis-bedingten Mortalität zu spielen scheint. Dennoch blieben zahlreiche antiinflammatorische und zytokinantagonisierende Therapieversuche mit systemischer Applikation erfolglos.

Als einer der Schlüssel zum Schutz und Stabilisierung einer adäquaten Immunfunktion gilt das antiinflammatorische Interleukin (IL)-10. Im Gegensatz zum frei zirkulierenden (exogenen) Interleukin, konnte die zellgebundene, gewebständige (endogene) Überexpression von IL-10 antiapoptotische und damit sowohl zell-, als auch immunprotektive Funktionen aufweisen [79].

In unseren vorangegangenen tierexperimentellen Studien ließ sich dieser antiapoptotische Effekt durch die gesteigerte endogene Expression von IL-10 mittels adenoviralem Transfer in gewebständige Zellen mit einer deutlich verbesserten Überlebensrate bei Sepsis nachweisen [80, 81]. Um das therapeutische Potential der gewebständigen (endogenen) Expression von IL-10 auch in Abwesenheit der natürlichen Produktion zu untersuchen, wurden in der folgenden Studie IL-10 defiziente Tiere (IL-10 null Mäuse) einer experimentell induzierten Sepsis unterzogen. Dabei zeigte sich in den mit humanem IL-10 gentherapeutisch behandelten Tieren eine signifikant verbesserte Überlebensrate bei gleichzeitig verminderter Apoptose der gewebständigen Zellen. Zudem war ein deutlicher systemischer, antiinflammatorischer Effekt mit reduziertem IL-6 Plasmaspiegel zu beobachten.

Endogenous IL-10 Regulates Sepsis-induced Thymic Apoptosis and Improves Survival in Septic IL-10 Null Mice

S. K. Tschoeke*,†, C. Oberholzer*,†, D. LaFace‡, B. Hutchins‡, L. L. Moldawer*,† & A. Oberholzer*,†

*Department of Trauma and Reconstructive Surgery, CHARITÉ – University Hospitals Berlin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, Germany; †Department of Surgery, University of Florida College of Medicine, Gainesville, FL, USA; and ‡Canji Inc, San Diego, CA, USA

Received 7 June 2008; Accepted in revised form 20 August 2008

Correspondence to: S. K. Tschoeke, MD, Department of Trauma and Reconstructive Surgery, Charité – University Hospitals Berlin, Campus Benjamin Franklin, Hindenburgdamm 30, 12200 Berlin, Germany. E-mail: sven-kevin.tschoeke@charite.de

Abstract

Recent studies have shown that increased lymphocyte apoptosis contributes to sepsis-induced mortality. Furthermore, studies have demonstrated that IL-10 can suppress lymphocyte apoptosis, in part, by upregulating Bcl-2 expression and interfering with activation induced cell death. We have previously shown that intrathymic delivery of IL-10 with an adenoviral vector in wild-type mice significantly improves outcome to sepsis. Presently, we investigated the role of endogenous IL-10 expression on thymocyte apoptosis and outcome in IL-10 null mice subject to induction of generalized polymicrobial peritonitis via cecal ligation and puncture. Compared to wild-type C57BL/6 mice, IL-10 null mice demonstrated increased mortality and enhanced lymphocyte apoptosis. Intrathymic injection with an adenoviral vector expressing human IL-10 prior to cecal ligation and puncture in IL-10 null mice significantly improved outcome and decreased thymic caspase-3 activity. Furthermore, plasma concentrations of IL-6 were also significantly reduced in IL-10 null mice treated with the IL-10 expressing adenovirus. In contrast, injection of a control adenovirus did not improve outcome in IL-10 null mice, nor was caspase-3 activity reduced. Thus, local thymic expression of IL-10 not only improves outcome but also reduces local tissue apoptosis and caspase-3 activity, and appears to attenuate the systemic proinflammatory cytokine response.

Introduction

Sepsis remains a major cause of morbidity and mortality in intensive care units worldwide with its incidence increasing [1]. Despite various attempts to counterregulate the subsequent overproduction of proinflammatory cytokines with respective anti-cytokine therapies, patients suffering from sepsis have yet failed to benefit from these therapeutic strategies [2]. The initial excess of proinflammatory mediators is associated with increased production of anti-inflammatory cytokines, monocyte deactivation, and apoptosis of lymphocytes, dendritic and diverse parenchymal cells [3–5]. Prevention of this increased lymphocyte apoptosis by caspase or protease inhibitors, has been shown to improve outcome in animal models of sepsis (cecal ligation and puncture) [6, 7]. Furthermore, overexpression of the anti-apoptotic protein Bcl-2 has also been demonstrated to improve survival in septic mice [6].

Considering the multitude of biological properties of IL-10, it is not surprising that IL-10 therapies in experimental models of sepsis and septic patients have not been entirely successful. A number of investigations have suggested endogenous IL-10 production and systemic administration to rather exacerbate T-cell dysfunction, reduce anti-microbial function, and thus increase mortality in other less acute bacterial models of sepsis or thermal injury [8–12]. Previously, we were able to demonstrate potential benefits in targeted delivery of IL-10 to individual tissues [13, 14]. For example, thymic expression of human IL-10 by means of gene therapy lead to an upregulation of the anti-apoptotic Bcl-2 protein in this organ. Consequently, septic animals overexpressing human IL-10 demonstrated a significant decrease in thymic lymphocyte apoptosis with improved outcome [14].

In this study we hypothesized that a lack of endogenous IL-10 would increase thymic apoptosis, and thus, increase sepsis associated mortality. Our aim was

therefore to evaluate whether local expression of human IL-10 (hIL-10) in mice otherwise incapable of expressing IL-10 (mIL-10^{-/-}) could correct the exaggerated mortality when given intrathymically.

In this report we demonstrate that local thymic hIL-10 expression in transgenic mice expressing a null form of mIL-10 reduces thymic apoptosis and improves overall survival in a murine model of sepsis.

Materials and methods

Mice. Specific pathogen-free female C57BL/6 mice and C57BL/6 animals deficient in mIL-10 expression (mIL-10^{-/-}) were purchased from The Jackson Laboratory (Bar Harbor, ME, USA). Animals were maintained on standard rodent chow and water *ad libitum*. All experiments were performed on animals between the ages of five to eight weeks. The studies were approved by the Institutional Animal Care and Use Committee at the University of Florida, College of Medicine prior to initiation of experiments.

Murine model of polymicrobial sepsis (cecal ligation and puncture). Surgery for induction of a polymicrobial sepsis (cecal ligation and puncture) was performed as previously described [15]. In brief, a laparotomy incision was performed in the abdominal midline, the cecum explored, isolated, ligated at one centimeter proximal to the tip and punctured through and through with a 21 gauge needle. Depending on the experimental aim, mice were either euthanized at 24 h after surgery or were observed for 10 days to determine outcome. Sham-treated mice received anesthesia and a laparotomy, but the cecum was neither ligated nor punctured.

Caspase-3 activity assay. Protein extracts were prepared by tissue homogenization, and caspase-3 activities determined by a fluorogenic assay (ApoFluor, Enzyme Systems Products, Livermore, CA, USA). Harvested organs were homogenized in 25 mM HEPES buffer (pH 7.5) containing 5 mM MgCl₂, 1 mM EGTA, 1 mM phenylmethylsulphonyl fluoride (PMSF), 1 µg/ml leupeptin and aprotinin. Supernatants were collected after centrifugation at 50,000 g for 15 min. Protein concentrations in the supernatant were assayed using the Bio-Rad Protein Assay kit (Bio-Rad Laboratories, Hercules, CA, USA). Fifty micrograms of the extracted proteins were incubated with synthetic fluorescent substrates and benzoyloxycarbonyl-Asp-Glu-Val-Asp-7-amino-4-trifluoromethylcoumarin (Z-DEVD-AFC) for the caspase-3 activity assay at a concentration of 30 mM in 0.1 M HEPES buffer (pH 7.4) containing 2 mM dithiothreitol, 0.1% CHAPS (3-[93-cholamidopropyl] dimethylammonio]-1-propane-sulfonate) and 10% sucrose. The kinetics of the proteolytic cleavage of the substrates were monitored in a fluorescence microplate reader using an excitation wave length of 360 nm and an emission wave length of

535 nm. The fluorescence intensity was calibrated with a standard concentration of AFC; caspase activity was calculated from the slope of the recorded fluorescence and expressed as relative fluorescence intensity (RFI).

Intrathymic gene therapy. Following anesthesia, a 1–2 cm midline incision was performed from the angle of the mandible to the level of the fourth rib with a subsequent upper median sternotomy incision to display the thymus. Intrathymic injections of 20 µl volume were performed under direct visualization using a 50 µl Hamilton syringe and a 30-gauge needle. Mice received injections of either 10⁵ particles of a recombinant adenovirus construct expressing human interleukin-10 (Adv/hIL-10) or an identical recombinant adenovirus vector (E1a,E1b,E3 deleted) containing an empty cassette (Adv/empty) 24 h prior to inducing polymicrobial sepsis via cecal ligation and puncture (CLP), respectively.

Construction of a recombinant adenovirus expressing human IL-10. Human IL-10 (hIL-10) exhibits approximately 73% homology with murine IL-10 (mIL-10) and has proven its efficacy in past gene therapeutic experimental studies investigating diverse inflammatory conditions [14, 16, 17]. With respect to the potential transfer to a clinical therapeutic approach and recent progress in vector design and construction, we chose to apply hIL-10 with an adenoviral vector. Hence, a derivative of human adenovirus serotype 5 was used as the source of viral DNA backbone. The construct was deleted in early region 1, polypeptide IX and early region 3, as previously described [18]. Recombinant adenoviruses were constructed using standard homologous recombination methods as described by Graham and Prevec [19]. Expression of hIL-10 and gfp was driven using a CMV early promoter enhancer.

Cytokine measurements. On the basis of our past experience in determining cytokine concentrations for early prediction of clinical outcome with sepsis [20], interleukin-6 (IL-6) was specified to serve as immunological marker of treatment efficacy. Therefore, plasma concentrations of murine IL-6 (mIL-6), as well as murine (mIL-10) and human IL-10 (hIL-10) were measured by specific ELISA using commercially available reagents (mouse IL-6 and human IL-10 by Endogen, Woburn, MA, USA; mouse IL-10 by R&D Systems, Minneapolis, MN, USA). The detection limit of the mIL-6 assay was 15 pg/ml and 5 pg/ml for mIL-10 and hIL-10, respectively.

Presentation of data and statistics. Results are presented as the mean and standard error of the mean (mean ± SEM). Differences between experimental groups were considered significant at *P* < 0.05 as determined by a one way ANOVA. *Post hoc* analyses were performed with Tukey's multiple range test. Differences in the survival study were determined with Kaplan-Meier log-transformed survival analysis.

Results

Lack of endogenous IL-10 increases mortality

As IL-10 can protect septic mice from death, we wanted to confirm that mice lacking the IL-10 gene are more susceptible to sepsis-induced mortality. To initially verify that IL-10 null (mIL-10^{-/-}) mice did not produce any murine IL-10, wild type C57BL/6 mice and mice deficient in murine IL-10 (mIL-10^{-/-}) were subject to either sham laparotomy or induced polymicrobial peritonitis by cecal ligation and puncture (CLP) and sacrificed 24 h later ($n = 8$ animals per group). Respectively, plasma mIL-10 levels were below the assay sensitivity in both sham groups as well as in septic IL-10^{-/-} animals. In contrast, plasma mIL-10 levels of septic wildtype animals showed expected increases of 7271 ± 3243 pg/ml.

Furthermore, B6 and IL-10 null mice were observed throughout a period of 10 days to evaluate the overall clinical outcome in polymicrobial peritonitis ($n = 20$ animals per group). Although the mortality rate within the initial five days was distributed fairly equal among both groups, total mortality reached 100% after 10 days in the group of animals lacking the mIL-10 gene (Fig. 1).

Thymic apoptosis, caspase-3 activity and plasma concentrations of murine IL-6 (mIL-6) increase in the absence of IL-10 (mIL-10^{-/-})

As lymphoid apoptosis is typically increased during sepsis, we hypothesized that IL-10^{-/-} mice would deductively show an increase in thymic caspase-3 activity. Thus, analyses of caspase-3 activity 24 h after cecal ligation and puncture demonstrated an almost 3-fold increase in animals lacking the IL-10 gene compared to septic wild-type control animals (Fig. 2). In the analyses of pro-inflammatory mIL-6 plasma concentrations, C57BL/6

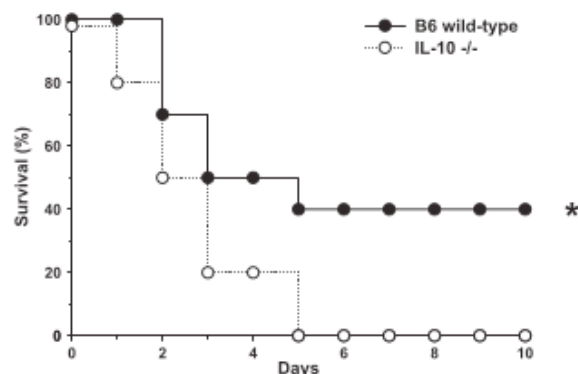


Figure 1 IL-10^{-/-} mice show increased susceptibility to sepsis. Animals lacking the IL-10 gene (closed circles ●) challenged with CLP demonstrated 100% mortality after the 10-day observation period when compared to naive wild-type C57BL/6 controls (open circles ○).

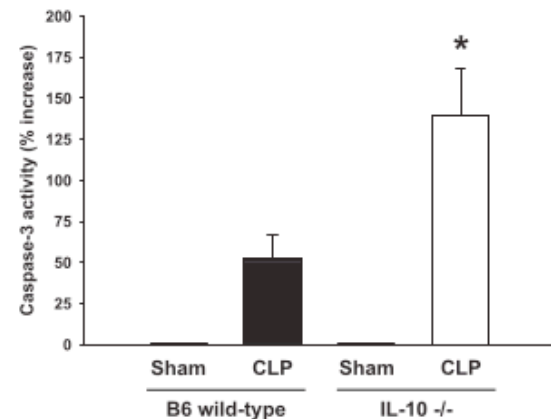


Figure 2 Caspase-3 activity is significantly increased in septic IL-10^{-/-} mice. Caspase-3 activity in IL-10^{-/-} animals was increased nearly three-fold after CLP when compared to control wild-type litter mates. In SHAM animals, respective values were below the assay detection level. * $P < 0.05$ as determined with Student's *t*-test (IL-10^{-/-} versus control wild-type).

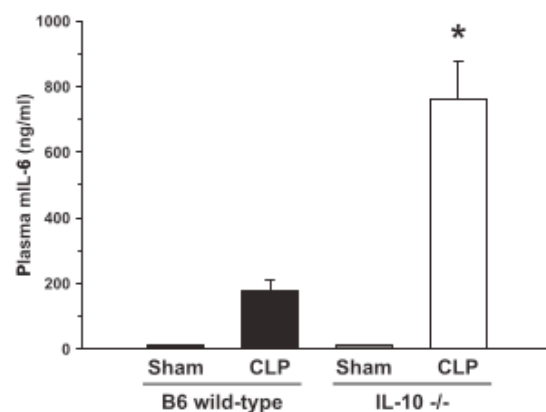


Figure 3 Murine IL-6 (mIL-6) plasma concentrations in septic IL-10^{-/-} mice exceed levels from septic wild-type controls. C57BL/6 mice subject to CLP demonstrated significantly lower plasma concentrations of mIL-6 when compared to animals lacking the IL-10 gene (IL-10^{-/-}). In Sham animals, respective values were below the assay detection level. * $P < 0.05$ as determined with Student's *t*-test (IL-10^{-/-} versus control wild-type).

wild-type mice subject to cecal ligation and puncture demonstrated significantly lower levels when compared to septic mIL-10^{-/-} mice 24 h post-surgery (Fig. 3). Thymic caspase-3 activity was not detected in either of the sham groups, respectively.

Pretreatment with Adv/hIL-10 improves outcome of septic mIL-10^{-/-} mice

To assess the adequate particle dose of Adv/hIL-10 and minimize the probability of systemic hIL-10 transfer we

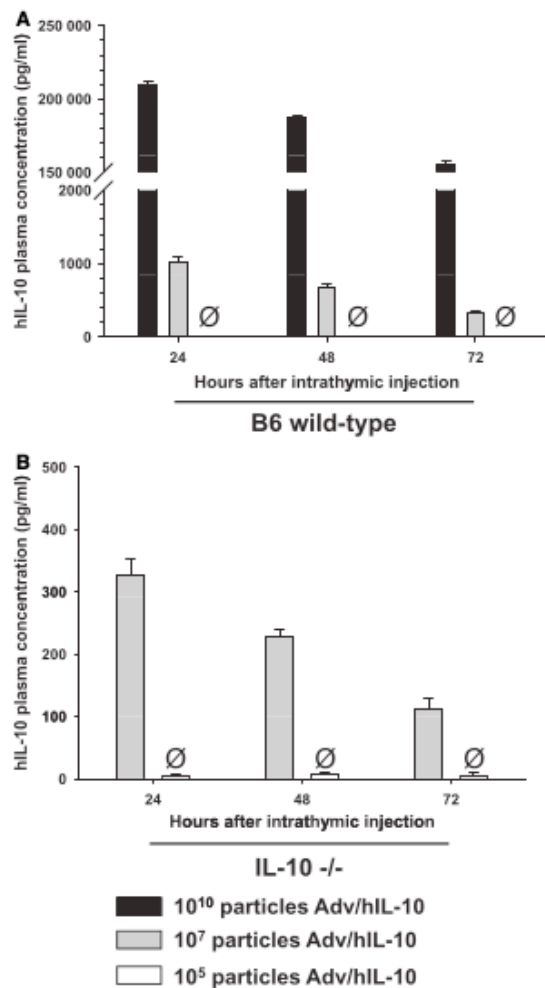


Figure 4 Plasma hIL-10 concentrations after intrathymic injections of Adv/hIL-10. Time and dose dependent decreases of systemic hIL-10 in A) C57BL/6 wild-type and B) IL-10 null (IL-10^{-/-}) mice after intrathymic injection of Adv/hIL-10. ^Ø Plasma concentrations of hIL-10 in animals treated with Adv/hIL-10 at a dose of 10⁵ particles were below the detection level of the assay throughout all three time-points after injection.

performed titration experiments and analysed plasma concentrations of hIL-10 in both C57BL/6 wild-type and IL-10 null mice at 24, 48 and 72 h after intrathymic injection (Fig. 4). On the basis of these observations, we chose to treat animals 24 h prior to CLP with adenoviral recombinants at a dose of 10⁵ particles. As confirmed earlier [14], intrathymic injection of adenovirus expressing human IL-10 at a dose of 10⁵ particles did not result in systemic release of hIL-10. Respectively, mIL-10^{-/-} mice were injected intrathymically with either adenovirus expressing human IL-10 (Adv/hIL-10), adenovirus with an empty cassette (Adv/empty) or virus buffer. 24 h after intrathymic injection, all animals underwent CLP and

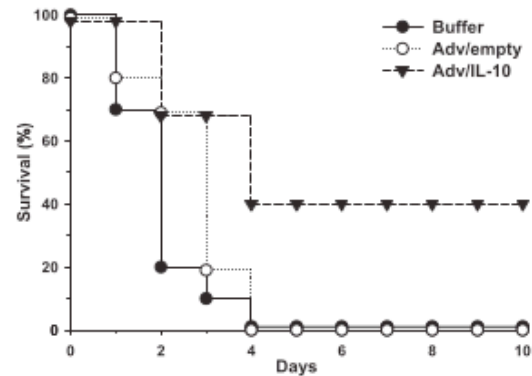


Figure 5 Therapeutic endogenous expression of human IL-10 in murine thymus increases survival in septic IL-10 knockout mice. IL-10^{-/-} mice receiving the human IL-10 vector prior to CLP (▼) demonstrated a significant survival benefit compared to IL-10^{-/-} mice pretreated with an empty vector (○) or buffer solution only (●). **P* < 0.05 as determined by log-rank test in Kaplan–Meier survival analyses.

were observed for time-period of 10 days thereafter. The mortality rate of animals injected with the control (Adv/empty and buffer, respectively) was 100% by the end of the specified observation period, whereas 40% of the rodents pretreated with Adv/hIL-10 survived (*P* < 0.05) (Fig. 5).

Pretreatment with Adv/hIL-10 reduces thymic apoptosis and caspase-3 activity in septic mIL-10^{-/-} mice

After observing an improved outcome in septic mIL-10^{-/-} mice pretreated with the Adv/hIL-10 vector, it was of interest whether the divergence of mortality was in accordance with reductions of thymic apoptosis and the caspase-3 activity. Respectively, mIL-10^{-/-} mice were pretreated 24 h prior to CLP with thymic instillations of either Adv/hIL-10, Adv/empty or virus buffer (as described above), and subsequently subjected to a CLP. Animals were sacrificed at day 3 (maximum divergence in mortality between Adv/hIL-10 treated animals and those receiving the empty cassette or buffer only, see Fig. 5) and the thymus harvested for further analyses. Consequently, thymic caspase-3-like activity in animals treated with the Adv/hIL-10 demonstrated significantly reduced activity levels when compared to both IL-10 null animals receiving either the empty vector (Adv/empty) or buffer only (*P* < 0.05) (Fig. 6).

Local hIL-10 expression decreases plasma mIL-6 in septic mIL-10^{-/-} mice

In addition to reducing thymic caspase-3 activity it was of further interest to evaluate the potential of endogenous thymic hIL-10 expression to influence systemic mIL-6 plasma concentrations. Hence, plasma mIL-6

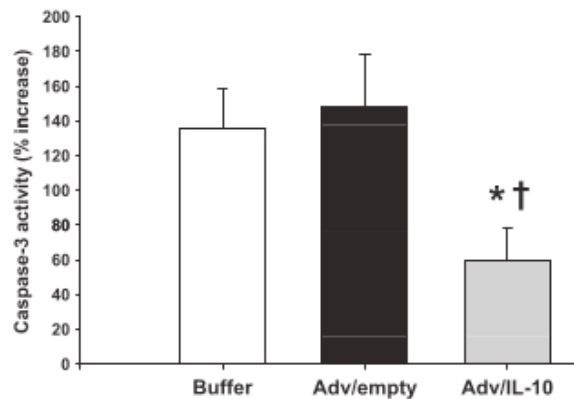


Figure 6 Caspase-3 activity is significantly reduced by therapeutic endogenous expression of human IL-10 in thymus of septic IL-10 knockout mice. Compared to animals pretreated with either an empty vector or buffer only, IL-10^{-/-} mice receiving an intrathymic injection with Adv/hIL-10 prior to CLP demonstrated a significant reduction of thymic caspase-3 activity. * $P < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (Adv/hIL-10 versus Adv/empty). † $P < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (Adv/hIL-10 versus buffer).

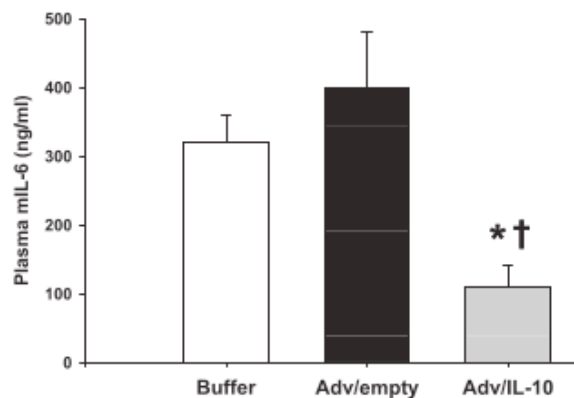


Figure 7 Intrathymic expression of human IL-10 in septic IL-10 knockout mice reduces plasma concentrations of murine IL-6. IL-10^{-/-} mice receiving intrathymic injections of Adv/hIL-10 prior to CLP showed significantly reduced plasma concentrations of murine IL-6 when compared to knockout mice treated with the empty vector or buffer only. * $P < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (Adv/hIL-10 versus Adv/empty). † $P < 0.05$ as determined by Student's *t*-test (Adv/hIL-10 versus buffer).

concentrations in animals pretreated with the Adv/hIL-10 vector prior to CLP were significantly decreased by day 3 when compared to animals treated with the Adv/empty or buffer only ($P < 0.05$) (Fig. 7).

Discussion

Increased concentrations of systemically circulating pro- and anti-inflammatory mediators have been commonly

acknowledged to closely correlate with the clinical course and final outcome in a variety of inflammation associated diseases [21, 22]. In this regard, targeted therapies to improve and benefit the host's immune response have shown promising results in clinical trials with activated protein C [23] and experimental models of sepsis by early augmentation of anti-inflammatory immune functions [24]. More recently, studies investigating the influence of increased tissue specific concentrations of IL-10 have reported survival advantages in polymicrobial sepsis [13, 14], yet without coherent changes of local injury parameters, including gut epithelial apoptosis and intestinal permeability [25]. CD4⁺ T cell effector dysfunction has been frequently discussed as a key component within the pathophysiology of sepsis [26] and other inflammation-associated states of immunoparalysis [27]. Moreover, the majority of protective and immune stabilizing effects amount to IL-10 dependent mechanisms [28, 29]. In contrast, reduced IL-10 concentrations and its neutralization have shown to rather increase the host's susceptibility to septic and endotoxic shock [30, 31]. Among the pluripotent regulatory properties of IL-10 are the mitigation of various proinflammatory mediators and suppression of NK cell activation via decreased IL-12 [12]. Furthermore, IL-10 has shown to protect from premature and injury-induced apoptosis by reconstituting specific immune effector cell functions, particularly T lymphocytes, and promoting proliferation of diverse parenchymal cells to maintain residential immune properties [13, 32–34]. With regard to the inefficient means of systemically administering anti-inflammatory agents or cytokine inhibitors to target excessive production in individual tissue compartments, our study intended to evaluate the potential of local thymic endogenous IL-10 to regulate distant immune functions in complete absence of its natural production. Interestingly, IL-10^{-/-} mice not only showed an increase in overall mortality after CLP, but also demonstrated concomitant increases of caspase-3 activity in thymus tissue along with an almost 4-fold increase in plasma IL-6 when compared to wild-type controls. Similar results were shown by Latifi and colleagues, who reported the effect of improving survival by delayed treatment with recombinant human IL-10 in mice undergoing cecal ligation and puncture [35]. In addition, IL-10 was postulated to play a critical role in regulating the transition of reversible sepsis to irreversible septic shock. In previous reports, we demonstrated that compartmental modulation of adenovirally transduced dendritic cells with human IL-10 positively effects outcome in the CLP model via local routes of T cell regulation [13]. Considering the suppressive effects of IL-10 on Th1 cell differentiation and activation, including T cells with regulatory functions (e.g. CD4⁺ CD25⁺ Treg cells) [36, 37] it was therefore interesting to observe a significant survival benefit in mL-10^{-/-} animals by gene

therapeutic administration of human IL-10 to the site of T cell origin. Furthermore, pro-apoptotic molecules generated throughout the course of sepsis, along with injury-induced apoptosis of predominantly lymphoid tissues, are known to hallmark the development of organ dysfunction and subsequent failure. In a previous report, we were able to show a survival benefit by local inhibition of caspase-9 induced thymic apoptosis in septic mice [38]. These results further complement other studies demonstrating that inhibition of lymphocyte apoptosis shows efficacy in improving septic survival [7]. Yet, these rather tissue-specific observations remain debatable when considering IL-10's two-edged role in acute inflammation as beneficial Th1 suppressor, or conversely, as Th2 promoter, eventually leading to a consecutive state of immunoparalysis. Furthermore, we demonstrated that targeted adenoviral-induced thymic expression of IL-10 resulted in a decrease in thymocyte apoptosis, apparent reduction of caspase-3 activity and an increase in Bcl-2 expression with the ultimate effect of improving outcome after CLP [14]. To our surprise, the effect of adenoviral transduction of human IL-10 into thymus of IL-10 deficient animals resulted in a similarly significant reduction of thymic caspase-3 activity and a survival benefit in comparison to IL-10 null mice without treatment. Moreover, although adenovirally transduced expression of hIL-10 was locally applied to the thymus and not detected in the circulation, it appeared to show a significant systemic anti-inflammatory effect by decreasing plasma IL-6 levels. In complete absence of exogenous and circulating IL-10, this observation supposes a triggering mechanism by which initially activated local T cells may emerge from thymic tissue to reconstitute potentially impaired intercellular communication in distant locations. Although our investigations so far do not furnish definitive proof, these data suggest that IL-10 activated T cells in thymic tissue may thus be capable of reestablishing appropriate cellular immune responses by circulatory distribution. Moreover, locally activated and emerging T cells could omit the detrimental immunosuppressive Th2 type effect seen in continuous production or persistent circulation of exogenous IL-10. Although distant parenchymal tissue (e.g. liver, spleen and peripheral lymph nodes) and systemic immunocompetent cell types were not included in the analyses reported here, it may be hypothesized that local IL-10 gene therapy may have primed activation of cytotoxic T- and NK cells and subsequent immune regulatory properties (e.g. antigen presentation and phagocytosis by monocytes or dendritic cells) known to be of critical importance to the early phase of sepsis. Similar immune modulating effects with outcome improvement have recently been described for adenovirally transduced dendritic cells [17, 39].

In conclusion, our data provide further evidence that local expression of IL-10 significantly alters the overall

immune response to sepsis towards a beneficial outcome. Moreover, therapeutically limited and locally restricted expression of IL-10 appears to prime adequate immune functions, even in the state of complete deficiency. Further investigations shall evaluate the mechanism by which transduced thymocytes affect these favorable systemic immunoregulatory functions in sepsis.

Acknowledgment

These studies were supported, in part, by R01 GM-63041, awarded by the National Institute of General Medical Sciences. SKT was supported, in part, by TS 174/1-1, awarded by the German Research Foundation (DFG).

Conflicts of interest

The authors declare that they have no financial, commercial or competing conflicts.

References

- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008;36:296-327.
- Dinarello CA. Anti-cytokine therapies in response to systemic infection. *J Invest Dermatol Symp Proc* 2001;6:244-50.
- Docke WD, Randow F, Syrbe U *et al.* Monocyte deactivation in septic patients: restoration by IFN-gamma treatment. *Nat Med* 1997;3:678-81.
- Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD *et al.* Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med* 1999;27:1230-51.
- Oberholzer C, Oberholzer A, Clare-Salzer M, Moldawer LL. Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *FASEB J* 2001;15:879-92.
- Hotchkiss RS, Swanson PE, Knudson CM *et al.* Overexpression of Bcl-2 in transgenic mice decreases apoptosis and improves survival in sepsis. *J Immunol* 1999;162:4148-56.
- Weaver JG, Rouse MS, Steckelberg JM, Badley AD. Improved survival in experimental sepsis with an orally administered inhibitor of apoptosis. *FASEB J* 2004;18:1185-91.
- Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL. Interleukin-10: a complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 2002;30:S58-63.
- Berlato C, Cassatella MA, Kinjyo I, Gatto L, Yoshimura A, Bazzoni F. Involvement of suppressor of cytokine signaling-3 as a mediator of the inhibitory effects of IL-10 on lipopolysaccharide-induced macrophage activation. *J Immunol* 2002;168:6404-11.
- Kumar A, Zanotti S, Bunnell G *et al.* Interleukin-10 blunts the human inflammatory response to lipopolysaccharide without affecting the cardiovascular response. *Crit Care Med* 2005;33:331-40.
- Lauw FN, Pajkrt D, Hack CE, Kurimoto M, van Deventer SJ, van der Poll T. Proinflammatory effects of IL-10 during human endotoxemia. *J Immunol* 2000;165:2783-9.
- Scott MJ, Hoth JJ, Turina M, Woods DR, Cheadle WG. Interleukin-10 suppresses natural killer cell but not natural killer T cell activation during bacterial infection. *Cytokine* 2006;33:79-86.
- Oberholzer A, Oberholzer C, Bahjat KS *et al.* Increased survival in sepsis by in vivo adenovirus-induced expression of IL-10 in dendritic cells. *J Immunol* 2002;168:3412-8.

- 14 Oberholzer C, Oberholzer A, Bahjat FR *et al.* Targeted adenovirus-induced expression of IL-10 decreases thymic apoptosis and improves survival in murine sepsis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:11503–8.
- 15 Baker CC, Chaudry IH, Gaines HO, Baue AE. Evaluation of factors affecting mortality rate after sepsis in a murine cecal ligation and puncture model. *Surgery* 1983;94:331–5.
- 16 Keravala A, Lechman ER, Nash J, Mi Z, Robbins PD. Human, viral or mutant human IL-10 expressed after local adenovirus-mediated gene transfer are equally effective in ameliorating disease pathology in a rabbit knee model of antigen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R91.
- 17 Oberholzer A, Oberholzer C, Efron PA *et al.* Functional modification of dendritic cells with recombinant adenovirus encoding interleukin 10 for the treatment of sepsis. *Shock* 2005;23:507–15.
- 18 Minter RM, Rectenwald JE, Fukuzuka K *et al.* TNF-alpha receptor signaling and IL-10 gene therapy regulate the innate and humoral immune responses to recombinant adenovirus in the lung. *J Immunol* 2000;164:443–51.
- 19 Graham FL, Prevec L. Methods for construction of adenovirus vectors. *Mol Biotechnol* 1995;3:207–20.
- 20 Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK *et al.* Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock* 2005;23:488–93.
- 21 Dimopoulou I, Orfanos S, Kotanidou A *et al.* Plasma pro- and anti-inflammatory cytokine levels and outcome prediction in unselected critically ill patients. *Cytokine* 2008;41:263–7.
- 22 Ikonomidis I, Stamatiopoulos K, Lekakis J, Vamvakou GD, Kremastinos DT. Inflammatory and non-invasive vascular markers: the multimarker approach for risk stratification in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2008;199:3–11.
- 23 Laterre PF. Clinical trials in severe sepsis with drotrecogin alfa (activated). *Crit Care* 2007;11 (Suppl. 5):S5.
- 24 Mees ST, Dohm C, Broetzmann K *et al.* Age- and gender-related differences of the immune function in a murine model of hemorrhagic shock: IL-10 restores immunodepression in aged females without reduction of mortality. *Langenbecks Arch Surg* 2007;392:629–38.
- 25 Rajan S, Vyas D, Clark AT *et al.* Intestine-specific overexpression of IL-10 improves survival in polymicrobial sepsis. *Shock* 2008;29:483–9.
- 26 Scumpia PO, Delano MJ, Kelly-Scumpia KM *et al.* Treatment with GITR agonistic antibody corrects adaptive immune dysfunction in sepsis. *Blood* 2007;110:3673–81.
- 27 Tschoeke SK, Ertel W. Immunoparalysis after multiple trauma. *Injury* 2007;38:1346–57.
- 28 Burnas JA, Holt D, Orlow D, Belikoff B, Pavlides S, Reenstra WR. Hyperbaric oxygen protects from sepsis mortality via an interleukin-10-dependent mechanism. *Crit Care Med* 2006;34:2624–9.
- 29 Tamion F, Richard V, Renet S, Thuillez C. Protective effects of heme-oxygenase expression against endotoxic shock: inhibition of tumor necrosis factor-alpha and augmentation of interleukin-10. *J Trauma* 2006;61:1078–84.
- 30 Gomes RN, Figueiredo RT, Bozza FA *et al.* Increased susceptibility to septic and endotoxic shock in monocyte chemoattractant protein 1/cc chemokine ligand 2-deficient mice correlates with reduced interleukin 10 and enhanced macrophage migration inhibitory factor production. *Shock* 2006;26:457–63.
- 31 Murphey ED, Sherwood ER. Bacterial clearance and mortality are not improved by a combination of IL-10 neutralization and IFN-gamma administration in a murine model of post-CLP immunosuppression. *Shock* 2006;26:417–24.
- 32 Dinant S, Vetelainen RL, Florquin S, van Vliet AK, van Gulik TM. IL-10 attenuates hepatic I/R injury and promotes hepatocyte proliferation. *J Surg Res* 2007;141:176–82.
- 33 John T, Muller RD, Oberholzer A *et al.* Interleukin-10 modulates pro-apoptotic effects of TNF-alpha in human articular chondrocytes in vitro. *Cytokine* 2007;40:226–34.
- 34 Wemer T, Shkoda A, Haller D. Intestinal epithelial cell proteome in IL-10 deficient mice and IL-10 receptor reconstituted epithelial cells: impact on chronic inflammation. *J Proteome Res* 2007;6:3691–704.
- 35 Latifi SQ, O'Riordan MA, Levine AD. Interleukin-10 controls the onset of irreversible septic shock. *Infect Immun* 2002;70:4441–6.
- 36 Marns LE, Zhang ZX, Joe B *et al.* IL-10 induces regulatory T cell apoptosis by up-regulation of the membrane form of TNF-alpha. *J Immunol* 2004;172:1028–35.
- 37 Roers A, Siewe L, Strittmatter E *et al.* T cell-specific inactivation of the interleukin 10 gene in mice results in enhanced T cell responses but normal innate responses to lipopolysaccharide or skin irritation. *J Exp Med* 2004;200:1289–97.
- 38 Oberholzer C, Tschoeke SK, Moldawer LL, Oberholzer A. Local thymic caspase-9 inhibition improves survival during polymicrobial sepsis in mice. *J Mol Med* 2006;84:389–95.
- 39 Oberholzer C, Tschoeke SK, Bahjat K *et al.* In vivo transduction of thymic dendritic cells with adenovirus and its potential use in acute inflammatory diseases. *Scand J Immunol* 2005;61:309–15.

2.3 Reconstruction of large defects in vertebral osteomyelitis with expandable titanium cages

Robinson Y., Tschöke S.K., Kayser R., Böhm H., Heyde C.-E.

Die im Verlauf einer pyogenen Spondylodiszitis lokal fortschreitende bakterielle Infektion führt unbehandelt zur knöchernen Destruktion der benachbarten Wirbelkörperendplatten. Große Osteolysen und Osteonekrosen stellen dabei eine signifikante Stabilitätsgefahr mit dem Risiko einer sekundären Fehlstellung und neurologischer Beeinträchtigung dar. Dies zwingt zu einem operativen Vorgehen mit radikalem Débridement und Überbrückung des ausgedehnten knöchernen Defektes, um die sichere Ausheilung und Rekonstruktion der ventralen Säule zu gewährleisten. Hierbei korreliert das klinische Outcome eng mit dem Maß der knöchernen Durchbauung, die somit die Grundlage einer nachhaltigen Segmentstabilität ist. Obwohl zur Überbrückung großer knöcherner Defekte bei lumbaler pyogener Spondylodiszitis auch heute noch Beckenkammspan- und Fibulaspaninterponate Verwendung finden, muss ihr Einsatz aufgrund der signifikanten Entnahmemorbidität, dem Risiko des sekundären Korrekturverlustes und der deutlich erhöhten Pseudarthroserate vor allem im Bereich der Lendenwirbelsäule kritisch hinterfragt werden [82].

Mit der nachfolgenden Studie sollte der Einsatz expandierbarer Titan-Cages zur Überbrückung großer knöcherner Defekte und Rekonstruktion des sagittalen Wirbelsäulenprofils bei pyogener Spondylodiszitis evaluiert werden. Die prospektive Analyse des klinischen und radiologischen Verlaufs bestätigte eine über 3 Jahre stabile und knöchern konsolidierte Ausheilung aller operativ behandelten Fälle.

Reconstruction of large defects in vertebral osteomyelitis with expandable titanium cages

Yohan Robinson · Sven Kevin Tschoeke ·
Ralph Kayser · Heinrich Boehm · Christoph E. Heyde

Received: 7 February 2008 / Revised: 26 February 2008 / Accepted: 17 March 2008 / Published online: 5 July 2008
© Springer-Verlag 2008

Abstract The purpose of this study was to investigate the outcome of expandable titanium cage implantation in large defects caused by acute vertebral osteomyelitis. Twenty-five patients with acute single or multilevel spondylodiscitis were treated after radical débridement and posterior instrumentation with an anterior expandable titanium cage and bone grafting. Clinical, laboratory and radiological follow-up continued for 36 months. Within the postoperative course there was no recurrence of spinal infection. The final radiological examination showed successful fusion in all cases without implant loosening or failure. At the final follow-up after 36 months the Oswestry Disability Index was 23 ± 14 and the pain visual analogue scale 2.1 ± 1.7 . This study reveals healing and improved function after expandable titanium cage implantation in all patients. Prerequisites for optimal healing include radical débridement, provision of stability for weight-bearing, adequate bone grafting and correction of deformity using rigid implants.

Résumé Le but de cette étude est d'analyser le devenir des cages titane expansibles implantées dans le cas de

perte de substances osseuses aiguës vertébrales après ostéomyélite. Matériel et méthode: 25 patients présentant une spondylodiscite à un ou plusieurs niveaux ont été traités. Après mise à plat, instrumentation postérieure, mise en place d'une cage antérieure expansible et greffée, les patients ont été suivis pendant 36 mois sur le plan clinique, biologique et radiologique. Résultats: il n'y a pas eu de récurrence de l'infection. Le résultat radiologique a montré une bonne fusion dans tous les cas sans descellement ou échec de l'implant. Au suivi final de 36 mois, l'index d'Oswestry est de 23 ± 14 et l'échelle douloureuse visuelle analogique est de 2.1 ± 1.7 . En conclusion, cette étude permet de montrer que ces cages autorisent une cicatrisation et une amélioration de la fonction chez ces patients. Néanmoins, il est nécessaire pour obtenir ce résultat de réaliser une mise à plat, d'adapter la remise en charge, de faire une greffe également adaptée et de corriger les déformations par une instrumentation rigide.

Introduction

Large bony defects after osteomyelitis remain a major challenge in reconstructive surgery. A special entity in this regard are vertebral defects after spinal infection. High vascularity from overlying muscle and rich cancellous bone provides an optimal basis for healing of vertebral infections after surgical débridement, but complications due to access, defect size, impairment of neurological structures and spinal deformity are well known to spinal surgeons [7, 15, 20].

Depending on the size of defects, tricortical bone grafts, vascular fibula grafts and titanium cages filled with autologous cancellous bone have been used to reconstruct osteomyelitic defects of the spine [11, 13]. From earlier studies we know that the larger the bony defect is, the

Y. Robinson · S. K. Tschoeke · R. Kayser · C. E. Heyde (✉)
Charité-Campus Benjamin Franklin,
Center for Trauma and Reconstructive Surgery, Spine Unit,
Hindenburgdamm 30,
12200 Berlin, Germany
e-mail: Christoph.heyde@charite.de

H. Boehm
Department for Orthopaedic Surgery,
Spinal Surgery and Paraplegiology, Central Clinic Bad Berka,
Bad Berka, Germany

longer the time to healing will take [23]. Prerequisites for optimal healing include radical débridement, provision of stability for weight-bearing, adequate bone grafting and correction of deformity [17]. Consideration of the anterior weight-bearing and the posterior tension band are mandatory for optimal reconstruction of the spinal profile. Therefore sometimes posterior-anterior-posterior interventions may be required [19]. For more than five years newly developed implants have been available allowing anterior in situ distraction to act against the anterior compressive forces in a posterior-anterior intervention: expandable titanium cages.

To investigate whether expandable titanium cages allow an adequate reconstruction of major spondylitic defects, we followed up these patients prospectively for three years.

Materials and methods

This study was performed in accordance with the ethical standards laid down in the 1964 Declaration of Helsinki. Written informed consent was obtained from all study participants. During a period of two years (2003–2004) 25 patients (16 women and nine men; age: 68 ± 11 years) with acute single or multilevel spondylodiscitis (24 lumbar, 19 thoracic and no cervical) were investigated prospectively in two spinal surgery centres. In 48% of the patients an infectious focus could be determined (five patients had an acute urinary tract infection, three had pneumonia, two had chronic erysipelas and two had a periungual toe infection). In the investigated group 57% of the patients had cardiovascular disease, 21% insulin-dependent diabetes mellitus and 13% terminal renal failure. In three of the cases the spondylodiscitis was postprocedural. Ten patients presented initially with epidural abscesses, five of whom had a spinal stenosis of $52 \pm 17\%$ of the spinal canal diameter. Neurological deterioration with sensorimotor deficits was present in seven cases.

Nine patients received antibiotic and orthopaedic treatment prior to surgery, but were operated on because of either neurological impairment or septic exacerbation. Surgical management consisted of a simultaneous combined posterior-anterior procedure ($n=20$) or a posterior-anterior-posterior staged intervention ($n=4$). In one case a single anterior procedure was performed. For posterior stabilisation a titanium polyaxial screw-rod system was used (Moss Miami, Moss Max or Expedium, all DePuy Spine, Leeds, UK). During the anterior procedure, which was performed using a conventional open approach, all patients received an expandable titanium cage (X-Tenz, DePuy Spine, Leeds, UK) with cancellous bone from the iliac crest blended with gentamicin sponges (Sulmycin, Essex Pharma, London, UK) following radical débridement and decompression. In

the case of single-level spondylodiscitis the defect size led to the choice of the expandable anterior device.

Postoperatively the patients received antibiotic treatment for 12 weeks according to the resistance spectrum. If no pathogen was found, broad-spectrum antibiotic treatment was initiated for 12 weeks. No bracing was necessary due to the high primary stability of the construct. Follow-up dates were six weeks, 12 weeks, six months, one year and three years postoperatively. At each follow-up lateral and anteroposterior (AP) X-rays were performed. Furthermore white blood cell (WBC) count and C-reactive protein (CRP) concentration were determined with standard laboratory protocols. Pain visual analogue scale (VAS) and Oswestry Disability Index (ODI) were also investigated after one and three years.

Statistical testing was performed with Student's *t*-test or with the Mann-Whitney U test depending on the normality determined by the Kolmogorov-Smirnov test.

Results

During the operation no complications were observed. A pathogen was found in 12 cases, and in 13 cases no pathogen could be identified. The most common bacteria were *Staphylococcus aureus* ($n=6$), followed by coagulase-negative staphylococci ($n=3$), *Escherichia coli* ($n=2$) and *Proteus mirabilis* ($n=1$).

In the postoperative course no implant-related complications were seen. Three patients died postoperatively: one patient did not recover from cardiac failure two weeks after the staged anterior procedure, a second patient died after a cardiac arrest six months after the operation and a third patient died eight months postoperatively secondary to pulmonary artery embolism. All remaining 22 patients could be observed up to the three-year follow-up.

No implant failure or recurrence of infection infection recurrence was seen in any patient. At the final follow-up the WBC count was $7.6 \pm 2.0/\text{nl}$, and the final CRP was below 5 mg/l in all patients. The sagittal profile was corrected in all cases (Figs. 1 and 2). From preoperative imaging to postoperative radiographs a mean correction of $12.3 \pm 11.9^\circ$ was achieved. From postoperative radiographs to the final follow-up there was a mean segmental loss of correction of $3.4 \pm 2.1^\circ$ into kyphosis, which was statistically not significant. Six patients with preoperative sensorimotor deficit recovered completely by the time of the final follow-up. One patient did not recover completely before he died due to pulmonary artery embolism.

The pain VAS dropped from 8.9 ± 1.0 (7; 10) postoperatively to 3.0 ± 0.8 (2; 4) ($p < 0.001$) after one year to 2.1 ± 1.7 (0; 4) after three years ($p < 0.001$). The ODI was 50 ± 18 (31; 66) after one year and improved to 23 ± 14 (11; 47) after three years ($p < 0.001$).

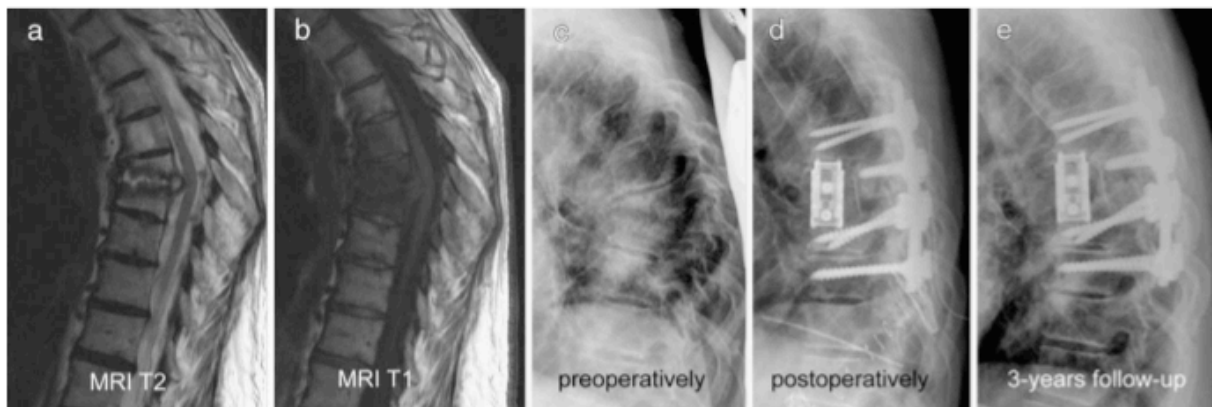


Fig. 1 This 76-year-old female patient presented with kyphosis due to destructive spondylodiscitis T7/8 with epidural abscess (a–c). The large defect after sagittal profile reconstruction and posterior instrumentation

was bridged by an expandable titanium cage and autologous bone grafting (d). Three years postoperatively no kyphotic sintering was found (e)

Discussion

In the majority of cases pyogenic spondylodiscitis can be treated non-operatively, even though antibiotic penetration into the disc space is remarkably low [3]. If bony structures are involved and large defects, deformities as well as abscesses are prevalent, surgical treatment is often required modalities [21]. The mainstays of successful surgical treatment are a radical débridement, abscess evacuation and decompression, followed by correction of the deformity and stabilisation of the affected segments. The long-term success of the surgical treatment depends on a stable fusion by bone grafting [5, 6, 17].

For decades stabilisation of the osteomyelitic spine with metal implants was avoided, because of bacterial adherence to metal surfaces. The *in vitro* experiments of Ha et al. [4] found a diverse bacterial adherence to commonly used metal surfaces dependent on biofilm formation and species.

Despite the historical problems with implant infection, the availability of titanium implants for anterior and posterior stabilisation has resulted in their use in the setting of spinal infection [8]. This was thought to be effective because some titanium surfaces show reduced bacterial biofilm adherence [4], and the local rich muscle covering with high vascularisation causes high immunity on site [7]. Nevertheless, Shad et al. [18] found in all patients despite successful fusion bacterial colonisation on implants after removal within a year after cervical spondylodiscitis treatment ($n=4$). Knowledge about the use of titanium cages in the infected anterior spine is still limited, but more and more authors advocate the use of cages in a 360° fusion, because of the improved correction of deformity [2, 9–12, 16, 17].

Fayazi et al. [2] used titanium mesh cages in a staged anterior-posterior procedure in 11 patients with spondylodiscitis. Revision was necessary in one patient because of



Fig. 2 This 72-year-old female patient presented with spondylodiscitis L3/4 and L4/5 with epidural abscess (a–c). The large defect after anterior débridement, including corpectomy L4, and abscess evacuation was

bridged by an expandable titanium cage and autologous bone grafting (d). Three years postoperatively no loss of correction was seen (e)

hardware failure. One patient developed pseudarthrosis. No patients showed Tony signs of recurrence of infection.

Korovessis et al. [9, 10] implanted titanium mesh cages in 14 and 17 patients with pyogenic spondylodiscitis. No loss in correction was found after a mean follow-up of 45 months. Revision was necessary in one patient.

The 22 patients with spondylodiscitis in whom Kuklo et al. [11] implanted titanium mesh cages with additional posterior instrumentation and had only minimal settling of the cage. Surgical revision without implant removal was necessary in two patients.

Lerner et al. [12] investigated the use of anterior titanium mesh cages in 43 patients with spondylodiscitis. They found a mean loss of correction of 1.4° at a mean follow-up of 2.5 years. With the exception of one patient who required anterior revision, all infections were eradicated.

The results of the largest series of patients with spondylodiscitis were published by Ruf et al. [17], who investigated the use of anterior titanium mesh cages in combination with posterior instrumentation in spinal reconstruction after spondylodiscitis in 88 patients. In three cases as many as three vertebrae had to be replaced. They found complete healing in all patients and adequate correction of the sagittal profile.

The study by Ozturk et al. [14] presents excellent long-term results in the treatment of spondylodiscitis with staged and non-staged procedures in 56 patients, 50 of whom received anterior titanium cages. They found solid fusion in all cases and a mean correction of deformity between 16 and 17.1° .

Recently the results of using titanium mesh cages in 22 patients by our study group were published [16]. No infection recurrence was seen after a mean follow-up of 36 months.

In an investigation by Aryan et al. [1] bone morphogenic protein-2 (BMP-2) was used with allograft in anterior titanium cages in ten patients and compared with titanium cages filled with autologous bone graft in five patients. For the mean follow-up of 20 months no recurrent infection was seen and solid fusion was found both in the BMP-2 and in the autograft group.

Expandable titanium cages have several advantages compared to non-expandable anterior devices. They require less surgical exposure because they can be expanded within the defect. Thus they can be manoeuvred more easily around the large vessels to the lower anterior spine. Furthermore distraction can be applied against the anteriorly acting compressive forces leading to effective anterior load uptake without the necessity of further intraoperative turning of the patient to perform posterior compression.

Our findings presented here are unique since they describe the three-year follow-up results of using expandable titanium cages in defects after destructive spinal infection.

Despite the wide availability of expandable titanium implants, few results of spondylitic spinal column reconstruction with these devices have been published to date.

Ulmar et al. [22] presented an investigation in 40 patients who received vertebral body replacement with an anterior expandable cage (Obelisc, Ulrich, Ulm, Germany) after posterior instrumentation. The mean follow-up was 16 months. There were five patients in this group with spondylodiscitis who had a mean loss of correction of only 1.6° in the postoperative course. Loss of correction typically occurred during the first 3 months.

These findings correlate with our results which are highly in favour of expandable devices for large defects. Even though implant designs differ widely, the biomechanical properties are similar, if additional posterior instrumentation is performed. Therefore expandable titanium cages are possibly an effective alternative to currently used titanium mesh cages, provided that adequate surgical techniques are applied. Radical débridement, correction of deformity with rigid stabilisation and bony fusion are the backbone of successful surgery in vertebral osteomyelitis.

References

1. Aryan HE, Lu DC, Acosta FL Jr, Ames CP (2007) Corpectomy followed by the placement of instrumentation with titanium cages and recombinant human bone morphogenetic protein-2 for vertebral osteomyelitis. *J Neurosurg Spine* 6:23–30
2. Fayazi AH, Ludwig SC, Dabbah M, Bryan Butler R, Gelb DE (2004) Preliminary results of staged anterior debridement and reconstruction using titanium mesh cages in the treatment of thoracolumbar vertebral osteomyelitis. *Spine J* 4:388–395
3. Gibson MJ, Karpinski MRK, Slack RCB, Cowlshaw WA, Webb JK (1987) The penetration of antibiotics into the normal intervertebral disc. *J Bone Joint Surg Br* 69:784–786
4. Ha KY, Chung YG, Ryoo SJ (2005) Adherence and biofilm formation of *Staphylococcus epidermidis* and *Mycobacterium tuberculosis* on various spinal implants. *Spine* 30:38–43
5. Ha KY, Shin JH, Kim KW, Na KH (2007) The fate of anterior autogenous bone graft after anterior radical surgery with or without posterior instrumentation in the treatment of pyogenic lumbar spondylodiscitis. *Spine* 32:1856–1864
6. Hadjipavlou AG, Mader JT, Necessary JT, Muffoletto AJ (2000) Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine* 25:1668–1679
7. Heyde CE, Boehm H, El Saghir H, Tschoke SK, Kayser R (2006) Surgical treatment of spondylodiscitis in the cervical spine: a minimum 2-year follow-up. *Eur Spine J* 15:1380–1387
8. Klöckner C, Valencia R (2003) Sagittal alignment after anterior debridement and fusion with or without additional posterior instrumentation in the treatment of pyogenic and tuberculous spondylodiscitis. *Spine* 28:1036–1042
9. Korovessis P, Petsinis G, Koureas G, Iliopoulos P, Zacharatos S (2006) One-stage combined surgery with mesh cages for treatment of septic spondylitis. *Clin Orthop Relat Res* 444:51–59
10. Korovessis P, Petsinis G, Koureas G, Iliopoulos P, Zacharatos S (2006) Anterior surgery with insertion of titanium mesh cage and posterior instrumented fusion performed sequentially on the same

- day under one anesthesia for septic spondylitis of thoracolumbar spine: is the use of titanium mesh cages safe? *Spine* 31:1014–1019
11. Kuklo TR, Potter BK, Bell RS, Moquin RR, Rosner MK (2006) Single-stage treatment of pyogenic spinal infection with titanium mesh cages. *J Spinal Disord Tech* 19:376–382
 12. Lerner T, Schulte T, Bullmann V, Schneider M, Hackenberg L, Liljenqvist U (2006) Anterior column reconstruction using titanium ring cages in severe vertebral osteomyelitis. *Eur J Trauma* 32:227–237
 13. McGuire RA, Eismont FJ (1994) The fate of autogenous bone graft in surgically treated pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Spinal Disord* 7:206–215
 14. Ozturk C, Aydinli U, Vural R, Sehirlioglu A, Mutlu M (2007) Simultaneous versus sequential one-stage combined anterior and posterior spinal surgery for spinal infections (outcomes and complications). *Int Orthop* 31:363–366
 15. Robinson Y, Reinke M, Kayser R, Ertel W, Heyde CE (2007) Postoperative multisegmental lumbar discitis treated by staged ventrodorsal intervention. *Surg Infect (Larchmt)* 8:529–534
 16. Robinson Y, Tschöke SK, Finke T, Kayser R, Ertel W, Heyde CE (2008) Successful treatment of spondylodiscitis using titanium cages. *Acta Orthop* (in press)
 17. Ruf M, Stoltze D, Merk HR, Ames M, Harms J (2007) Treatment of vertebral osteomyelitis by radical debridement and stabilization using titanium mesh cages. *Spine* 32:E275–E280
 18. Shad A, Shariff S, Fairbank J, Byren I, Teddy PJMAD, Cadoux-Hudson TAD (2003) Internal fixation for osteomyelitis of cervical spine: the issue of persistence of culture positive infection around the implants. *Acta Neurochir (Wien)* 145:957–960
 19. Stoltze D, Harms J (1999) Correction of posttraumatic deformities. Principles and methods (in German). *Orthopade* 28:731–745
 20. Tali ET (2004) Spinal infections. *Eur J Radiol* 50:120–133
 21. Tay BKB, Deckey J, Hu SS (2002) Spinal infections. *J Am Acad Orthop Surg* 10:188–197
 22. Ulmar B, Richter M, Kelsch G, Cakir B, Puhl W, Huch K (2005) Distractible vertebral body replacement for the thoracic and lumbar spine. *Acta Orthop Belg* 71:467–471
 23. Wlodarski KH, Galus R (2005) Histological aspects of bone fracture healing. *Ortop Traumatol Rehabil* 7:351–360

2.4 Single-Stage epidural catheter lavage with posterior spondylodesis in lumbar pyogenic spondylodiscitis with multilevel epidural abscess formation

Tschöke S.K., Kayser R., Gulow J., von der Höh N., von Salis-Soglio G., Heyde C.-E.

Die multisegmentale epidurale Abszedierung ist per se eine potentiell lebensbedrohliche Erkrankung. Während einige Autoren in Abwesenheit neurologischer Symptome zunächst eine konservative Therapie empfehlen, ist für andere bereits beim bildmorphologischen Nachweis einer epiduralen Abszedierung die Indikation zur operativen Therapie gegeben [83, 84]. Bis heute fehlt jedoch eine einheitliche operative Vorgehensweise. In der Literatur wurden bislang nur wenige Einzelfälle beschrieben, bei denen je nach Befund perkutan minimal-invasiv dekomprimierende Techniken oder gar multisegmentale Laminektomien zum Erfolg führten. Die multisegmentale epidurale Abszedierung im kausalen Zusammenhang mit einer monosegmentalen pyogenen Spondylodiszitis der Lendenwirbelsäule stellt daher in der Planung und Durchführung der operativen Therapie eine seltene Herausforderung dar. In der nachfolgenden Studie wurde ein von uns im Rahmen eines monosegmentalen Débridements mit Spondylodese modifiziertes Verfahren etabliert, mit dem die Drainage eines nach kranial oder kaudal über mehrere Segmente hinweg auslaufenden epiduralen Abszesses über den bestehenden operativen Zugang ermöglicht wird. In der retrospektiven Analyse zeigte sich in allen 10 mit diesem Verfahren behandelten Fällen eine komplette Ausheilung der pyogenen Spondylodiszitis und des epiduralen Abszesses ohne Infektrezidiv.

Single-Stage Epidural Catheter Lavage with Posterior Spondylodesis in Lumbar Pyogenic Spondylodiscitis with Multilevel Epidural Abscess Formation

Sven K. Tschoeke¹ Ralph Kayser² Jens Gulow³ Nicolas von der Hoeh³ Georg von Salis-Soglio³
Christoph Heyde³

¹ Department of Spine Surgery, Parkkrankenhaus Leipzig GmbH, Leipzig, Germany

² Department of Orthopaedic Surgery, University of Greifswald, Greifswald, Germany

³ Department of Orthopaedic Surgery, University of Leipzig, Leipzig, Germany

Address for correspondence Sven K. Tschoeke, MD, Department of Spine Surgery, Parkkrankenhaus Leipzig GmbH, Struempellstrasse 41, Leipzig 04289, Germany, (e-mail: tschoeke73@web.de).

J Neurol Surg A 2014;75:447–452.

Abstract

Background Despite significant advances in the conservative management of pyogenic spondylodiscitis, consecutive instability, deformity, and/or neurologic compromise demands a prompt surgical intervention. However, in rare cases involving additional multilevel epidural abscess formation, the appropriate surgical strategy remains controversial. In this retrospective cohort analyses, we evaluated the efficacy of a single-stage posterior approach with the addition of a one-time multilevel epidural lavage via the surgically exposed interlaminar fenestration of the infected segment.

Methods From January 2009 through December 2010, 73 patients presenting pyogenic spondylodiscitis with instability of the lumbar spine were admitted. In all cases, the surgical strategy included a radical resection of the affected intervertebral disc and stabilization by intervertebral fusion using a titanium cage with autologous bone grafting in a level-dependent posterior approach with additional pedicle screw-and-rod instrumentation. In cases where multilevel abscess formation was evident, the standard surgical procedure was complemented by drainage and irrigation of the abscess from posterior by carefully advancing a soft infant feeding tube via the surgically exposed epidural space under fluoroscopic guidance. All patients received complementary oral antibiotic therapy for 12 weeks and were followed-up for a minimum of 12 months postoperatively.

Results Ten patients (three male and seven female patients; mean age: 64.9 ± 10.9 years) presented with an additional lumbar epidural abscess extending beyond three levels proximal or distal to the infected disc. In all 10 patients the laboratory-chemical inflammatory parameters (leukocyte count, C-reactive protein) remained within the physiologic range after completing antibiotic therapy throughout the 1-year follow-up period. The plain radiographs and magnetic resonance imaging demonstrated solid

Keywords

- ▶ epidural abscess
- ▶ pyogenic spondylodiscitis
- ▶ epidural lavage
- ▶ single-stage surgery
- ▶ posterior spondylodesis

received
January 20, 2013
accepted after revision
November 6, 2013
published online
February 19, 2014

© 2014 Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0034-1368684>
ISSN 2193-6315.

fusion and the complete remission of the initial abscess formation after 3 to 6 months with no recurrence of infection, respectively.

Conclusion The onetime epidural lavage presented in this small patient cohort proved to be an effective surgical adjunct with minimal exposure-related morbidity. We believe that the possibility of early mobilization and the patient's increased rehabilitation potential reduce the risk of nosocomial complications that often coincide with this multimorbid high-risk group of patients.

Introduction

Bacterial infections of the spine (such as spondylodiscitis, vertebral osteomyelitis, and/or spinal epidural abscess formation) are a rather seldom entity of skeletal disorders, representing only 2 to 7% of all acute osteomyelitis cases.¹⁻³ Moreover, the more frequent use of spinal instrumentation and application of drug injection techniques to relieve back pain conservatively in an aging population have led to an increasing prevalence of pyogenic spondylodiscitis and/or spinal epidural abscess formation over the past 2 decades.^{4,5} Despite today's advanced treatment options, these potentially lethal conditions often elude diagnosis and thus receive suboptimal therapies. Patients presenting with pyogenic spondylodiscitis and spinal epidural abscess formation often show significant predisposing comorbidities and therefore may rapidly progress to a state of critical illness. In most cases clinical symptoms are nonspecific and microbiological detection of the causative organism is difficult or even impossible.^{6,7} Moreover, the spinal epidural abscess itself, either as the primary cause or secondary finding in magnetic resonance imaging (MRI), poses a high risk of permanent neurologic deficits and increased mortality. Respectively, cases presenting a multilevel epidural abscess in addition to pyogenic spondylodiscitis are rare and demand special consideration when planning the appropriate treatment strategy. In mild cases of pyogenic spondylodiscitis without neurologic impairment, kyphotic deformity, or destabilizing osseous lesions, conservative treatment has proven to result in good clinical outcomes.⁸ However, in cases that have failed medical management or show imminent or evident instability and deformity, surgical debridement with fusion is indicated.⁹⁻¹¹ In this study, we present our single-stage surgical management and clinical outcome of 10 high-risk patients with a multilevel epidural abscess in severe pyogenic spondylodiscitis of the lumbar spine undergoing primary surgical debridement and fusion.

Material and Methods

Patients

Patients presenting with pyogenic spondylodiscitis requiring surgical treatment were retrospectively enrolled into the study upon admission to the departments of orthopaedic surgery of the University Hospital Leipzig and the University Hospital Greifswald from January 2009 through December 2010. Indi-

cation for surgery included instability due to secondary osseous lesions of the bony endplates, secondary lumbar kyphosis, immobilizing pain, neurologic impairment, and/or sepsis. Neurologically intact and nonseptic patients with an isolated epidural abscess were excluded due to the primarily conservative therapeutic approach.

Laboratory chemical parameters included a routine blood count, C-reactive protein (CRP) levels and, in cases of systemic inflammatory response syndrome or sepsis, plasma levels of procalcitonin. The neurologic state was evaluated according to the American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale. In patients presenting a state of critical illness prior to surgery, multiple organ dysfunction was rated according to the cumulative component of the multiple organ dysfunction score as described by Marshall and colleagues (cardiovascular, hematologic, hepatic, neurologic, pulmonary, and renal).¹² SIRS and/or sepsis were defined as previously outlined by the International Sepsis Definition Conference.¹³ Written and informed consent was obtained prior to clinical documentation and surgery. In cases where written and informed consent could not be obtained from the patient due to severity of the disease the consent was obtained from the closest relative, respectively.

Imaging

Following the mandatory clinical evaluation, all patients received two-plane radiographic imaging of the respective spinal region of interest and subsequent MRI of the complete spine with contrast medium. MRI was performed on 1.5-T imagers (Infera, Philips) using a surface coil or spine coil. Axial (TR/TE, 350/650) and sagittal (TR/TE, 11/30) T1-weighted MR images and fast spin-echo (TR/TE, 3000/4000) or turbo spin-echo (TR/TE, 76/108) T2-weighted images were obtained. In addition, axial (TR/TE, 350/800) and sagittal (TR/TE, 11/30) fat-suppressed T1-weighted images were obtained after intravenous (IV) infusion of 0.1 mmol/kg of gadoteric acid (Dotarem, Guerbet, France). The presence or absence of individual imaging criteria was evaluated to make an overall assessment of the type of spondylitis. Furthermore, the margin of paraspinal abnormal signal, the appearance of the abscess walls, the extent of subligamentous spread, horizontal bandlike sparing of the body, involvement of multiple vertebral bodies, the involvement of the cervical, thoracic, and/or lumbar spine, involvement of the psoas muscles, and the signal intensity of involved vertebral bodies were evaluated. The abscess wall was assessed on the basis of

the contrast-enhanced images. The signal intensity in the marrow of abnormal vertebrae was considered hypointense, isointense, or hyperintense by comparison with the signal intensity of normal vertebrae in the same patient on T1- and T2-weighted images. Multilevel epidural abscess formation was defined as the epidural pyogenic spread to more than three segments proximal or distal to the infected intervertebral disc.

Surgery

In all cases meeting the previously mentioned criteria for surgery, the surgical strategy included a single-stage radical resection of the affected intervertebral lumbar disc, bony debridement, and intervertebral fusion.

Using an exclusively posterior approach, the infected disc was radically resected with isochronal debridement of the disc space and osseous endplates. Intervertebral fusion was performed by implanting a titanium cage (Harm's mesh or Devex, DePuy Spine, Kitzingen, Germany) with a blend of gentamycin foam (Sulmycin Implant, EUSA Pharma, Europe) and autologous bone graft in a posterior lumbar-interbody-fusion technique. Finally, definite stabilization of the infected segment was completed by a single-level posterior pedicle screw-and-rod instrumentation.

Onetime drainage of the abscess was achieved by carefully inserting a soft infant feeding tube ($\text{Ø}4.7\text{mm} = 14\text{F}$) via the surgically exposed interlaminar portion of the infected segment and advancing it proximally under fluoroscopic guidance into the epidural space shortly beyond the respective level as indicated on preoperative MRI (**Fig. 1**). After fluoroscopic confirmation of the correct epidural placement and level, the catheter was gently slid back and forth, thereby draining purulent fluid and irrigating with Ringer solution and 0.02% polyhexanide (Lavanid, Serag-Wiessner, Naila, Germany) followed by flushing with isotonic sodium chloride solution. At the point of clear irrigation the feeding tube was removed, the posterior screw-and-rod instrumentation completed, and the wounds closed in a standard single-layer fashion, thus completing the single-stage surgical procedure.



Fig. 1 Intraoperative fluoroscopic image after introduction and advancing of the soft infant feeding tube (black arrows).

Postoperative Treatment and Clinical/Radiographic Follow-Up

All patients received complementary oral antibiotics (clindamycin and rifampicin) for 12 weeks postoperatively. In cases where no pathogen was identified, broad-spectrum antibiotic regimens, primarily clindamycin, were applied. Radiographic (plain lateral and anteroposterior conventional radiographs) laboratory chemical (CRP, leukocyte count), and clinical follow-up were performed 6 weeks, 3 months, 6 months, and 1 year postoperatively. In addition, pain on a visual analog scale and the Oswestry Disability Index were recorded. Postoperative bracing was not applied.

Results

A total number of 73 patients (42 male and 31 female patients) admitted from January 2009 through December 2010 with lumbar pyogenic spondylodiscitis met the criteria for surgical therapy. Ten of these patients (three male and seven female patients; mean age 64.9 ± 10.9 years) demonstrated pyogenic spondylodiscitis with the epidural abscess extending beyond three levels proximally or distally from the infected disc on preoperative MRI. The most common comorbidity was diabetes mellitus (**Table 1**). All 10 patients had a past medical history of acute bacterial infection involving either the nasopharynx or the respiratory tract, and three patients ($n = 3$) ultimately presented with sepsis. Neurologic impairment was evident in three cases ($n = 3$), all showing an incomplete paraplegia classified as ASIA grade C. The average postoperative stay on the intensive care unit was 3.2 days (0–10 days).

Microbiological analyses of specimens obtained during the surgical debridement and lavage identified the pathogen in seven cases (**Table 2**). Broad-spectrum IV antibiotics were continued for a 7-day minimum postoperatively. Thereafter, antibiotics were continued adjusting for bacterial resistance and taken orally by the time of discharge. In cases where neurologic impairment was absent, full ambulation was achieved within 10 days after surgery, and all patients were discharged to recover at home at an average of 27.1 ± 5.7 days postoperatively (hospitalization: 20–36 days). The three patients showing incomplete paraplegia were transferred to a specialized rehabilitation clinic between days 23 and 27 postoperatively for further recovery. Two patients showed complete recovery and full ambulation at the 6-month postoperative clinical and radiographic follow-up without any signs of residual neurologic

Table 1 Comorbidities

Acute bacterial infection: 10
Coronary heart disease: 6
Diabetes mellitus: 7
Rheumatoid arthritis: 1
Chronic obstructive pulmonary disease: 2
Intestinal inflammation (colitis, Crohn disease): 2

Table 2 Pathogens detected

<i>Staphylococcus aureus</i> : 4
<i>Escherichia coli</i> : 2
<i>Enterococcus faecalis</i> : 1
None: 3

deficits (ASIA grade E) (→ Fig. 2 and 3). The remaining patient improved but retained incomplete neurologic deficits (ASIA grade D).

Of the 10 patients included in the study, only one patient showed an implant-related complication with a secondary dislocation of the titanium cage due to a progressive osteolytic defect of the endplates 8 weeks postoperatively. Thus revision surgery with removal of the titanium cage, bone grafting, and extended posterior instrumentation was required. None of the cases were noted to have any signs of recurrent infection.

Discussion

Pyogenic spondylodiscitis with multilevel epidural abscess formation is a severe and critical condition of the spine with a high mortality rate.^{14–17} Although the medical management remains the basic treatment in mild cases of pyogenic spondylodiscitis without instability or neurologic compromise, all others may require surgical debridement either with or without fusion.^{18,19} Particularly in selected cases with a multilevel epidural abscess formation, drainage of the abscess using the technique described was reported to be more

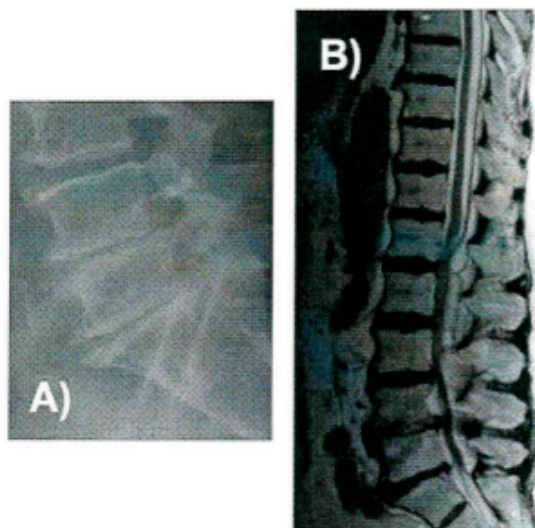


Fig. 2 A 75-year old male patient presenting with a cauda syndrome and spondylodiscitis at the L4–L5 level. (A) The preoperative conventional lateral X-ray and (B) magnetic resonance imaging of the lumbar spine demonstrate segmental instability at L4–L5 and epidural abscess formation from T12 to S1.

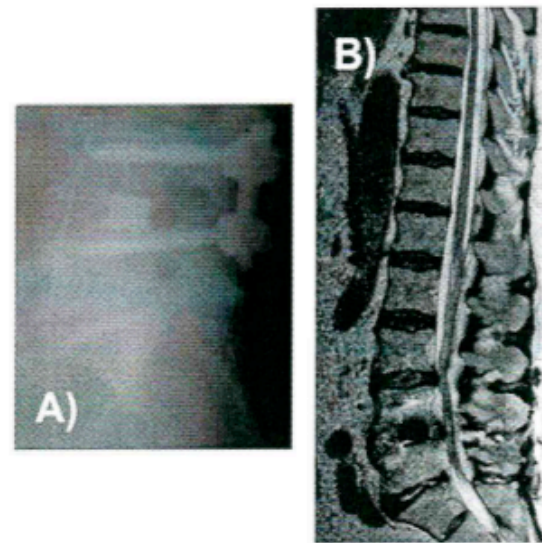


Fig. 3 After posterior debridement, bone grafting, and cage interposition with posterior pedicle screw-and-rod instrumentation, the patient showed complete neurologic recovery and full ambulation at the time of discharge. (A) The postoperative conventional lateral X-ray and (B) magnetic resonance imaging of the lumbar spine show the correct implant positioning with no residual abscess.

effective when compared with patients receiving conservative treatment only.^{19,20} In this context, recent case reports of few single institutions have demonstrated a wide variety of surgical techniques ranging from continuous epidural drainage to multilevel laminectomies without stabilization, yet with controversial results. In our study, we attempted to combine a less invasive but equally efficient radical surgical debridement and fusion technique to address all aims of a primary surgical management. Thus our surgical management included the stabilization of the affected motion segment by a single-level posterior screw-and-rod fixation, disc removal, and debridement with implantation of bone grafting and a titanium cage, in combination with a onetime multilevel epidural catheter lavage via a single posterior interlaminar approach as previously described by Greiner-Perth and colleagues.²¹ Moreover, despite variable mortality rates reported in other studies, 9 of the 10 patients included in this study showed complete recovery, no recurrence of infection, and a disease-free survival of 100% within the 1-year postoperative follow-up.

Other authors have described diverse debridement techniques to decompress and drain including multilevel laminectomies and percutaneous drainage guided by computed tomography, primarily in cases where infection of the vertebra and the adjacent disc with osseous destruction and secondary instability were nonexistent.^{18–20} In revision surgery at other articular regions (e.g., hip and knee), placement of metal implants into an infectious site has been avoided, thus recommending a two-stage procedure with primary resection and secondary stabilization or joint replacement, respectively.²² On the basis of this principle, Nakase and

colleagues reported a two-stage surgical strategy in nine patients (with or without hardware). Eight patients had epidural abscess formation which, however, did not exceed more than two levels distant from the lesion.²³

With regard to achieving immediate stabilization, reconstruction of the sagittal alignment and rapid postoperative mobilization, the debate among spine surgeons worldwide now leans toward implanting titanium devices at the infected site in a single stage.^{24,25} However, in cases where epidural abscess formation and significant osseous destruction with secondary kyphotic deformity and instability are excluded, alternative treatment options should be assessed strictly considering the individual clinical parameters and patient compromise. Thus minimally invasive procedures such as percutaneous posterior instrumentation have shown equally efficient outcomes when compared with the more invasive dorsoventral procedures.^{26,27} Although there is some evidence that an exclusively anterior approach to the lumbar spine in pyogenic vertebral osteomyelitis promises a higher grade of pain reduction in the short-term follow-up,²⁸ it may hold a higher risk of complications when addressing multilevel epidural abscess formation.

We recognize that this operative strategy may not accomplish complete debridement of the epidural space. However, catheterization and irrigation using a small fine-bore catheter advanced through the surgically exposed interlaminar portion of the infected segment is an effective treatment modality to reduce both the mass effect caused by the epidural abscess as well as the infection-related secondary processes (e.g., vascular compromise or toxic effects).²⁹ In conclusion, we have incorporated this type of surgical exposure and technique into our standardized treatment protocol to limit the surgery-related morbidity otherwise reported in cases undergoing multilevel laminectomies for spondylodiscitis and multilevel epidural abscess formation.

Acknowledgment

The authors would like to thank Mandy Gabel for her kind efforts and assistance in acquisition and evaluation of all the in-house clinical and outpatient follow-up data.

Conflict of Interest

The authors have nothing to disclose.

References

- Müller EJ, Russe OJ, Muhr G. Osteomyelitis of the spine [in German]. *Orthopade* 2004;33(3):305–315
- Osenbach RK, Hitchon PW, Menezes AH. Diagnosis and management of pyogenic vertebral osteomyelitis in adults. *Surg Neurol* 1990;33(4):266–275
- Tyrrell PN, Cassar-Pullicino VN, McCall IW. Spinal infection. *Eur Radiol* 1999;9(6):1066–1077
- Jevtic V. Vertebral infection. *Eur Radiol* 2004;14(Suppl 3):E43–E52
- Strecker W, Russ M, Schulte M. Hematogenous osteomyelitis in adults [in German]. *Orthopade* 2004;33(3):273–286
- Lora-Tamayo J, Euba G, Narváez JA, et al. Changing trends in the epidemiology of pyogenic vertebral osteomyelitis: the impact of cases with no microbiologic diagnosis. *Semin Arthritis Rheum* 2011;41(2):247–255
- Swanson AN, Pappou IP, Cammisa FP, Girardi FP. Chronic infections of the spine: surgical indications and treatments. *Clin Orthop Relat Res* 2006;444:100–106
- Fukuda K, Miyamoto H, Uno K, Okada Y. Indications and limitations of conservative treatment for pyogenic spondylitis. *J Spinal Disord Tech* 2012
- Dimar JR, Carreon LY, Glassman SD, Campbell MJ, Hartman MJ, Johnson JR. Treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis with anterior debridement and fusion followed by delayed posterior spinal fusion. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(3):326–332
- Guerado E, Cerván AM. Surgical treatment of spondylodiscitis. An update. *Int Orthop* 2012;36(2):413–420
- Stüer C, Stoffel M, Hecker J, Ringel F, Meyer B. A staged treatment algorithm for spinal infections. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2013;74(2):87–95
- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med* 1995;23(10):1638–1652
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29(4):530–538
- Ansari A, Davies DW, Lohn JW, Culpan P, Etherington G. Extensive spinal epidural abscess associated with an unremarkable recovery. *Anaesth Intensive Care* 2004;32(6):825–829
- Grieve JP, Ashwood N, O'Neill KS, Moore AJ. A retrospective study of surgical and conservative treatment for spinal extradural abscess. *Eur Spine J* 2000;9(1):67–71
- Lange M, Tiecks F, Schielke E, Yousry T, Haberl R, Oeckler R. Diagnosis and results of different treatment regimens in patients with spinal abscesses. *Acta Neurochir (Wien)* 1993;125(1–4):105–114
- Soehle M, Wallenfang T. Spinal epidural abscesses: clinical manifestations, prognostic factors, and outcomes. *Neurosurgery* 2002;51(1):79–85; discussion 86–87
- Hanaoka N, Kawasaki Y, Sakai T, et al. Percutaneous drainage and continuous irrigation in patients with severe pyogenic spondylitis, abscess formation, and marked bone destruction. *J Neurosurg Spine* 2006;4(5):374–379
- Panagiotopoulos V, Konstantinou D, Solomou E, Panagiotopoulos E, Marangos M, Maraziotis T. Extended cervicolumbar spinal epidural abscess associated with paraparesis successfully decompressed using a minimally invasive technique. *Spine (Phila Pa 1976)* 2004;29(14):300–303
- Urrutia J, Rojas C. Extensive epidural abscess with surgical treatment and long term follow up. *Spine J* 2007;7(6):708–711
- Greiner-Perth R, Allam Y, Silbermann J, Gahr R. A less invasive posterior approach for the management of extended secondary epidural abscess: technical note. *Zentralbl Neurochir* 2007;68(3):119–122
- Moyad TF, Thornhill T, Estok D. Evaluation and management of the infected total hip and knee. *Orthopedics* 2008;31(6):581–588, quiz 589–590
- Nakase H, Matsuda R, Tamaki R, Tei R, Park YS, Sakaki T. Two-stage management for vertebral osteomyelitis and epidural abscess: technical note. *Neurosurgery* 2006;58(6):E1219; discussion E1219
- Robinson Y, Tschoeke SK, Finke T, Kayser R, Ertel W, Heyde CE. Successful treatment of spondylodiscitis using titanium cages: a 3-year follow-up of 22 consecutive patients. *Acta Orthop* 2008;79(5):660–664
- Robinson Y, Tschoeke SK, Kayser R, Boehm H, Heyde CE. Reconstruction of large defects in vertebral osteomyelitis with expandable titanium cages. *Int Orthop* 2009;33(3):745–749

452 Lumbar Pyogenic Spondylodiscitis Tschoeke et al.

- 26 Deininger MH, Unfried MI, Vougioukas VI, Hubbe U. Minimally invasive dorsal percutaneous spondylodesis for the treatment of adult pyogenic spondylodiscitis. *Acta Neurochir (Wien)* 2009; 151(11):1451–1457
- 27 Özkan N, Sandalcioglu IE, Petr O, et al. Minimally invasive transpedicular dorsal stabilization of the thoracolumbar and lumbar spine using the minimal access non-traumatic insertion system (mantis): preliminary clinical results in 52 patients. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 2012;73(6):369–376
- 28 Si M, Yang ZP, Li ZF, Yang Q, Li JM. Anterior versus posterior fixation for the treatment of lumbar pyogenic vertebral osteomyelitis. *Orthopedics* 2013;36(6):831–836
- 29 Cottle L, Riordan T. Infectious spondylodiscitis. *J Infect* 2008;56(6): 401–412

2.5 Single-stage debridement and spinal fusion using PEEK-cages through a posterior approach for eradication of lumbar pyogenic spondylodiscitis:

A safe treatment strategy for a detrimental condition

Tschöke S.K., Fuchs H., Schmidt O., Gulow J., von der Höh N., Heyde C.-E.

Die Grundvoraussetzung für eine sichere Ausheilung der pyogenen Spondylodiszitis mit nachhaltiger Segmentstabilität ist die vollständige Osteointegration des Implantates mit solider knöcherner Durchbauung des debridierten Bandscheibenraumes. Dabei kommt dem Implantat, insbesondere in der frühen postoperativen Phase bei noch unvollständiger knöcherner Durchbauung eine besondere lasttragende Rolle zu. Obwohl der Einsatz metallischer Implantate im entzündlichen Gewebe bis heute noch kontrovers diskutiert wird, haben sich in der operativen Therapie der pyogenen Spondylodiszitis Titanimplantate als intervertebrale Platzhalter etablieren können. Dennoch führt die Diskrepanz der Elastizitätsmodule von Titanimplantat und Knochen nicht selten zu einem stressbedingten Knochenabbau im Bereich der Kontaktflächen [85-87]. Bei einer verzögerten oder unzureichenden knöchernen Durchbauung sowie im dichtegeminderten (osteoporotischen) Knochen, ist damit das Risiko einer Implantatsinterung mit vorzeitiger Lockerung und konsekutiver Kyphose sowie einem daraus resultierenden Implantatversagen gegeben. Um diesen potentiellen Nachteil von Titanimplantaten gerade bei Patienten mit reduzierter Knochenqualität (Osteopenie/Osteoporose) zu vermeiden, wurden in den letzten 20 Jahren alternative Materialien (wie z.B. PEEK oder Siliziumnitrid) mit biomechanisch und osteointegrativ

verbesserten Eigenschaften entwickelt. In der operativen Therapie der pyogenen Spondylodiszitis galten diese aufgrund der zu befürchtenden Entwicklung eines bakteriellen Biofilms an der Kunststoff-Implantatoberfläche als ungeeignet. Erste Fallberichte in der operativen Behandlung zervikaler Spondylodiszitiden mit PEEK-Implantaten zeigten allerdings vielversprechende Ausheilungsergebnisse [70, 71]. Der Einsatz von PEEK-Implantaten in der operativen Therapie der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis blieb bislang jedoch umstritten. Mit der nachfolgenden Studie gelang die erste prospektive Analyse einer größeren Fallserie, die eine erfolgreiche Ausheilung durch eine einzeitige Spondylodese mit PEEK-Cages über einen ausschließlich dorsalen Zugang nachweisen konnte. Die Ergebnisse der Nachuntersuchungen bis zu 5 Jahren bestätigten in allen 18 Fällen eine solide knöcherne Fusion ohne Rezidivinfektion.



RESEARCH

Open Access

Single-stage debridement and spinal fusion using PEEK cages through a posterior approach for eradication of lumbar pyogenic spondylodiscitis: a safe treatment strategy for a detrimental condition

Sven K. Tschöke^{1*}, Holger Fuchs¹, Oliver Schmidt¹, Jens Gulow², Nicolas H. von der Hoeh² and Christoph-E. Heyde²**Abstract**

Background: Pyogenic infections of the lumbar spine are a rare but critical pathology, yet with considerably high mortality rates. In cases indicating surgical therapy, the implantation of titanium cages or autologous bone grafts represent today's gold standard. Although non-metallic implants such as poly-ether-ether-ketone (PEEK) have proven to be advantageous in diverse degenerative conditions, their safety and practicability in lumbar spine infection remains questionable. Moreover, the efficacy of a single-step radical debridement of the infected disc space with subsequent fusion from a strictly posterior approach continues to be an issue of debate. We therefore sought to evaluate the feasibility, clinical and radiological outcome of a single-step TLIF procedure using oblique PEEK cages in the surgical management of patients with lumbar pyogenic spondylodiscitis.

Methods: From January 2009 through December 2013, all patients meeting the indication for surgical treatment of lumbar pyogenic spondylodiscitis were included. Patients demonstrating intact cortical bone on preoperative CT received a single-step radical debridement of the infected intervertebral disc space, posterior screw-and-rod instrumentation and implantation of an oblique PEEK cage using the TLIF technique. Oral antibiotics were continued for 12 weeks postoperatively and clinical and radiological results recorded throughout a minimum 1-year clinical follow-up.

Results: A total of 104 patients were admitted to receive surgical therapy for lumbar pyogenic spondylodiscitis. Within this patient population, 18 patients met the diagnostic criteria to receive the implantation of an oblique PEEK cage. Pathogens were detected in 13 cases with *Staph. aureus* being the predominant causative organism. All patients were discharged to recover in their domestic environment. Throughout the first year of clinical and radiological follow-up and beyond, none of the 18 patients demonstrated any signs of residual neurologic deficits or recurrent infection. Furthermore, two-plane conventional X-rays showed no significant implant subsidence or failure at any of the given time-points in up to 5 years postoperatively.

Conclusions: In patients meeting the criteria for surgical treatment of lumbar pyogenic spondylodiscitis, the implantation of PEEK cages using a single-step TLIF approach is a safe and feasible procedure. Based on our experience, the concern of a recurrent infection when implanting non-metallic cages may be refuted in carefully selected patients.

Keywords: Pyogenic spondylodiscitis, Lumbar spine, Spondylodesis, PEEK cage, Surgical therapy

* Correspondence: tschoeke73@web.de

¹Department of Spine Surgery, HELIOS Park Hospital Leipzig, Leipzig, Germany

Full list of author information is available at the end of the article



© 2015 Tschöke et al. **Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made. The Creative Commons Public Domain Dedication waiver (<http://creativecommons.org/publicdomain/zero/1.0/>) applies to the data made available in this article, unless otherwise stated.

Introduction

Pyogenic infections of the spine remain a seldom entity, yet associated with a high mortality of up to 17 % [1, 2]. Mild cases of spondylitis and/or spondylodiscitis without significant osseous destruction and consecutive instability may be successfully managed by conservative treatment, primarily antibiotic therapy and bracing. However, in more advanced states, particularly those with sepsis, impending or current deformity, significant instability and/or neurological compromise, a surgical treatment is mandatory. Thus, posterior pedicle screw-and-rod instrumentation, along with decompression of the spinal canal, radical debridement of the infected disc and intervertebral fusion using either titanium cages or autologous bone graft are considered today's gold standard [3–6]. Although tricortical bone strut grafting for intervertebral fusion is widely accepted, the frequent incidence of a coherent donor site morbidity (e.g. persistent pain or fracture) remains a serious postoperative management problem [7]. In addition, the use of titanium cages is a reliable construct with regard to fusion rates, secondary kyphotic deformity and other primarily graft-associated complications (e.g. subsidence, fracture and necrosis/osteolysis) [4, 5, 8–11]. Moreover, recent advances in the development and design of titanium implants have enabled spine surgeons to complete both the requisite debridement of the infected disc and correction of deformity from a single posterior approach. In patients, where degenerative deformity (e.g. spondylolisthesis, lumbar scoliosis) and/or multiple comorbidities are present, limiting the surgical procedure to a single approach and event may significantly influence its respective result.

In contrast to the wide-spread use of poly-ether-ether-ketone (PEEK) as a biocompatible alternative to metal implants in various degenerative spinal disorders, its implementation within the primary surgical treatment of pyogenic spondylodiscitis remains an issue of debate. Although initial observations in recent small cohort studies including patients with cervical and or thoracolumbar/lumbar spondylodiscitis [11–13] have shown promising results, the implantation of PEEK as a synthetic material into a formerly infected site has not yet obtained general acceptance. This study demonstrates our initial results from a non-randomized controlled study including 18 patients with lumbar pyogenic spondylodiscitis treated by a standard TLIF-technique using oblique PEEK-cages with posterior screw-and-rod instrumentation. Furthermore, we discuss these results in the context of the most recent literature and our own experience with titanium cages.

Material and Methods

Patients

Patients presenting with pyogenic spondylodiscitis requiring surgical treatment were prospectively enrolled

into the study upon admission to the Departments of Orthopaedic Surgery of the University Hospital Leipzig and the Department of Spine Surgery at the HELIOS Park Hospital Leipzig from January 2009 through December 2013. Indication for surgery included either failure of conservative treatment with image verified disease progression, secondary instability due to critical osseous lesions of the bony endplates or cortical bone, secondary lumbar kyphosis, immobilizing pain and/or neurological impairment. Patients demonstrating intact cortical bone of the adjacent vertebral endplates on CT were selected to receive an oblique PEEK cage as described below. All other patients received a standard titanium cage using the same surgical approach. Patients presenting with an infectious pathology of more than two respective segments were excluded from this study.

Laboratory chemical parameters included a routine blood count, C-reactive protein (CRP) serum levels and, in cases of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) or sepsis, plasma levels of procalcitonin (PCT). The neurologic state was evaluated according to the American Spinal Injury Association (ASIA) impairment scale. In patients presenting a state of critical illness prior to surgery, multiple organ dysfunction was rated according to the cumulative component. The Multiple Organ Dysfunction Score (MODs) was applied as described by Marshall and colleagues (cardiovascular, hematologic, hepatic, neurologic, pulmonary, and renal) [14]. SIRS and/or sepsis were defined as previously outlined by the International Sepsis Definition Conference [15]. Written and informed consent was obtained prior to clinical documentation and surgery. In cases where written and informed consent was unfeasible due to the nature of the patient's clinical state and/or course of treatment, the consent was obtained from the closest dependent, respectively.

Imaging

Following the mandatory clinical evaluation, all patients were diagnosed by two-plane radiographic imaging of the respective spinal region and subsequent magnetic resonance imaging (MRI) of the complete spine with contrast medium. MRI was performed on 1.5-T imagers (Infera, Philips) using a surface coil or spine coil. Axial and sagittal T1-weighted MR images (TR range/TE range, 350–650/11–30) and fast spin-echo or turbo spin-echo T2-weighted images (3,000–4,000/76–108) were obtained. In addition, axial and sagittal fat-suppressed T1-weighted images (350–800/11–30) were obtained after IV infusion of 0.1 mmol/kg of gadoteric acid (Dotarem®, Guerbet, France). Presence or absence of individual imaging criteria was evaluated to make an overall assessment of the type of spondylodiscitis, respectively. The signal intensity in the marrow of

abnormal vertebrae was considered hypointense, isointense, or hyperintense by comparison with the signal intensity of normal vertebrae in the same patient on T1- and T2-weighted images. Based on the indication for surgery, patients were subject to an additional 1 mm thin-film computer tomography (CT) scan of the affected vertebral level to evaluate the integrity of the bony structures. Significant osseous lesions of the cortical bone were considered inapt for the implantation of an oblique PEEK cage due to the risk of deficient bridging stability of the implant.

Surgery

In all cases meeting the above-mentioned criteria for surgery, the surgical strategy included a single-stage posterior pedicle screw-and-rod instrumentation, followed by the radical resection of the affected intervertebral disc, bony debridement and intervertebral fusion.

The surgical approach was performed exclusively from posterior, thereby complementing the conventional open posterior pedicle screw-and-rod instrumentation with a radical resection of the infected disc and isochronal debridement of the intervertebral disc space and bony endplates. After removal of the infected tissue, the disc space was irrigated with an antiseptic solution (Lavasorb®, Fresenius Kabi AG, Bad Homburg, Germany), followed by normal saline. Subsequently, the intervertebral PEEK cage (MectaLIF PEEK oblique Cage, Medacta, Switzerland) was filled with a blend of gentamycin foam (25 cm² Genta-Coll®, Resorba Medical GmbH, Nuernberg, Germany) and autologous bone graft and inserted oblique to bridge the complete diameter of the bony endplates in a transforaminal-lumbar-interbody-fusion (TLIF) technique. Each autologous bone graft was obtained from the respective facetectomy and laminotomy as part of the TLIF procedure. No additional iliac crest bone harvesting, allograft or bone substitute material was required. Thereafter, the wound was closed in a standard single-layer fashion, thus completing the surgical procedure.

Postoperative treatment and clinical/radiographic follow-up

All patients continued antibiotic treatment for 12 weeks postoperatively. In cases where no pathogen was identified, broad-spectrum antibiotic regimens, primarily clindamycin, were applied. Radiographic (plain lateral and AP conventional radiographs) and clinical follow-up (C-reactive protein, leukocyte count) were performed 6 weeks, 3 months, 6 months and 1 year postoperatively. Thereafter, clinical and radiographic follow-up were continued on an annual basis. In addition, pain on a Visual Analogous Pain Scale (VAS) and the Oswestry Disability Index (ODI) were recorded. Postoperative bracing was not applied.

Table 1 Indication for surgery (*n* patients)

Immobilizing pain	10
Failure of conservative therapy ^a	6
Instability with osseous lesions	5
Epidural/paravertebral abscess formation	4
Secondary kyphosis	2

^aPatients diagnosed with lumbar spondylodiscitis treated conservatively for more than 6 weeks and/or demonstrating disease progression

Results

From January 2009 through December 2013 a total number of 104 patients (62 male and 42 female patients) with a mean age of 75.0 ± 8.3 years presented with lumbar pyogenic spondylodiscitis requiring surgical therapy. Eighteen of these patients (4 male and 14 female patients, mean age 74.3 ± 7.2 years) were prospectively enrolled into the study by means of the above mentioned criteria (Table 1), and subsequently received the TLIF procedure with PEEK cage implantation as described. Upon admission, these 18 patients presented with an average VAS of 9.0 ± 0.5 and an ODI (%) of 77.0 ± 5.7. Laboratory results demonstrated mean baseline CRP serum level concentrations of 159.4 mg/l ± 53.9 mg/l and a mild leucocytosis with an average of 11.1/nl ± 4.8/nl. The most common comorbidity was a coronary heart disease with or without cardiomyopathy, respectively (Table 2). All 18 patients (*n* = 18) had a past medical history of acute bacterial infection involving either the nasopharynx or the respiratory tract but none of the patients presented with sepsis. Neurologic impairment was evident in two cases (*n* = 2), demonstrating lumbar radiculopathy with mild unilateral sensomotoric dysfunction. The average postoperative stay on the intensive care unit was 1.9 days (0–3 days). One patient (*n* = 1) demonstrated immobilizing pain (VAS 8/10) despite appropriate conservative treatment and an additional abscess formation within the right psoas muscle at the level of infection. The surgical procedure included drainage of the abscess via the ipsilateral disc space by perforating the lateral anulus and carefully advancing a soft infant feeding tube into the respective area under fluoroscopic guidance (Figs. 1, 2, 3). A second patient (*n* = 1) presented with a suspected bisegmental infection at the L3/4 and L4/5 level with secondary kyphosis and immobilizing pain (VAS 10/10). The surgical procedure

Table 2 Co-morbidities (*n* patients)

Acute bacterial infection	18
Coronary heart disease/cardiomyopathy	16
Diabetes mellitus	12
Chronic obstructive pulmonary disease	4
Nephropathy	4

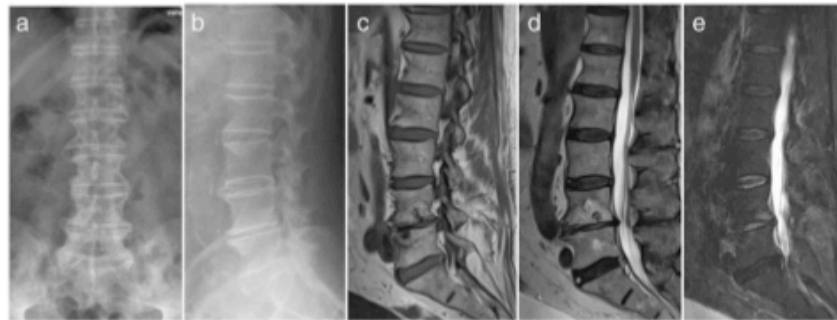


Fig. 1 Exemplary case of an 81 year old male patient presenting with immobilizing low back pain (VAS 8/10), fever and an elevated CRP serum level of 52 mg/l after 6 weeks of appropriate conservative therapy. Conventional X-ray images upon admission in an upright standing position a.p. (a) and lateral (b) Pre-operative sagittal MR T1-weighted (c) T2-weighted (d) and STIR (e) images demonstrating the bony endplate lesions at the L4/5 level

consisted of a two level posterior decompression, removal of the purulent L3/4 disc, debridement of L4/5 and bisegmental fusion of L3-5 in TLIF technique (Figs. 4, 5, 6). However, only the L3/4 level resulted positive in the subsequent microbiological analysis.

Overall, microbiological analyses of specimens obtained during the surgical debridement and lavage identified the pathogen in 13 cases (Table 3) with the most common being *Staphylococcus aureus*. Dual broad-spectrum i.v.-antibiotics (clindamycin and rifampicin) were continued for a 7-day minimum postoperatively. Thereafter, antibiotics were continued in adjustment with bacterial resistance and applied orally with a single drug antibiotic treatment (primarily clindamycin) by the time of discharge. In all cases, full ambulation was achieved within ten days after surgery and all patients discharged to recover in their domestic environment at an average of 16.0 ± 6.2 days postoperatively (hospitalization 10–26 days). The two patients with

mild radiculopathy showed complete recovery and full ambulation at the 3 month clinical and radiographic follow-up without any signs of residual neurologic deficits (ASIA grade E). In addition, the average VAS decreased to 5.0 ± 1.8 with an average ODI (%) of 46.0 ± 14.3 with all inflammatory parameters back to normal levels, including full pre-morbid functional recovery at 3 months postoperatively.

None of the 18 patients included in this study showed any signs of implant-related complications with bony fusion after 6 months post-operatively (exemplary Figs. 1, 2, 3). None of the cases were noted to have any signs of recurrent infection throughout the postoperative follow-up of up to 5 years.

Discussion

Although the majority of patients with mild pyogenic spondylodiscitis showing no secondary bony destruction and instability are successfully treated nonsurgically, the

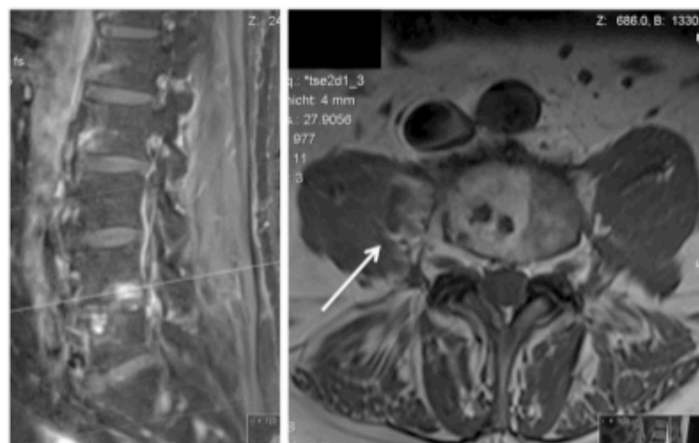
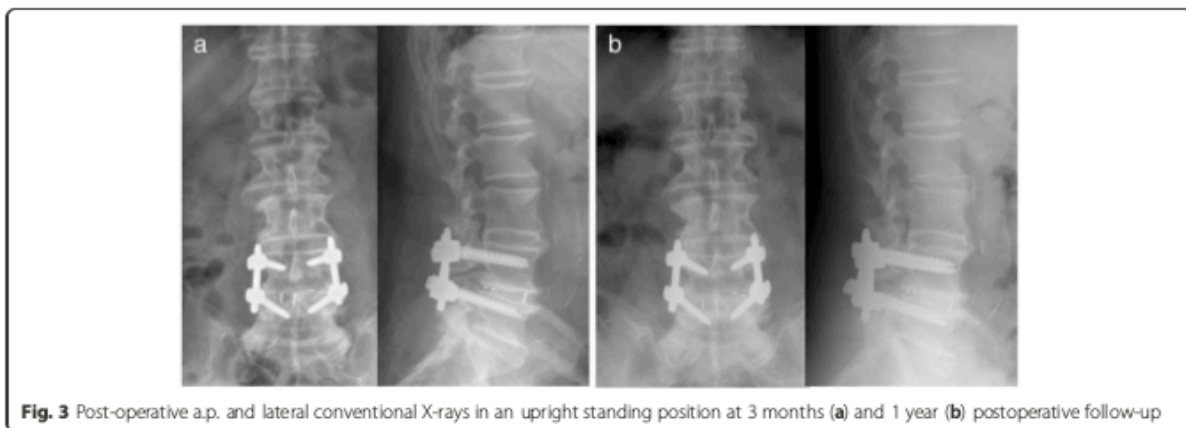


Fig. 2 Sagittal (left) and axial (right) fat-suppressed T1-weighted MR images after IV infusion of 0.1 mmol/kg of gadoteric acid demonstrating an intramuscular abscess in the right psoas muscle at the L4/5 level (white arrow)



appropriate management of cases meeting the criteria for a surgical intervention continues to be a controversial issue. Above all, patients demonstrating persistent or even immobilizing pain under conservative treatment remain highly challenging. Particularly in the lower lumbar region, sufficient immobilization via lumbar bracing by equally maintaining independent ambulation is often difficult (i.e. in obese patients) and may lead to significant issues in patient compliance. In addition to clinically evident and image verified disease progression, failure to respond to conservative therapy and/or uncontrollable pain have therefore been considered relative indications for surgical therapy [1, 16–18]. Furthermore, various discussions regarding the choice of approach and extent of surgical procedures have shown, at least in part, a strong dependence of the respective surgeon's preference and expertise [9, 11, 19–21]. This becomes even more significant in cases where concomitant degenerative

conditions within the affected segment must be equally addressed. Yet, the primary surgical aims and principles are clearly defined to eradicate the site of infection and stabilize the subsequent bony defect by a solid 360° interbody fusion with resistance to bacterial colonization [22]. In this context, we and others have since favoured the use of titanium cages over all autologous bone strut interpositioning due to the high rate of subsidence and osteonecrosis with subsequent loss of correction and the increased incidence of pseudarthrosis [3–5, 23, 24]. Furthermore, the use of iliac bone struts bears the risk of donor site morbidity and instability due to osteoporosis, particularly with respect to the majority of patients imperiled to pyogenic spondylodiscitis being elderly.

However, considering the asserted advantages of PEEK over metal implants with regard to cage subsidence, radiolucency and improved biomechanical behaviour (e.g. elastic modulus) [25], we sought to investigate the

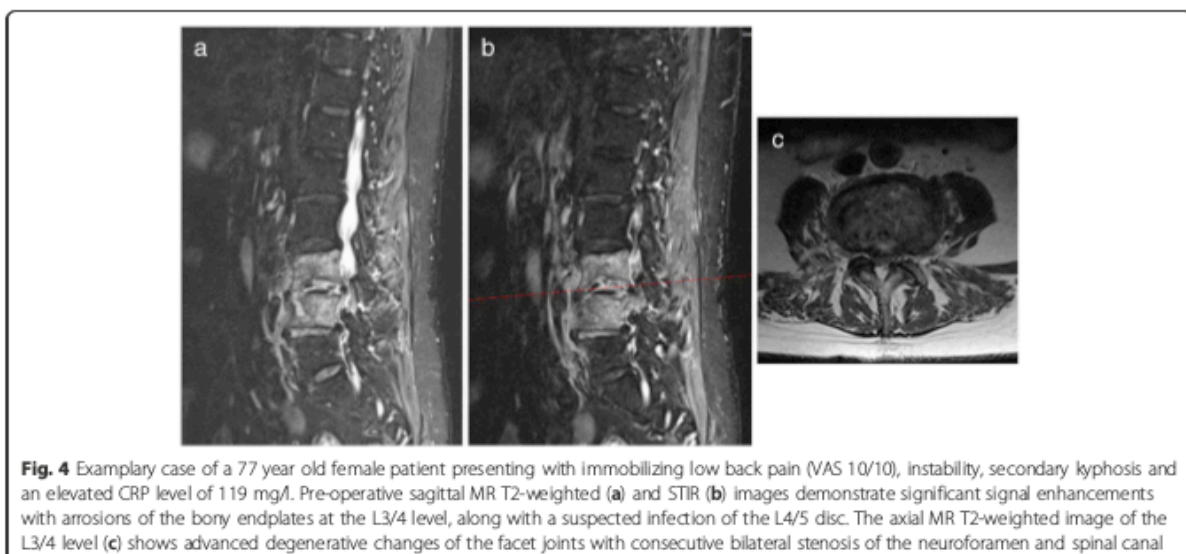
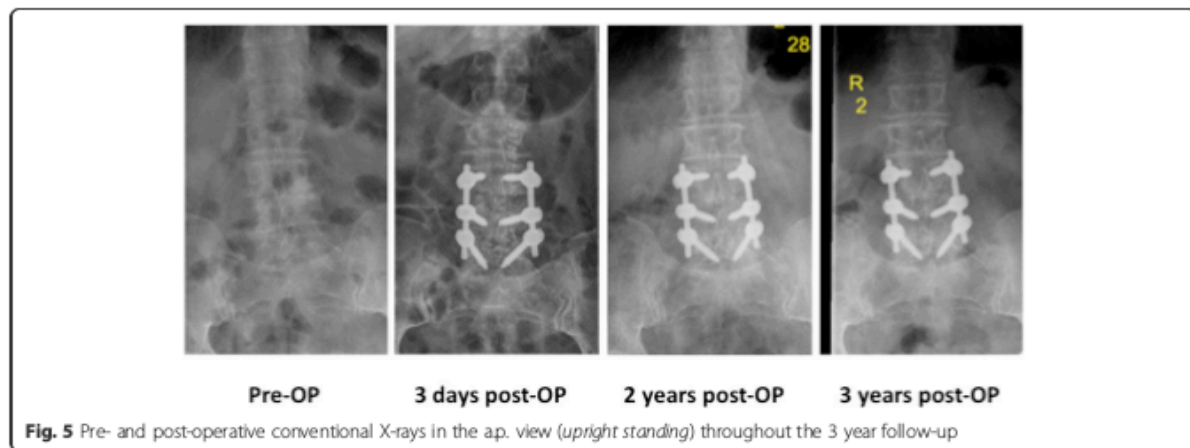


Fig. 4 Exemplary case of a 77 year old female patient presenting with immobilizing low back pain (VAS 10/10), instability, secondary kyphosis and an elevated CRP level of 119 mg/l. Pre-operative sagittal MR T2-weighted (a) and STIR (b) images demonstrate significant signal enhancements with erosions of the bony endplates at the L3/4 level, along with a suspected infection of the L4/5 disc. The axial MR T2-weighted image of the L3/4 level (c) shows advanced degenerative changes of the facet joints with consecutive bilateral stenosis of the neuroforamen and spinal canal



overall feasibility of implanting PEEK cages in the setting of pyogenic lumbar spondylodiscitis. In acknowledgment of a similar empirical trial reported by Pee and colleagues [11], we intended to investigate its practicality by means of a strictly posterior single-stage (TLIF) procedure. The fundamental hypothesis was to equally address all possible aspects of pyogenic lumbar spondylodiscitis (infected disc, bony destruction with subsequent instability and potential compromise of neural structures) in a single surgical approach and thus avoid the necessity of two separate interventions, including a repositioning of the patient. The efficacy of applying the TLIF-technique in degenerative disorders of the lumbar spine has been sufficiently proven [26–28]. A recent cadaver study by Rihn and colleagues demonstrated the open TLIF technique to allow more than 70 % of the total disc volume to be removed via an unilateral approach [29]. Similar results in vivo were reported by Javernick and colleagues [30]. Conferred to our approach in pyogenic

lumbar spondylodiscitis, the TLIF technique equally enabled a sufficient removal of contaminated disc tissue and subsequent antiseptic irrigation. Furthermore, by concluding the procedure with careful irrigation of the exposed epidural space, the risk of dispersive contamination may be considered insignificant, respectively. Although our small patient cohort only represents a restricted selection of patients, the follow-up analyses of up to 5 years demonstrate a consistently promising outcome. Our results therefore correlate well with the observations reported by Pee and colleagues, and complement the overall results from recent small cohort analyses in cases of cervical spondylodiscitis [12, 13, 31]. In support of these clinical findings, a more recent in vitro investigation by Hahnel and colleagues was able to demonstrate PEEK surfaces to show equal or even lower grades of biofilm formation when compared with titanium implants.

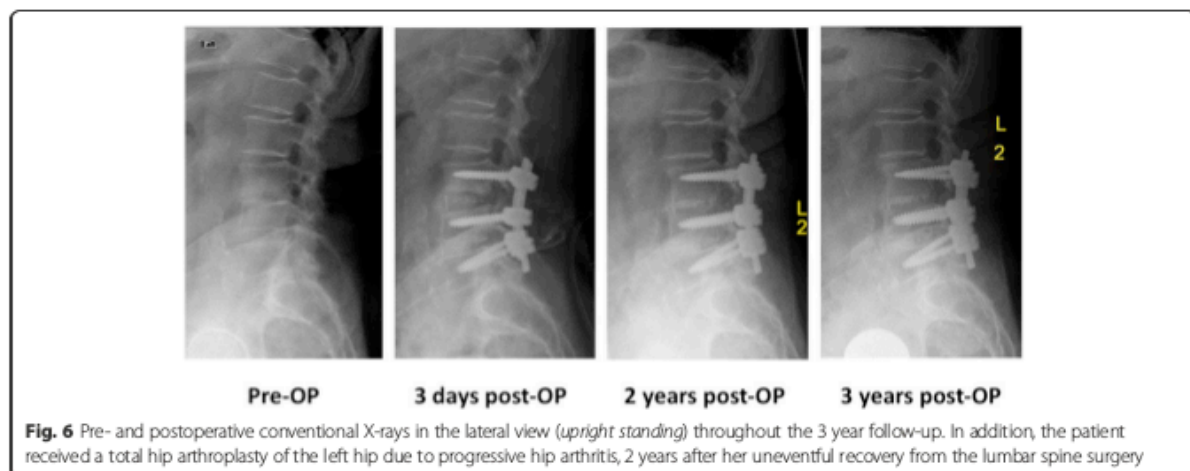


Table 3 Pathogens detected (*n* patients)

Staphylococcus aureus	6
Staphylococcus epidermidis	4
Enterococcus faecalis	2
Escherichia coli	1
None detected	5

In summary, we believe that minimizing operation time and surgical exposure by equally addressing all critical issues of the respective pathology may certainly benefit the overall outcome, particularly in patients with significant comorbidities. We hereby acknowledge, that this assertion is, at least in part, based on the comparison with other reports [11, 32], but also derives from our own unpublished observations in equivalent cases treated by single-stage anterior debridement and fusion combined with posterior screw-and-rod instrumentation.

Although today's literature still owes relevant data and long-term experience from larger cohorts on a high evidence based level to permit reliable guidelines, we believe that our data underlines two fundamental treatment principles in pyogenic lumbar spondylodiscitis:

1) a safe and radical debridement of the infectious site and 2) warranting segmental stability by reconstructing the physiological profile to achieve complete recovery and subsequently the best possible outcome.

Both clinical and radiological results of our study prove the use of PEEK interbody devices to be successful, thereby allowing a stable and solid bony fusion with sufficient decompression of neurological structures via the posterior TLIF approach. With minimally invasive surgical techniques gaining in importance, future studies using minimal access-TLIF techniques for pyogenic lumbar spondylodiscitis may promise equally beneficial outcomes. In addition, the future trend to generate an optimal bioactive implant-bone interface by surface modification (e.g. titanium, hydroxylapatite, β -TCP or calcium silicate composites) may also add to the advantages previously outlined by Rao and colleagues [33]. This includes the implementation of titanium coated PEEK interbody devices to reduce bacterial adherence and enhance osseointegration, respectively.

Conclusion

Our results demonstrate that the single-step TLIF approach sufficiently addresses all aspects indicating the surgical treatment of pyogenic lumbar spondylodiscitis. Concomitantly, the use of an intervertebral oblique PEEK cage and autologous bone provide optimal stability via bridging of the bony endplates in cases where the majority of cortical bone is intact. In addition, this technique allows a minimally-invasive approach, which may further reduce iatrogenic morbidity in these high risk

patients without the fear for recurrent infection. With today's advances in implant surface modification, the future use of titanium coated PEEK implants may significantly benefit the management of these detrimental conditions.

Competing interest

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent/licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Authors' contribution

SKT and CEH designed the study, acquired and evaluated all data. SKT composed the manuscript. HF, OS, JG and NvH participated in the analyses and interpretation of the data and counterchecked the manuscript. All authors approved the final version for submission.

Declarations

The publication costs for this article were covered in full by a grant from the Colorado Physician Insurance Company (www.copic.com website) to Philip F. Stahel, MD. COPIC had no influence on authorship or scientific content of this article.

Author details

¹Department of Spine Surgery, HELIOS Park Hospital Leipzig, Leipzig, Germany. ²Department of Spine Surgery, University Hospital Leipzig, Leipzig, Germany.

Received: 20 August 2015 Accepted: 2 November 2015

Published online: 10 November 2015

References

- Akbar M, Sobottke R, Lehner B, Eichler M, Wang H, Carstens C, et al. Pyogenic spondylodiscitis: therapy algorithm and a new classification for therapeutic decision-making. *Orthopade*. 2012;41(9):749–58. doi:10.1007/s00132-012-1998-4.
- Fantoni M, Tecarichi EM, Rossi B, Mazzotta V, Di Giacomo G, Nasto LA, et al. Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2012;16 Suppl 2:2–7.
- Kotrovessis P, Petsinis G, Koureas G, Iliopoulos P, Zacharatos S. Anterior surgery with insertion of titanium mesh cage and posterior instrumented fusion performed sequentially on the same day under one anesthesia for septic spondylitis of thoracolumbar spine: is the use of titanium mesh cages safe? *Spine (Phila Pa 1976)*. 2006;31(9):1014–9. doi:10.1097/01.brs.0000215049.08622.9d.
- Robinson Y, Tschöke SK, Finke T, Kayser R, Ertel W, Heyde CE. Successful treatment of spondylodiscitis using titanium cages: a 3-year follow-up of 22 consecutive patients. *Acta Orthop*. 2008;79(5):660–4. doi:10.1080/17453670810016687.
- Robinson Y, Tschöke SK, Kayser R, Boehm H, Heyde CE. Reconstruction of large defects in vertebral osteomyelitis with expandable titanium cages. *Int Orthop*. 2009;33(3):745–9. doi:10.1007/s00264-008-0567-2.
- Ruf M, Stoltze D, Merk HR, Ames M, Harms J. Treatment of vertebral osteomyelitis by radical debridement and stabilization using titanium mesh cages. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(9):E275–80. doi:10.1097/01.brs.0000261034.83395.7f.
- Sasso RC, LeHuec JC, Shaffrey C, Spine Interbody Research G. Iliac crest bone graft donor site pain after anterior lumbar interbody fusion: a prospective patient satisfaction outcome assessment. *J Spinal Disord Tech*. 2005;18:577–81.
- Endres S, Wilke A. Posterior interbody grafting and instrumentation for spondylodiscitis. *J Orthop Surg (Hong Kong)*. 2012;20(1):1–6.
- Ha KY, Shin JH, Kim KW, Na KH. The fate of anterior autogenous bone graft after anterior radical surgery with or without posterior instrumentation in the treatment of pyogenic lumbar spondylodiscitis. *Spine (Phila Pa 1976)*. 2007;32(17):1856–64. doi:10.1097/BRS.0b013e318108b804.

10. Lerner T, Hackenberg L, Rosler S, Joosten U, Halm H, Liljenqvist U. Surgical therapy of unspecific and specific Spondylodiscitis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2005;143(2):204–12. doi:10.1055/s-2005-836455.
11. Pee YH, Park JD, Choi YG, Lee SH. Anterior debridement and fusion followed by posterior pedicle screw fixation in pyogenic spondylodiscitis: autologous iliac bone strut versus cage. *J Neurosurg Spine.* 2008;8(5):405–12. doi:10.3171/SP/2008/8/5/405.
12. Base A, Ringel F, Stuer C, Meyer B, Stoffel M. Debridement and fusion with polyetheretherketone implants in purulent spondylodiscitis: a clinical experience with nine patients. *Acta Neurochir (Wien).* 2010;152(11):2001–4. doi:10.1007/s00701-010-0798-z.
13. Mondorf Y, Gaab MR, Oertel JM. PEEK cage cervical ventral fusion in spondylodiscitis. *Acta Neurochir (Wien).* 2009;151(11):1537–41. doi:10.1007/s00701-009-0486-z.
14. Marshall JC. SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock.* 2000;14(6):586–9.
15. Calandra T, Cohen J. International Sepsis Forum Definition of Infection in the ICUCC. The international sepsis forum consensus conference on definitions of infection in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2005;33(7):1538–48.
16. Butler JS, Shelly MJ, Timlin M, Powderly WG, O'Byrne JM. Nontuberculous pyogenic spinal infection in adults: a 12-year experience from a tertiary referral center. *Spine (Phila Pa 1976).* 2006;31(23):2695–700. doi:10.1097/01.brs.0000244662.78725.37.
17. Duarte RM, Vaccaro AR. Spinal infection: state of the art and management algorithm. *Eur Spine J.* 2013;22(12):2787–99. doi:10.1007/s00586-013-2850-1.
18. Zarghooni K, Rollinghoff M, Sobotke R, Eysel P. Treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop.* 2012;36(2):405–11. doi:10.1007/s00264-011-1425-1.
19. Klockner C, Valencia R. Sagittal alignment after anterior debridement and fusion with or without additional posterior instrumentation in the treatment of pyogenic and tuberculous spondylodiscitis. *Spine (Phila Pa 1976).* 2003;28(10):1036–42. doi:10.1097/01.BRS.0000061991.11489.7F.
20. Linhardt O, Kruger A, Krodol A. First results of anterior versus posterior instrumentation-fusion in the treatment of spondylodiscitis. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 2004;142(1):73–8. doi:10.1055/s-2004-818031.
21. Mann S, Schutze M, Sola S, Piek J. Nonspecific pyogenic spondylodiscitis: clinical manifestations, surgical treatment, and outcome in 24 patients. *Neurosurg Focus.* 2004;17(6):E3.
22. Flierl MA, Beauchamp KM, Bolles GE, Moore EE, Stahel PF. Fatal outcome after insufficient spine fixation for pyogenic thoracic spondylodiscitis: an imperative for 360 degrees fusion of the infected spine. *Patient Saf Surg.* 2009;3(1):4. doi:10.1186/1754-9493-3-4.
23. Fayazi AH, Ludwig SC, Dabbah M, Bryan Butler R, Gelb DE. Preliminary results of staged anterior debridement and reconstruction using titanium mesh cages in the treatment of thoracolumbar vertebral osteomyelitis. *Spine J.* 2004;4(4):388–95. doi:10.1016/j.spinee.2004.01.004.
24. Kuklo TR, Potter BK, Bell RS, Moquin RR, Rosner MK. Single-stage treatment of pyogenic spinal infection with titanium mesh cages. *J Spinal Disord Tech.* 2006;19(5):376–82. doi:10.1097/01.bsd.0000203945.03922.f6.
25. Kurtz SM, Devine JN. PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials.* 2007;28(32):4845–69. doi:10.1016/j.biomaterials.2007.07.013.
26. Harris BM, Hillbrand AS, Savas PE, Pellegrino A, Vaccaro AR, Siegler S, et al. Transforaminal lumbar interbody fusion: the effect of various instrumentation techniques on the flexibility of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976).* 2004;29(4):E65–70.
27. Salehi SA, Tawik R, Ganju A, LaMarca F, Liu JC, Ondra SL. Transforaminal lumbar interbody fusion: surgical technique and results in 24 patients. *Neurosurgery.* 2004;54(2):368–74. discussion 74.
28. Zhao J, Hou T, Wang X, Ma S. Posterior lumbar interbody fusion using one diagonal fusion cage with transpedicular screw/rod fixation. *Eur Spine J.* 2003;12(2):173–7. doi:10.1007/s00586-001-0376-4.
29. Rihn JA, Gandhi SD, Sheehan P, Vaccaro AR, Hillbrand AS, Albert TJ, et al. Disc space preparation in transforaminal lumbar interbody fusion: a comparison of minimally invasive and open approaches. *Clin Orthop Relat Res.* 2014;472(6):1800–5. doi:10.1007/s11999-014-3479-z.
30. Javemick MA, Kuklo TR, Polly Jr DW. Transforaminal lumbar interbody fusion: unilateral versus bilateral disk removal—an in vivo study. *Am J Orthop (Belle Mead NJ).* 2003;32(7):344–8. discussion 8.
31. Walter J, Kuhn SA, Reichart R, Kalff R, Ewald C. PEEK cages as a potential alternative in the treatment of cervical spondylodiscitis: a preliminary report on a patient series. *Eur Spine J.* 2010;19(6):1004–9. doi:10.1007/s00586-009-1265-5.
32. Eysel P, Hopf C, Vogel I, Rompe JD. Primary stable anterior instrumentation or dorsoventral spondylosis in spondylodiscitis? Results of a comparative study. *Eur Spine J.* 1997;6(3):152–7.
33. Rao PJ, Pelletier MH, Walsh WR, Mobbs RJ. Spine interbody implants: material selection and modification, functionalization and bioactivation of surfaces to improve osseointegration. *Orthop Surg.* 2014;6(2):81–9. doi:10.1111/os.12098.

Submit your next manuscript to BioMed Central and take full advantage of:

- Convenient online submission
- Thorough peer review
- No space constraints or color figure charges
- Immediate publication on acceptance
- Inclusion in PubMed, CAS, Scopus and Google Scholar
- Research which is freely available for redistribution

Submit your manuscript at
www.biomedcentral.com/submit



3. Zusammenfassung und Ausblick

Die biomechanischen Eigenschaften der lumbalen Bandscheibe, große Lasten zu puffern und gleichzeitig ein hohes Maß an Flexibilität zu gewähren, sind im muskuloskelettalen System des Menschen einzigartig. Strukturell degenerative Veränderungen der lumbalen Bandscheibe können daher einen signifikanten Einfluss auf die Stabilität und Gesamtfunktion der Wirbelsäule nehmen. In der ersten Studie dieser Arbeit konnte der Nachweis der trauma-induzierten Apoptose gewebsständiger Bandscheibenzellen als möglicher Bestandteil des Degenerationsprozesses humaner Bandscheiben erbracht werden (Kapitel 2.1). In der vergleichenden Analyse der klassischen rezeptor- und mitochondrial-vermittelten Signalwege bestätigte sich in traumatischen und degenerativen Bandscheibenzellen eine Analogie der Aktivierungsmechanismen. So zeigten beide Zustände eine pro-apoptotische Hochregulierung des TNF (Tumor Nekrosefaktor) Rezeptor I bei gleichzeitiger Hemmung des antiapoptotischen BCL (B-Zell Lymphom)-2 Proteins, vorwiegend im traumatischen Bandscheibengewebe. Betrachtet man das Gesamtbild der Bandscheibendegeneration mit den katabolen Veränderungen der extrazellulären Matrix (EZM), einer degenerativ induzierten (Neo-) Angiogenese sowie der Ausbildung von Mikrofissuren im Anulusgewebe und einem überwiegend proinflammatorischen Zytokinprofil [88-90], kann eine hieraus resultierend verminderte Immunkompetenz mit gesteigerter Vulnerabilität der degenerierten Bandscheibe für endogene oder exogene Infektionen vermutet werden. Ein unmittelbarer Zusammenhang zwischen stattgehabtem Wirbelsäulentrauma oder einem degenerativen Lumbalsyndrom ("Degenerative Lumbar Disc Disease") mit der Entwicklung einer pyogenen Spondylodiszitis konnte jedoch bislang in keiner Studie hergestellt werden. Dennoch ist die erhöhte Inzidenz der pyogenen Spondylodiszitis in der fünften bis siebten Lebensdekade mit überwiegender Beteiligung der LWS ein

mögliches Indiz der eingeschränkten diskogenen Immunkompetenz degenerativ veränderter lumbaler Bandscheiben. Mit der rasanten Weiterentwicklung der molekularbiologischen und genetischen Analytik, haben sich in den letzten Jahren zahlreiche Studien mit verschiedenen therapeutischen Ansätzen zur Förderung der Bandscheibenregeneration mittels Gentherapie zur Blockierung kataboler, proinflammatorischer Signalkaskaden [91], der Applikation verschiedener Wachstumsfaktoren [92] und mesenchymaler Stammzelltransplantation [93] sowie dem Tissue-Engineering beschäftigt [94, 95]. Am Beispiel anderer (hyper)inflammatorischen Immunreaktionen, wie z.B. der Sepsis, konnten zumindest die meisten systemischen antiinflammatorischen sowie zytokinantagonisierenden Therapien bislang nur wenig bis keine wesentlichen Erfolge erzielen. Mit der zweiten Studie dieser Arbeit gelang uns jedoch der tierexperimentelle Nachweis, dass umgekehrt die gezielte gentherapeutische Behandlung gewebständiger Zellen im Status der generalisierten Immundysregulation einen positiven systemischen Effekt zu erzeugen vermag (Kapitel 2.2). In dem komplexen Ablauf der frühen primären Immunantwort auf einen (bakteriellen) Stimulus, spielt das antiinflammatorische Interleukin (IL-) 10 eine besondere immunregulatorische Rolle [96]. Gemeinsam mit Mitgliedern aus der Familie der transformierenden Wachstumsfaktoren ("transforming growth factor" - TGF) zeigen diese Zytokine die Fähigkeit die Produktion proinflammatorischer Zytokine zu unterdrücken, abwehrunterstützende T regulatorische Zellen zu induzieren sowie die Gewebeheilung durch die Regulierung der Sedimentation extrazellulärer Matrixproteine und der Angiogenese zu fördern [97, 98]. Diese Eigenschaften machen sie zu einem begehrten immuntherapeutischen Instrument, sowohl bei verschiedenen inflammatorischen Erkrankungen (z.B. rheumatoider Arthritis und der chronisch-entzündlichen Darmerkrankung), wie auch bei unterschiedlichen protozonalen, viralen

und bakteriellen Infektkonstellationen [97]. Mit der gentherapeutischen Transduktion von humanem IL-10 in Thymuszellen IL-10 defizienter (IL-10 $-/-$) Mäuse konnten wir in der experimentell induzierten Sepsis nicht nur die gewebständige Kaspase-vermittelte Apoptose reduzieren, sondern gleichzeitig auch die Plasmakonzentration von IL-6 als Marker der systemisch-proinflammatorischen Immunantwort signifikant drosseln und damit eine erhöhte Überlebensrate der septischen Tiere sichern. Im Kontext degenerativer und bakteriell-entzündlicher Veränderungen von Bandscheibengewebe wurden in vitro bereits ähnliche Zusammenhänge von antiinflammatorischem IL-10 und proinflammatorischem IL-6 nachgewiesen [99-101]. Burke und Kollegen beobachteten nach in-vitro Stimulation degenerativ veränderter, humaner Bandscheibenzellen mit Lipopolysaccharid, dem wesentlichen Wandbestandteil gram-negativer Bakterien, eine deutlich gesteigerte proinflammatorische Immunantwort mit vermehrter Sekretion von IL-6, IL-8, und Prostaglandin E2 [102]. In anderen tierexperimentellen Studien wurde insbesondere dem IL-10 eine die extrazelluläre Matrix restabilisierende Rolle im späteren Regenerationsprozess der experimentell induzierten Bandscheibendegeneration zugeschrieben [103-105]. Dennoch bleiben die genauen Zusammenhänge der immunregulatorischen Abläufe sowohl auf zellulärer Ebene, wie auch in Bezug zu den Nachbarstrukturen unklar. Die bis heute publizierten therapeutischen Ansätze zur Wiederherstellung des Gleichgewichts zwischen katabolen und regenerativen Prozessen degenerierender Bandscheibenzellen besitzen noch ausschließlich experimentellen Charakter, sodass der Erfolg im klinischen Einsatz abzuwarten bleibt. Ungeklärt bleibt hinsichtlich der Pathogenese einer pyogenen Spondylodiszitis auch die Frage, ob die Degeneration der Bandscheibe eine bakterielle Entzündung begünstigt oder diese bereits als Low-grade-Infektion eine mögliche kausale Komponente im Degenerationsprozess ist. Arndt und Kollegen konnten in einer

Studie an 83 Patienten mit einem degenerativen lumbalen Bandscheibensyndrom in knapp der Hälfte der Biopsien einen bakteriellen Erreger nachweisen [106]. Ähnliche Ergebnisse konnten in einer Studie von Agarwal und Kollegen an exzidiertem Bandscheibengewebe nach Bandscheibenoperationen erzielt werden. Auch hier deutete der Nachweis von *Propionibacterium acnes* sowie *Streptokokken*- und *Staphylokokken*-Spezies in 20% der untersuchten Fälle auf eine Low-grade-Infektion der degenerativ veränderten Bandscheiben hin [107]. Diese Erkenntnisse und zwei in 2013 von Albert und Kollegen publizierte Studien im *European Spine Journal* [108, 109] sorgten schließlich für rege Diskussionen in den internationalen Fachkreisen [110-115]. So lieferten die publizierten Daten zwar völlig neue Theorien zur Analyse von Ursache und Wirkung im hochkomplexen Mechanismus der Degeneration lumbaler Bandscheiben, konnten jedoch keine Verknüpfung von Low-grade-Infektion mit der potentiellen Entwicklung einer pyogenen Spondylodiszitis herstellen. Eine validierte Untersuchung mit hoher wissenschaftlicher Evidenz zur Prophylaxe und Therapie der lumbalen Bandscheibendegeneration bleibt daher eine Zukunftsperspektive.

Mit der Weiterentwicklung von MRT und CT zur differenzierten Darstellung der Pathomorphologie sowie der Einführung einer gezielten Antibiotikatherapie konnte die Mortalität der pyogenen Spondylodiszitis, zumindest in den entwickelten Ländern, auf unter 5% reduziert werden [1, 26]. Dennoch führen die unspezifischen Krankheitssymptome und Röntgenveränderungen in der Frühphase nicht selten zur verzögerten Diagnostik mit dem Nachweis signifikanter Sekundärveränderungen. Liegen im Rahmen der pyogenen Spondylodiszitis die in Tabelle 4 genannten Kriterien vor, so ist eine operative Therapie indiziert. Ausgeprägte knöcherne Destruktionen, Osteonekrosen oder konsekutive Fehlstellungen der betroffenen LWS stellen dabei hinsichtlich der strategischen Planung und der Auswahl eines geeigneten Implantats

eine besondere Herausforderung dar. Während die meisten operationsbedürftigen pyogenen Spondylodiszitiden sehr gut intersomatisch zu behandeln sind, muss in seltenen Fällen nach einem radikalen Débridement ein großer Defekt zur soliden knöchernen Fusion überbrückt und dabei die Rekonstruktion des physiologischen Wirbelsäulenprofils berücksichtigt werden. In der operativen Versorgung von Wirbelsäulentumoren und instabilen Wirbelkörperfrakturen der LWS hat sich der Einsatz extendierbarer Titan-Cages zur Überbrückung großer knöcherner Defekte und Rekonstruktion der ventralen Säule bewährt. Der Einsatz von extendierbaren Titan-Cages in der operativen Therapie der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis war bis vor zehn Jahren noch auf wenige Einzelfälle begrenzt [116]. Mit der dritten Studie dieser Arbeit (Kapitel 2.3) gelang die erste prospektive Analyse einer größeren Fallserie über einen Nachuntersuchungszeitraum von drei Jahren. In allen 25 Fällen erfolgte die operative Versorgung in einem einzeitigen dorsoventralen Vorgehen mit dorsaler Pedikelschrauben-Stab-Instrumentation (Fixateur interne) und Überbrückung des knöchernen Defektes der ventralen Säule mittels Implantation eines extendierbaren Titan-Cage und autologer Spongiosa über einen zweiten operativen Zugang (Mini-Open Thorakotomie am thorakolumbalen Übergang, bzw. laterale Lumbotomie an der LWS). Die klinische und radiologische Auswertung zeigte nach drei Jahren keinerlei Korrekturverlust des sagittalen Wirbelsäulenprofils und eine vollständige Ausheilung der pyogenen Spondylodiszitis mit solider knöcherner Fusion aller ventral eingebrachten Implantate. Keiner der 22 über den gesamten Zeitraum nachuntersuchten Patienten erlitt ein Infektrezidiv oder musste einer operativen Revision unterzogen werden. Obwohl auch heute noch Bedenken zum Einsatz metallischer Implantate in einem entzündlichen Gebiet geäußert werden, hat sich die Verwendung von Titan-Cages in den letzten 20 Jahren in der Behandlung der pyogenen

Spondylodiszitis durchsetzen können. Die Verwendung von extendierbaren Titanimplantaten bietet dabei im Vergleich zu allen anderen Verfahren (z.B. rigides Titan-Mesh-Cage, autologer Fibulaspan, trikortikaler Beckenkammspan) einige Vorteile. Zum Einen erlaubt die Option der in-situ Distraction einen kleineren operativen Zugang, bei dem das Implantat der Defektzone angepasst und über eine größere Distanz hinweg sicher platziert werden kann. Zum Anderen zeigt sich eine bessere Handhabung des zu Beginn kompakten Implantates, um insbesondere im Retroperitonealraum größere Gefäße zu umgehen und so vaskuläre Komplikationen zu vermeiden. Darüber hinaus lässt sich über die Distraction des Implantates eine sichere knöcherne Verankerung im Bereich der Endplatten, bzw. Spongiosa mit ggf. aktiv relordosierender Korrektur erzielen, die so den ventral einwirkenden Kompressionskräften primärstabil entgegenwirkt. Eine nachträgliche Kompression, wie sie zur Aufhebung der Vorspannung und sicheren knöchernen Verankerung bei anderen rigiden Implantaten über eine zu ergänzende laterale Schrauben-Stab-, bzw. Platten-Konstruktion oder der dorsalen Pedikel-Schrauben-Instrumentation notwendig wäre, erübrigt sich. Diese Vorteile spielen insbesondere im multimorbiden Patienten hinsichtlich der chirurgischen Exposition des OP-Gebietes (dorsal und ventral), dem damit verbundenen iatrogenen Weichteiltrauma, der Entnahmemorbidität bei Verwendung autologer Spanpräparate und schlussendlich der Gesamtdauer sowie Anzahl der operativen Eingriffe eine entscheidende Rolle. Mithilfe moderner Hardware (Pedikelschrauben, Cages, Retraktoren), einer verbesserten Visualisierung durch mikroskopische oder endoskopische Optiken und ggf. einer Computer-gestützten Navigation ist es heute möglich, auch komplexe Pathologien der Lendenwirbelsäule mit Beteiligung des Spinalkanals bis in den Bereich der ventralen Säule einzeitig und über eine ausschließlich dorsale Vorgehensweise effizient zu behandeln. Dies erspart in vielen

Fällen die introperative Umlagerung des Patienten, womit das Risiko des Korrekturverlustes oder einer Kontamination des OP-Gebietes reduziert und eine verlängerte Operationszeit vermieden werden kann. Am Beispiel inkompletter Berstungsfrakturen der Lendenwirbelsäule demonstrierten Choi und Kollegen die Machbarkeit der Implantation extendierbarer Titan-Cages zum Wirbelkörperersatz über einen ausschließlich dorsalen Zugang [117]. Ähnliche Ergebnisse konnten durch Jandial und Kollegen in einer Studie mit destabilisierenden Wirbelkörpermetastasen an der LWS erzielt werden [118]. Auch hier war in allen 11 Fällen eine Vertebrektomie des befallenen Lendenwirbels und der Wirbelkörperersatz mittels extendierbarem Titan-Cage über den ausschließlich dorsalen Zugang möglich. Obwohl diese Vorgehensweise technisch außerordentlich anspruchsvoll ist, stellt sie insbesondere in Fällen, bei denen ein ventraler Zugang unter Umständen zu vermeiden ist (z.B. mehrfache abdominelle Vor-OPs, Anomalien der großen Abdominalgefäße, etc.) eine realisierbare Lösung dar. Unter Berücksichtigung aller neurologischen Risiken (Verletzung des Duralschlauches oder der lumbalen Nervenwurzeln) wäre daher eine Übertragung dieser Technik auf die operative Therapie der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis mit großen knöchernen Defekten, insbesondere bei Mitbeteiligung des Spinalkanals, durchaus praktikabel.

Während die operative Therapie einer monosegmentalen pyogenen Spondylodiszitis der Lendenwirbelsäule sowohl eine einseitig ventrale oder dorsale, wie auch kombiniert dorsoventrale oder ventrodorsale Vorgehensweise zulässt, stellt die gleichzeitig existente multisegmentale epidurale Abszedierung eine besondere Herausforderung in der strategischen Planung dar. Da alleine die multisegmentale epidurale Abszedierung äußerst selten in Erscheinung tritt, aber dennoch eine hohe Mortalitätsrate aufweist [119, 120], finden sich in der Literatur oft nur vereinzelte Falldarstellungen mit gleichermaßen konservativ- und operativ-therapeutischen Ansätzen [121-125]. Eine

einheitliche Therapieempfehlung existiert bis heute nicht. Adogwa und Kollegen konnten in ihrer 15-jährigen retrospektiven Analyse stationär behandelte Fälle mit epiduralen Abszessen keine wesentlichen Unterschiede im klinischen Outcome nach konservativer versus operativer Therapie feststellen. Allerdings schien die Gesamtzahl aller behandelten Fälle mit 82 Patienten (davon 30 operativ) aufgrund der unterschiedlich konservativen Vorgehensweisen (teils mit CT-gestützter Abszessdrainage, teils ohne) nur wenig repräsentativ und die Methode der operativen Dekompression sowie der Lokalisation (zervikal versus thorakal versus lumbal) äußerst variabel [126]. Zu einem ähnlichen Ergebnis kamen Karikari und Kollegen in ihrer Studie mit insgesamt 104 Patienten über einen Zeitraum von 10 Jahren [127]. Auch in dieser Studie konnte keine Überlegenheit der einen oder anderen Therapieform nachgewiesen werden. Dennoch besteht bei einer multisegmentalen im Vergleich zur monosegmentalen epiduralen Abszedierung ein deutlich höheres Risiko neurologische Komplikationen zu entwickeln [128-131]. Daher wurde die operative Therapie in den letzten 10 Jahren zunehmend propagiert und unterschiedliche minimal-invasive Techniken zur Entlastung des Spinalkanals und Drainage multisegmentaler Abszesse beschrieben [132-134]. In der Behandlung besonders langstreckiger epiduraler Abszesse hat sich das segmentaussparende Verfahren der sogenannten "skip lamincetomy" durchsetzen können. Dieses ursprünglich zur operativen Therapie der zervikalen Myelopathie angewandte Verfahren [135, 136] erlaubt mittels perkutaner interlaminaärer Fensterung den weichteilschonenden Zugang zum Spinalkanal am jeweils kranialen und kaudalen Pol des epiduralen Abszesses, welcher dann über einen epidural eingebrachten Katheter drainiert und gespült wird [121, 137]. In der vierten Studie dieser Arbeit demonstrierten wir eine modifizierte Vorgehensweise an der Lendenwirbelsäule, den multisegmentalen epiduralen Abszess über einen bereits zur

Dekompression und Spondylodese geschaffenen monosegmentalen dorsalen Zugang mithilfe einer weichen kleinumigen Magensonde zu drainieren und auszuspülen (Kapitel 2.4). Obwohl bislang auch ventrale Techniken zur Spondylodese und Dekompression epiduraler Abszesse an der Lendenwirbelsäule beschrieben sind [138], sollte insbesondere bei manifester neurologischer Beeinträchtigung der dorsale Zugang bevorzugt werden. So war es mit unserer Methode möglich, den intraspinalen Zugang mit Darstellung aller relevanten neuralen Strukturen von kaudal zu nutzen und die Freipräparation, bzw. Manipulation aller kranial der diskalen Läsion liegenden, dorsal stabilisierenden Strukturen zu umgehen. Dennoch ist diese lediglich bildwandlergestützte Vorgehensweise nicht ohne Risiko, da bei epiduraler Abszedierung eine granulomatöse Vernarbung mit der Dura oder den intraspinal abgehenden Nervenwurzeln vorliegen kann. In unserer Studie waren jedoch keine iatrogenen Komplikationen zu verzeichnen. Gleichmaßen wurde das Risiko der sekundären Instabilität, wie es häufig nach einer erweiterten Laminotomie mit Partialresektion der Facettengelenke oder gar einer Laminektomie mehrerer betroffener Segmente zu beobachten ist [139], durch das angewandte Verfahren entscheidend minimiert. In allen 10 Fällen erzielten wir mit dieser Methode eine suffiziente Entlastung des lumbalen bis thorakolumbalen Spinalkanals mit vollständiger Ausheilung der monosegmentalen lumbalen Spondylodiszitis unter Erhalt des rekonstruierten Sagittalprofils. Ein Infekt- oder Abszessrezidiv konnte im gesamten Nachuntersuchungszeitraum ausgeschlossen werden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen anderer Autoren, die zur minimal-invasiven Drainage der multisegmental epiduralen Abszesse alternative Techniken ohne weitere Laminotomien, bzw. Fensterungen durchführten. So konnten Ito und Kollegen in ihrer Studie mit insgesamt 15 Patienten die jeweils thorakalen oder lumbalen epiduralen

Abszesse mittels einer monosegmental transforaminalen endoskopischen Drainage und Spülung entlasten [140]. Yang und Kollegen gelang ebenfalls die erfolgreiche Behandlung von 32 Patienten mit pyogener lumbaler Spondylodiszitis und epiduralem Abszess mittels perkutan endoskopischem Débridement und Lavage über ein monosegmentales Zugangsportal. Im Gegensatz zu unserer Studie, wurden dabei jedoch Patienten mit struktureller Instabilität oder Deformität sowie neurologischen Defiziten ausgeschlossen. Diese erhielten stattdessen eine konventionell offene Dekompression der betroffenen Segmente mit entsprechender dorsaler und/oder ventraler Spondylodese [141].

Unabhängig von der Wahl des operativen Zugangs, ist die stabile knöcherne Durchbauung des Defekts, unter Erhalt des physiologischen Wirbelsäulenprofils, eine der Grundvoraussetzungen zur erfolgreichen operativen Therapie der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis. Daraus resultierend, wird der Wahl des geeigneten Implantates zur Stabilisierung der ventralen Säule und Überbrückung des defekten Areals eine besondere Bedeutung zugeschrieben. Neben einer hohen Primärstabilität sollte zur Gewähr einer soliden knöchernen Durchbauung auch ein hohes Potential an Osteoinduktivität, Osteogenität und/oder Osteokonduktivität gegeben sein. Diese Eigenschaften werden idealerweise durch körpereigenen Knochen wie dem autologen trikortikalen Knochenspan aus dem Beckenkamm erfüllt. Der Einsatz von autologen Knochenspänen zur Abstützung der ventralen Säule wurde jedoch in letzten Jahren aufgrund der hohen Entnahmemorbidität sowie einer gesteigerten Rate an Pseudarthrosen und Osteonekrosen mit damit einhergehendem Korrekturverlust zunehmend durch körperfremde Implantate abgelöst [82, 142]. Dabei hat sich Titan als bevorzugtes Material auch in der operativen Therapie der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis durchsetzen können. Mit einer hohen Primärstabilität, einem guten

Einwachsverhalten und der Möglichkeit, entsprechende Implantate mit autologen Knochen oder alternativen Ersatzstoffen zu befüllen, konnten wir und andere Autoren mit dem Einsatz von Titan-Cages bislang gute funktionelle Ergebnisse nachweisen [143-145]. Dennoch bieten Titanimplantate einige Nachteile, die insbesondere in dichtegeminderten Knochen zum Therapieversagen führen können. Durch die hohe Diskrepanz des Elastizitätsmoduls von Titan verglichen mit humanem Knochen kommt es nicht selten zur stressbedingten Atrophie des Knochens im Bereich der Kontaktfläche. Die dadurch induzierte Osteolyse begünstigt eine sekundäre Lockerung, die schlussendlich bei bis dahin unvollständiger knöcherner Durchbauung oder dichtegeminderter Knochenqualität in einem Implantatversagen mündet [85-87]. Zudem lässt die hohe Röntgendichte des Materials eine nur eingeschränkte Beurteilung der tatsächlichen knöchernen Konsolidierung zu und vermag besonders in der MRT die Beurteilung der umgebenden Strukturen (angrenzenden Segmente, Spinalkanal) aufgrund der Artefakte gänzlich zu verhindern. So erschwert Letzteres die bildgebende Verlaufskontrolle meistens dann, wenn der Spinalkanal sowie die abgehenden neuralen Strukturen bei persistierender Klinik oder Rezidivbeschwerden evaluiert werden müssen. Um diese potentiellen Nachteile von Titan mit der Entwicklung neuer Materialien zu umgehen, wurden Anfang der 90er Jahre die ersten Implantate aus Poly-Ether-Ether-Keton (PEEK) vorgestellt. Die gute Biokompatibilität mit deutlich geringerem Elastizitätsmodul, äquivalent zu humanem Knochen, führten mittlerweile zur etablierten Anwendung von PEEK-Cages in der Behandlung traumatischer und degenerativer Wirbelsäulenpathologien [146]. Darüber hinaus bestätigte sich eine gute Beurteilung der knöchernen Durchbauung von PEEK-Implantaten in postoperativen CT und MRT der Lendenwirbelsäule [147]. Obwohl PEEK in einigen in-vitro Studien hinsichtlich der Bindefähigkeit von osteogenem Gewebe unterlegen schien [148],

bestätigten klinische und biomechanische Studien zumindest die Gleichwertigkeit der mechanischen Eigenschaften gegenüber Titan-Implantaten mit analoger Geometrie [149, 150]. Um diese, bei PEEK-Implantaten verbesserten Eigenschaften, auch in der operativen Therapie lumbaler pyogener Spondylodiszitiden zu evaluieren, führten wir mit der fünften Studie dieser Arbeit eine prospektive Untersuchung an 18 selektiven Patienten durch (Kapitel 2.5). Hierbei lag das besondere Augenmerk auf der operativen Vorgehensweise in einzeitiger TLIF-Technik. Mit unserer Studie gelang der Nachweis, ein für die Pathologie ausreichendes Débridement mit solider Spondylodese über eine ausschließlich dorsale Vorgehensweise mit Implantation eines PEEK-Cages erzielen zu können. Auch in diesem Patientenkollektiv waren im Verlauf der bis zu fünfjährigen Nachuntersuchung keinerlei Implantat-assoziierte Komplikationen oder ein Infektrezidiv zu verzeichnen. Alle 18 mit diesem Verfahren behandelten Patienten zeigten eine gute knöcherne Ausheilung der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit den Ergebnissen von Pee und Kollegen, die in einem ähnlichen Patientenkollektiv (n=10) zweizeitig und über einen ventralen Zugang das Débridement mit nachfolgender Implantation eines PEEK-Cages und dorsal ergänzender Pedikelschrauben-Stab-Instrumentation durchführten [151]. Die Vorteile unserer dorsalen Vorgehensweise wurden bereits mit den Ergebnissen der dritten Studie dieser Arbeit (Kapitel 2.3) hervorgehoben. Unsere Ergebnisse und die Erfahrungen anderer Autoren haben gezeigt, dass das Risiko eines Infektrezidivs mit Implantatversagen auf der Basis einer bakteriellen Besiedlung des Kunststoffimplantates eine untergeordnete Rolle zu spielen scheint. Eine weitere Minimierung dieses Risikos wäre mit einer verbesserten Materialkombination denkbar. So hat sich in jüngster Zeit der Einsatz Titan- oder Hydroxylapatit-beschichteter PEEK-Implantate bereits in der operativen Behandlung degenerativer Wirbelsäulenpathologien bewährt. Mit den neuen

Herstellungsverfahren wurde es möglich, die bioaktiven Eigenschaften beider Materialien zu kombinieren und so die Osteointegrität von PEEK-Implantaten zu verbessern [152, 153]. Darüber hinaus konnten Studien mit Siliziumnitrid ähnliche osteokonduktive Eigenschaften mit gleichzeitig anti-infektiösem Potential nachweisen [154, 155]. Die klinische Relevanz von Silizium-Cages wurde bislang jedoch nicht beschrieben. Der Einsatz Titan-beschichteter PEEK-Cages in der operativen Therapie der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis ist derzeit Gegenstand unserer neueren Untersuchungen.

Mit dem deutlichen Trend auch komplexe Pathologien bevorzugt in einer minimal-invasiven Vorgehensweise zu behandeln, lassen sich diese Erkenntnisse perspektivisch gut integrieren. Damit wäre analog zu den minimal-invasiven Techniken bei degenerativen Wirbelsäulenpathologien auch eine Bandscheibenresektion mit Débridement und intersomatischer Spondylodese über einen ausschließlich dorsalen, unilateralen Zugang bei lumbaler pyogener Spondylodiszitis möglich. Kritisch bleibt hierbei jedoch die eingeschränkte Visualisierung des Bandscheibenraumes, um eine sichere Ausheilung durch den möglichen Verbleib von infiziertem Bandscheibengewebe oder einer unzureichenden Präparation der angrenzenden Wirbelkörperendplatten nicht zu gefährden. Diese Problematik der Präparation des Bandscheibenraumes ist in der Anwendung minimal-invasiver Techniken jedoch nicht unbekannt [156, 157]. In verschiedenen Kadaverstudien konnte gezeigt werden, dass die Menge an reseziertem Bandscheibenmaterial und die zur Fusion benötigte Kontaktfläche im Bandscheibenraum mittels eines hydraulischen Shavers, analog der arthroskopischen Technik, gegenüber einer manuellen Präparation deutlich vergrößert werden konnte [158, 159]. Evidenzbasierte Daten zum klinischen Einsatz dieses Verfahrens stehen bis heute allerdings aus. Erste eigene klinische Erfahrungen hierzu konnten wir im Rahmen

minimal-invasiver Spondylodesen (TLIF) bei monosegmentalen lumbalen Spondylolisthesen machen. Hierbei verwendeten wir zur optimalen visuellen Darstellung des Bandscheibenraumes eine herkömmliche Arthroskopie-Optik mit entsprechendem Shaver, die simultan über das ipsilaterale transforaminale Arbeitsportal eingebracht wurden. Diese ersten klinischen Erfahrungen und die Ergebnisse der Kadaverstudien sind vielversprechend, sodass die arthroskopisch/endoskopisch gestützte Präparation des Bandscheibenraumes mittels hydraulischem Shaver auch eine mögliche Ergänzung in der minimal-invasiven Vorgehensweise bei lumbaler pyogener Spondylodiszitis darstellt. Es bleibt daher abzuwarten, ob dieses Verfahren und die potentielle Anwendung in der operativen Therapie lumbal pyogener Spondylodiszitiden in einer größeren Fallserie etabliert werden kann.

Obwohl mit unseren Studien einheitlich gute Ergebnisse erzielt werden konnten, müssen einige Aspekte dennoch kritisch betrachtet werden. Wie nicht anders in einer so heterogenen Patientenpopulation wie bei der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis zu erwarten, sind die mit unseren Verfahren behandelten Fallzahlen klein und im Evidenz-Level entsprechend niedrig angesetzt. Größere multizentrische und vor allem prospektive Studien wären wünschenswert, sind jedoch aufgrund der immer noch bestehenden Unterschiede in der Behandlungsphilosophie und operativ-technischen Umsetzung einzelner Verfahren schwer zu realisieren. Insbesondere die Anwendung minimal-invasiver Techniken bei komplexen Pathologien erfordert eine weitreichende Erfahrung und bleibt daher spezialisierten Zentren vorbehalten.

Weiterhin kritisch zeigt sich auch die begrenzte Verfügbarkeit von vitalem Knochen zur Auffüllung größerer Defekte, insbesondere bei älteren, multimorbiden Patienten mit schlechter Knochenqualität. Da das primärstabile Implantat lediglich ein temporäres

Stützgerüst darstellt, erfordert die solide Durchbauung längerstreckiger oder großvolumiger Defekte eine dichte knöcherne Matrix. Dabei haben sich in der operativen Therapie degenerativer, traumatischer und tumor-bedingter Wirbelsäulenpathologien verschiedene Knochenersatzstoffe in Kombination mit osteoinduktiven Stammzellen aus einem Knochenmarkspirat bewährt. Mit dem durch eine "Reaming-irrigator-aspiration" (RIA) aus dem Femur oder Aspiration aus dem Beckenkamm gewonnenen Zellmaterial, konnte vor allem im Bereich der Extremitätenchirurgie ein hohes Maß an osteoinduktivem, osteogenem und osteokonduktivem Potential nachgewiesen werden [160, 161]. Darüber hinaus sammelten Allen und Kollegen in einer kleinen Fallzahl operativ behandelte pyogene Spondylodiszitiden (n=14) erste gute Erfahrungen mit der Verwendung des hormonellen Wachstumsfaktors bone morphogenic protein-2 (BMP-2) [162]. Diese ermutigenden Ansätze als standardisierte Verfahren zu etablieren, stellt eine zukünftige Herausforderung dar und ist nur in mittel- bis langfristigen angelegten Studien mit größerer Fallzahl zu realisieren.

Zusammenfassend konnten unsere Studien zeigen, dass der Einsatz sowohl von extendierbaren Titan-Cages bei großen Defekten, wie auch der Einsatz von PEEK-Cages zur intersomatischen Spondylodese über eine ausschließlich dorsale Vorgehensweise (TLIF-Technik) ein sicheres Verfahren in der operativen Therapie der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis darstellt. Mit der erfolgreichen Behandlung gleichzeitig bestehender multisegmentaler epiduraler Abszedierungen über eine kaudal eingebrachte Katheterlavage konnten wir das große Potential der minimal-invasiven Techniken auch in einem komplexen Patientenklientel nachweisen. Neue Materialkombinationen der Implantate und die Verwendung moderner Technik zur optimalen Visualisierung des OP-Gebietes bei minimal-invasiven, gewebeschonenden

Zugängen weisen auf vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten in der Zukunft hin. Dabei sollte die operative Therapie der lumbalen pyogenen Spondylodiszitis stets die pathomorphologischen Besonderheiten und individuellen Bedürfnisse des betroffenen Patienten berücksichtigen.

4. Literaturverzeichnis

1. Fantoni M, Treccarichi EM, Rossi B, Mazzotta V, Di Giacomo G, Nasto LA, Di Meco E, Pola E (2012) Epidemiological and clinical features of pyogenic spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16 Suppl 2:2-7
2. Sobottke R, Seifert H, Fatkenheuer G, Schmidt M, Gossmann A, Eysel P (2008) Current diagnosis and treatment of spondylodiscitis. *Dtsch Arztebl Int* 105:181-187. doi: 10.3238/arztebl.2008.0181
3. Di Martino A, Papapietro N, Lanotte A, Russo F, Vadala G, Denaro V (2012) Spondylodiscitis: standards of current treatment. *Curr Med Res Opin* 28:689-699. doi: 10.1185/03007995.2012.678939
4. Ogden AT, Kaiser MG (2004) Single-stage debridement and instrumentation for pyogenic spinal infections. *Neurosurg Focus* 17:E5
5. Quack V, Hermann I, Rath B, Dietrich K, Spreckelsen C, Luring C, Arbab D, Mueller CA, Shousha M, Clusmann H, Tingart M (2014) [Current treatment strategies for spondylodiscitis in surgical clinics in Germany]. *Z Orthop Unfall* 152:577-583. doi: 10.1055/s-0034-1383131
6. Zarghooni K, Rollingshoff M, Sobottke R, Eysel P (2012) Treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop* 36:405-411. doi: 10.1007/s00264-011-1425-1
7. Chastel C (2004) [When the Egyptian mummies are speaking about the infections that have made them ill]. *Hist Sci Med* 38:147-155
8. Tuli SM (2007) Tuberculosis of the spine: a historical review. *Clin Orthop Relat Res* 460:29-38. doi: 10.1097/BLO.0b013e318065b75e
9. Zink A, Haas CJ, Reischl U, Szeimies U, Nerlich AG (2001) Molecular analysis of skeletal tuberculosis in an ancient Egyptian population. *J Med Microbiol* 50:355-366

10. Camillo F (2008) Infections of the spine. In: Canale S (ed) *Campbell's operative orthopaedics*. Mosby Elsevier.
11. Frangen TM, Kalicke T, Gottwald M, Andereya S, Andress HJ, Russe OJ, Muller EJ, Muhr G, Schinkel C (2006) [Surgical management of spondylodiscitis. An analysis of 78 cases]. *Unfallchirurg* 109:743-753. doi: 10.1007/s00113-006-1084-7
12. Linhardt O, Matussek J, Refior HJ, Krodel A (2007) Long-term results of ventro-dorsal versus ventral instrumentation fusion in the treatment of spondylitis. *Int Orthop* 31:113-119. doi: 10.1007/s00264-006-0140-9
13. Woertgen C, Rothoerl RD, Englert C, Neumann C (2006) Pyogenic spinal infections and outcome according to the 36-item short form health survey. *J Neurosurg Spine* 4:441-446. doi: 10.3171/spi.2006.4.6.441
14. Grammatico L, Baron S, Rusch E, Lepage B, Surer N, Desenclos JC, Besnier JM (2008) Epidemiology of vertebral osteomyelitis (VO) in France: analysis of hospital-discharge data 2002-2003. *Epidemiol Infect* 136:653-660. doi: 10.1017/S0950268807008850
15. Krogsgaard MR, Wagn P, Bengtsson J (1998) Epidemiology of acute vertebral osteomyelitis in Denmark: 137 cases in Denmark 1978-1982, compared to cases reported to the National Patient Register 1991-1993. *Acta Orthop Scand* 69:513-517
16. Mylona E, Samarkos M, Kakalou E, Fanourgiakis P, Skoutelis A (2009) Pyogenic vertebral osteomyelitis: a systematic review of clinical characteristics. *Semin Arthritis Rheum* 39:10-17. doi: 10.1016/j.semarthrit.2008.03.002
17. Afshar M, Reilly RF (2011) Spondylodiscitis in a patient on chronic hemodialysis. *Nat Rev Nephrol* 7:599-604. doi: 10.1038/nrneph.2011.105
18. Carragee EJ (1997) Pyogenic vertebral osteomyelitis. *J Bone Joint Surg Am* 79:874-880

19. Gerometta A, Bittan F, Rodriguez Olaverri JC (2012) Postoperative spondylodiscitis. *Int Orthop* 36:433-438. doi: 10.1007/s00264-011-1442-0
20. Meredith DS, Kepler CK, Huang RC, Brause BD, Boachie-Adjei O (2012) Postoperative infections of the lumbar spine: presentation and management. *Int Orthop* 36:439-444. doi: 10.1007/s00264-011-1427-z
21. Nasto LA, Colangelo D, Rossi B, Fantoni M, Pola E (2012) Post-operative spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16 Suppl 2:50-57
22. Chahoud J, Kanafani Z, Kanj SS (2014) Surgical site infections following spine surgery: eliminating the controversies in the diagnosis. *Front Med (Lausanne)* 1:7. doi: 10.3389/fmed.2014.00007
23. Whitmore RG, Stephen J, Stein SC, Campbell PG, Yadla S, Harrop JS, Sharan AD, Maltenfort MG, Ratliff JK (2012) Patient comorbidities and complications after spinal surgery: a societal-based cost analysis. *Spine (Phila Pa 1976)* 37:1065-1071. doi: 10.1097/BRS.0b013e31823da22d
24. Digby JM, Kersley JB (1979) Pyogenic non-tuberculous spinal infection: an analysis of thirty cases. *J Bone Joint Surg Br* 61:47-55
25. Ziu M, Dengler B, Cordell D, Bartanusz V (2014) Diagnosis and management of primary pyogenic spinal infections in intravenous recreational drug users. *Neurosurg Focus* 37:E3. doi: 10.3171/2014.6.FOCUS14148
26. Govender S (2005) Spinal infections. *J Bone Joint Surg Br* 87:1454-1458. doi: 10.1302/0301-620X.87B11.16294
27. D'Agostino C, Scorzoloni L, Massetti AP, Carnevalini M, d'Ettorre G, Venditti M, Vullo V, Orsi GB (2010) A seven-year prospective study on spondylodiscitis: epidemiological and microbiological features. *Infection* 38:102-107. doi: 10.1007/s15010-009-9340-8

28. Sapico FL (1996) Microbiology and antimicrobial therapy of spinal infections. *Orthop Clin North Am* 27:9-13
29. Dagirmanjian A, Schils J, McHenry MC (1999) MR imaging of spinal infections. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 7:525-538
30. Gouliouris T, Aliyu SH, Brown NM (2010) Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother* 65 Suppl 3:iii11-24. doi: 10.1093/jac/dkq303
31. Ratcliffe JF (1985) Anatomic basis for the pathogenesis and radiologic features of vertebral osteomyelitis and its differentiation from childhood discitis. A microarteriographic investigation. *Acta Radiol Diagn (Stockh)* 26:137-143
32. Ratcliffe JF (1982) An evaluation of the intra-osseous arterial anastomoses in the human vertebral body at different ages. A microarteriographic study. *J Anat* 134:373-382
33. Nerlich AG, Schleicher ED, Boos N (1997) 1997 Volvo Award winner in basic science studies. Immunohistologic markers for age-related changes of human lumbar intervertebral discs. *Spine (Phila Pa 1976)* 22:2781-2795
34. Kemp HB, Jackson JW, Jeremiah JD, Hall AJ (1973) Pyogenic infections occurring primarily in intervertebral discs. *J Bone Joint Surg Br* 55:698-714
35. Krodel A, Sturz H (1989) [Differentiated surgical and conservative treatment of spondylitis and spondylodiscitis]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 127:587-596. doi: 10.1055/s-2008-1040296
36. Euba G, Narvaez JA, Nolla JM, Murillo O, Narvaez J, Gomez-Vaquero C, Ariza J (2008) Long-term clinical and radiological magnetic resonance imaging outcome of abscess-associated spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis under conservative management. *Semin Arthritis Rheum* 38:28-40. doi: 10.1016/j.semarthrit.2007.08.007

37. Zilkens KW, Peters KM, Schwanitz BM (1992) New inflammation markers for early detection of spondylodiscitis. *Eur Spine J* 1:152-155
38. Carragee EJ, Kim D, van der Vlugt T, Vittum D (1997) The clinical use of erythrocyte sedimentation rate in pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine (Phila Pa 1976)* 22:2089-2093
39. Rosahl SK, Gharabaghi A, Zink PM, Samii M (2000) Monitoring of blood parameters following anterior cervical fusion. *J Neurosurg* 92:169-174
40. An HS, Seldomridge JA (2006) Spinal infections: diagnostic tests and imaging studies. *Clin Orthop Relat Res* 444:27-33. doi: 10.1097/01.blo.0000203452.36522.97
41. Maus U, Andereya S, Gravius S, Ohnsorge JA, Miltner O, Niedhart C (2009) [Procalcitonin (PCT) as diagnostic tool for the monitoring of spondylodiscitis]. *Z Orthop Unfall* 147:59-64. doi: 10.1055/s-2008-1038974
42. Modic MT, Feiglin DH, Piraino DW, Boumpfrey F, Weinstein MA, Duchesneau PM, Rehm S (1985) Vertebral osteomyelitis: assessment using MR. *Radiology* 157:157-166. doi: 10.1148/radiology.157.1.3875878
43. Ledermann HP, Schweitzer ME, Morrison WB, Carrino JA (2003) MR imaging findings in spinal infections: rules or myths? *Radiology* 228:506-514. doi: 10.1148/radiol.2282020752
44. Leone A, Dell'Atti C, Magarelli N, Colelli P, Balanika A, Casale R, Bonomo L (2012) Imaging of spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 16 Suppl 2:8-19
45. Eichler M, Weber MA, Hahnel S, Rehnitz CH (2012) [Radiological diagnostics of inflammatory spinal diseases: what is the state of the art?]. *Orthopade* 41:711-720. doi: 10.1007/s00132-012-1915-x
46. Maiuri F, Iaconetta G, Gallicchio B, Manto A, Briganti F (1997) Spondylodiscitis. Clinical and magnetic resonance diagnosis. *Spine (Phila Pa 1976)* 22:1741-1746

47. Spilf (2007) [Primary infectious spondylitis, and following intradiscal procedure, without prothesis. Recommendations]. *Med Mal Infect* 37:573-583
48. Lehner B, Akbar M, Rehnitz C, Omlor GW, Dapunt U, Burckhardt I (2012) [Standards of microbiological diagnostics of spondylodiscitis]. *Orthopade* 41:702-710. doi: 10.1007/s00132-012-1914-y
49. Calderaro D, Gualandro DM, Yu PC, Marques AC, Puig LB, Caramelli B (2008) Spondylodiscitis and infectious endocarditis: a round-trip to be considered. *Braz J Infect Dis* 12:544-545
50. Cone LA, Hirschberg J, Lopez C, Kanna PK, Goldstein EJ, Kazi A, Gade-Andavolu R, Younes B (2008) Infective endocarditis associated with spondylodiscitis and frequent secondary epidural abscess. *Surg Neurol* 69:121-125. doi: 10.1016/j.surneu.2007.03.024
51. Koslow M, Kuperstein R, Eshed I, Perelman M, Maor E, Sidi Y (2014) The unique clinical features and outcome of infectious endocarditis and vertebral osteomyelitis co-infection. *Am J Med* 127:669 e669-669 e615. doi: 10.1016/j.amjmed.2014.02.023
52. Zimmerli W (2010) Clinical practice. Vertebral osteomyelitis. *N Engl J Med* 362:1022-1029. doi: 10.1056/NEJMcp0910753
53. Grados F, Lescure FX, Senneville E, Flipo RM, Schmit JL, Fardellone P (2007) Suggestions for managing pyogenic (non-tuberculous) discitis in adults. *Joint Bone Spine* 74:133-139. doi: 10.1016/j.jbspin.2006.11.002
54. Darley ES, MacGowan AP (2004) Antibiotic treatment of gram-positive bone and joint infections. *J Antimicrob Chemother* 53:928-935. doi: 10.1093/jac/dkh191
55. Coiffier G, Albert JD, Arvieux C, Guggenbuhl P (2013) Optimizing combination rifampin therapy for staphylococcal osteoarticular infections. *Joint Bone Spine* 80:11-17. doi: 10.1016/j.jbspin.2012.09.008

56. Fleege C, Wichelhaus TA, Rauschmann M (2012) [Systemic and local antibiotic therapy of conservative and operative treatment of spondylodiscitis]. *Orthopade* 41:727-735. doi: 10.1007/s00132-012-1920-0
57. Flamme CH, Frischalowski T, Gosse F (2000) [Possibilities and limits of conservative therapy of spondylitis and spondylodiscitis]. *Z Rheumatol* 59:233-239
58. Bettini N, Girardo M, Dema E, Cervellati S (2009) Evaluation of conservative treatment of non specific spondylodiscitis. *Eur Spine J* 18 Suppl 1:143-150. doi: 10.1007/s00586-009-0979-8
59. Duarte RM, Vaccaro AR (2013) Spinal infection: state of the art and management algorithm. *Eur Spine J* 22:2787-2799. doi: 10.1007/s00586-013-2850-1
60. Pigrau C, Almirante B, Flores X, Falco V, Rodriguez D, Gasser I, Villanueva C, Pahissa A (2005) Spontaneous pyogenic vertebral osteomyelitis and endocarditis: incidence, risk factors, and outcome. *Am J Med* 118:1287. doi: 10.1016/j.amjmed.2005.02.027
61. Yoshimoto M, Takebayashi T, Kawaguchi S, Tsuda H, Ida K, Wada T, Yamashita T (2011) Pyogenic spondylitis in the elderly: a report from Japan with the most aging society. *Eur Spine J* 20:649-654. doi: 10.1007/s00586-010-1659-4
62. Cheung WY, Luk KD (2012) Pyogenic spondylitis. *Int Orthop* 36:397-404. doi: 10.1007/s00264-011-1384-6
63. Berthonnaud E, Dimnet J, Rousouly P, Labelle H (2005) Analysis of the sagittal balance of the spine and pelvis using shape and orientation parameters. *J Spinal Disord Tech* 18:40-47
64. Rousouly P, Gollogly S, Berthonnaud E, Dimnet J (2005) Classification of the normal variation in the sagittal alignment of the human lumbar spine and pelvis in the standing position. *Spine (Phila Pa 1976)* 30:346-353

65. Vaz G, Roussouly P, Berthonnaud E, Dimnet J (2002) Sagittal morphology and equilibrium of pelvis and spine. *Eur Spine J* 11:80-87
66. Klockner C, Wiedenhofer B (2012) [Therapy of unspecific destructive spondylodiscitis with special consideration to sagittal alignment]. *Orthopade* 41:736-741. doi: 10.1007/s00132-012-1917-8
67. Zhang L, Ning C, Zhou T, Liu X, Yeung KW, Zhang T, Xu Z, Wang X, Wu S, Chu PK (2014) Polymeric nanoarchitectures on Ti-based implants for antibacterial applications. *ACS Appl Mater Interfaces* 6:17323-17345. doi: 10.1021/am5045604
68. Kargupta R, Bok S, Darr CM, Crist BD, Gangopadhyay K, Gangopadhyay S, Sengupta S (2014) Coatings and surface modifications imparting antimicrobial activity to orthopedic implants. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 6:475-495. doi: 10.1002/wnan.1273
69. Holban AM, Iordanskii A, Grumezescu AM, Bychkova A, Andronescu E, Mogoanta L, Mogosanu GD, Iordache F (2015) Prosthetic devices with nanostructured surfaces for increased resistance to microbial colonization. *Curr Pharm Biotechnol* 16:112-120
70. Walter J, Kuhn SA, Reichart R, Kalff R, Ewald C (2010) PEEK cages as a potential alternative in the treatment of cervical spondylodiscitis: a preliminary report on a patient series. *Eur Spine J* 19:1004-1009. doi: 10.1007/s00586-009-1265-5
71. Mondorf Y, Gaab MR, Oertel JM (2009) PEEK cage cervical ventral fusion in spondylodiscitis. *Acta Neurochir (Wien)* 151:1537-1541. doi: 10.1007/s00701-009-0486-z
72. Molinos M, Almeida CR, Caldeira J, Cunha C, Goncalves RM, Barbosa MA (2015) Inflammation in intervertebral disc degeneration and regeneration. *J R Soc Interface* 12:20141191. doi: 10.1098/rsif.2014.1191

73. Tsuji T, Chiba K, Imabayashi H, Fujita Y, Hosogane N, Okada Y, Toyama Y (2007) Age-related changes in expression of tissue inhibitor of metalloproteinases-3 associated with transition from the notochordal nucleus pulposus to the fibrocartilaginous nucleus pulposus in rabbit intervertebral disc. *Spine (Phila Pa 1976)* 32:849-856. doi: 10.1097/01.brs.0000259804.39881.62
74. Schürer R (2008) Anatomie, Physiologie und Pathophysiologie der Bandscheiben – eine Literaturübersicht. *Manuelle Medizin* 46:23-26
75. Nerlich AG, Bachmeier BE, Boos N (2005) Expression of fibronectin and TGF-beta1 mRNA and protein suggest altered regulation of extracellular matrix in degenerated disc tissue. *Eur Spine J* 14:17-26. doi: 10.1007/s00586-004-0745-x
76. Ozawa T, Ohtori S, Inoue G, Aoki Y, Moriya H, Takahashi K (2006) The degenerated lumbar intervertebral disc is innervated primarily by peptide-containing sensory nerve fibers in humans. *Spine (Phila Pa 1976)* 31:2418-2422. doi: 10.1097/01.brs.0000239159.74211.9c
77. Tschoeke SK, Ertel W (2007) Immunoparalysis after multiple trauma. *Injury* 38:1346-1357. doi: 10.1016/j.injury.2007.08.041
78. Calvano SE, Xiao W, Richards DR, Felciano RM, Baker HV, Cho RJ, Chen RO, Brownstein BH, Cobb JP, Tschoeke SK, Miller-Graziano C, Moldawer LL, Mindrinos MN, Davis RW, Tompkins RG, Lowry SF, Inflamm, Host Response to Injury Large Scale Collab. Res P (2005) A network-based analysis of systemic inflammation in humans. *Nature* 437:1032-1037. doi: 10.1038/nature03985
79. Oberholzer A, Oberholzer C, Moldawer LL (2002) Interleukin-10: A complex role in the pathogenesis of sepsis syndromes and its potential as an anti-inflammatory drug. *Crit Care Med* 30:S58-S63

80. Oberholzer C, Tschoeke SK, Bahjat K, LaFace D, Hutchins B, Clare-Salzler MJ, Moldawer LL, Oberholzer A (2005) In vivo transduction of thymic dendritic cells with adenovirus and its potential use in acute inflammatory diseases. *Scand J Immunol* 61:309-315. doi: 10.1111/j.1365-3083.2005.01574.x
81. Oberholzer C, Tschoeke SK, Moldawer LL, Oberholzer A (2006) Local thymic caspase-9 inhibition improves survival during polymicrobial sepsis in mice. *J Mol Med (Berl)* 84:389-395. doi: 10.1007/s00109-005-0017-1
82. Akbar M, Lehner B, Doustdar S, Furstenberg CH, Hemmer S, Bruckner T, Carstens C, Wiedenhofer B (2011) [Pyogenic spondylodiscitis of the thoracic and lumbar spine : a new classification and guide for surgical decision-making]. *Orthopade* 40:614-623. doi: 10.1007/s00132-011-1742-5
83. Darouiche RO (2006) Spinal epidural abscess. *N Engl J Med* 355:2012-2020. doi: 10.1056/NEJMra055111
84. Ghobrial GM, Beygi S, Viereck MJ, Maulucci CM, Sharan A, Heller J, Jallo J, Prasad S, Harrop JS (2014) Timing in the surgical evacuation of spinal epidural abscesses. *Neurosurg Focus* 37:E1. doi: 10.3171/2014.6.FOCUS14120
85. Bal BS, Rahaman MN (2012) Orthopedic applications of silicon nitride ceramics. *Acta Biomater* 8:2889-2898. doi: 10.1016/j.actbio.2012.04.031
86. Niu CC, Liao JC, Chen WJ, Chen LH (2010) Outcomes of interbody fusion cages used in 1 and 2-levels anterior cervical discectomy and fusion: titanium cages versus polyetheretherketone (PEEK) cages. *J Spinal Disord Tech* 23:310-316. doi: 10.1097/BSD.0b013e3181af3a84
87. Rao PJ, Pelletier MH, Walsh WR, Mobbs RJ (2014) Spine interbody implants: material selection and modification, functionalization and bioactivation of surfaces to improve osseointegration. *Orthop Surg* 6:81-89. doi: 10.1111/os.12098

88. Risbud MV, Shapiro IM (2014) Role of cytokines in intervertebral disc degeneration: pain and disc content. *Nat Rev Rheumatol* 10:44-56. doi: 10.1038/nrrheum.2013.160
89. Sun Z, Zhang M, Zhao XH, Liu ZH, Gao Y, Samartzis D, Wang HQ, Luo ZJ (2013) Immune cascades in human intervertebral disc: the pros and cons. *Int J Clin Exp Pathol* 6:1009-1014
90. Phillips KL, Cullen K, Chiverton N, Michael AL, Cole AA, Breakwell LM, Haddock G, Bunning RA, Cross AK, Le Maitre CL (2015) Potential roles of cytokines and chemokines in human intervertebral disc degeneration: interleukin-1 is a master regulator of catabolic processes. *Osteoarthritis Cartilage*. doi: 10.1016/j.joca.2015.02.017
91. Fontana G, See E, Pandit A (2015) Current trends in biologics delivery to restore intervertebral disc anabolism. *Adv Drug Deliv Rev* 84:146-158. doi: 10.1016/j.addr.2014.08.008
92. Wang SZ, Chang Q, Lu J, Wang C (2015) Growth factors and platelet-rich plasma: promising biological strategies for early intervertebral disc degeneration. *Int Orthop* 39:927-934. doi: 10.1007/s00264-014-2664-8
93. Skovrlj B, Cunn G, Guzman JZ, Qureshi SA (2015) Mesenchymal stem cell technology in the treatment of degenerative disc disease. *J Neurosurg Sci* 59:25-35
94. Mern DS, Beierfuss A, Thome C, Hegewald AA (2014) Enhancing human nucleus pulposus cells for biological treatment approaches of degenerative intervertebral disc diseases: a systematic review. *J Tissue Eng Regen Med* 8:925-936. doi: 10.1002/term.1583
95. Weber KT, Jacobsen TD, Maidhof R, Virojanapa J, Overby C, Bloom O, Quraishi S, Levine M, Chahine NO (2015) Developments in intervertebral disc disease research: pathophysiology, mechanobiology, and therapeutics. *Curr Rev Musculoskelet Med* 8:18-31. doi: 10.1007/s12178-014-9253-8

96. Duell BL, Tan CK, Carey AJ, Wu F, Cripps AW, Ulett GC (2012) Recent insights into microbial triggers of interleukin-10 production in the host and the impact on infectious disease pathogenesis. *FEMS Immunol Med Microbiol* 64:295-313. doi: 10.1111/j.1574-695X.2012.00931.x
97. Striz I, Brabcova E, Kolesar L, Sekerkova A (2014) Cytokine networking of innate immunity cells: a potential target of therapy. *Clin Sci (Lond)* 126:593-612. doi: 10.1042/CS20130497
98. Li MO, Flavell RA (2008) Contextual regulation of inflammation: a duet by transforming growth factor-beta and interleukin-10. *Immunity* 28:468-476. doi: 10.1016/j.immuni.2008.03.003
99. Rand N, Reichert F, Floman Y, Rotshenker S (1997) Murine nucleus pulposus-derived cells secrete interleukins-1-beta, -6, and -10 and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor in cell culture. *Spine (Phila Pa 1976)* 22:2598-2601; discussion 2602
100. Kang JD, Georgescu HI, McIntyre-Larkin L, Stefanovic-Racic M, Donaldson WF, 3rd, Evans CH (1996) Herniated lumbar intervertebral discs spontaneously produce matrix metalloproteinases, nitric oxide, interleukin-6, and prostaglandin E2. *Spine (Phila Pa 1976)* 21:271-277
101. Takahashi H, Suguro T, Okazima Y, Motegi M, Okada Y, Kakiuchi T (1996) Inflammatory cytokines in the herniated disc of the lumbar spine. *Spine (Phila Pa 1976)* 21:218-224
102. Burke JG, RW GW, Conhyea D, McCormack D, Dowling FE, Walsh MG, Fitzpatrick JM (2003) Human nucleus pulposus can respond to a pro-inflammatory stimulus. *Spine (Phila Pa 1976)* 28:2685-2693. doi: 10.1097/01.BRS.0000103341.45133.F3
103. Li W, Liu T, Wu L, Chen C, Jia Z, Bai X, Ruan D (2014) Blocking the function of inflammatory cytokines and mediators by using IL-10 and TGF-beta: a potential

biological immunotherapy for intervertebral disc degeneration in a beagle model. *Int J Mol Sci* 15:17270-17283. doi: 10.3390/ijms151017270

104. de Souza Grava AL, Ferrari LF, Defino HL (2012) Cytokine inhibition and time-related influence of inflammatory stimuli on the hyperalgesia induced by the nucleus pulposus. *Eur Spine J* 21:537-545. doi: 10.1007/s00586-011-2027-8

105. de Oliveira CP, Rodrigues LM, Fregni MV, Gotfryd A, Made AM, Pinhal MA (2013) Extracellular matrix remodeling in experimental intervertebral disc degeneration. *Acta Ortop Bras* 21:144-149. doi: 10.1590/S1413-78522013000300003

106. Arndt J, Charles YP, Koebel C, Bogorin I, Steib JP (2012) Bacteriology of degenerated lumbar intervertebral disks. *J Spinal Disord Tech* 25:E211-216. doi: 10.1097/BSD.0b013e318269851a

107. Agarwal V, Golish SR, Alamin TF (2011) Bacteriologic culture of excised intervertebral disc from immunocompetent patients undergoing single level primary lumbar microdiscectomy. *J Spinal Disord Tech* 24:397-400. doi: 10.1097/BSD.0b013e3182019f3a

108. Albert HB, Lambert P, Rollason J, Sorensen JS, Worthington T, Pedersen MB, Norgaard HS, Vernallis A, Busch F, Manniche C, Elliott T (2013) Does nuclear tissue infected with bacteria following disc herniations lead to Modic changes in the adjacent vertebrae? *Eur Spine J* 22:690-696. doi: 10.1007/s00586-013-2674-z

109. Albert HB, Sorensen JS, Christensen BS, Manniche C (2013) Antibiotic treatment in patients with chronic low back pain and vertebral bone edema (Modic type 1 changes): a double-blind randomized clinical controlled trial of efficacy. *Eur Spine J* 22:697-707. doi: 10.1007/s00586-013-2675-y

110. Aebi M (2013) The two papers of Hanne Albert et al. about Modic I changes of the vertebra published in the European Spine Journal of April 2013. Editorial. Eur Spine J 22:1693. doi: 10.1007/s00586-013-2911-5
111. Aebi M (2013) Is low back pain after disc herniation with Modic Type 1 changes a low-grade infection? Eur Spine J 22:689. doi: 10.1007/s00586-013-2736-2
112. Almefty KK, Turner JD, Theodore N (2013) From narcotics to antibiotics: evolving concepts in the treatment of lower back pain. World Neurosurg 80:442-443. doi: 10.1016/j.wneu.2013.09.010
113. Dean BJ, Davies BM (2013) No conflict of interest? Eur Spine J 22:1700. doi: 10.1007/s00586-013-2899-x
114. Lings S (2014) Antibiotics for low back pain? Eur Spine J 23:469-472. doi: 10.1007/s00586-013-2977-0
115. O'Dowd J, Casey A (2013) Antibiotics a cure for back pain, a false dawn or a new era? Eur Spine J 22:1694-1697. doi: 10.1007/s00586-013-2893-3
116. Hee HT, Majd ME, Holt RT, Pienkowski D (2002) Better treatment of vertebral osteomyelitis using posterior stabilization and titanium mesh cages. J Spinal Disord Tech 15:149-156; discussion 156
117. Choi JI, Kim BJ, Ha SK, Kim SD, Lim DJ, Kim SH (2014) Single-Stage Transpedicular Vertebrectomy and Expandable Cage Placement for Treatment of Unstable Mid and Lower Lumbar Burst Fractures. J Spinal Disord Tech. doi: 10.1097/BSD.0000000000000232
118. Jandial R, Kelly B, Chen MY (2013) Posterior-only approach for lumbar vertebral column resection and expandable cage reconstruction for spinal metastases. J Neurosurg Spine 19:27-33. doi: 10.3171/2013.4.SPINE12344

119. Kehrer M, Pedersen C, Jensen TG, Hallas J, Lassen AT (2015) Increased short- and long-term mortality among patients with infectious spondylodiscitis compared with a reference population. *Spine J* 15:1233-1240. doi: 10.1016/j.spinee.2015.02.021
120. Patel AR, Alton TB, Bransford RJ, Lee MJ, Bellabarba CB, Chapman JR (2014) Spinal epidural abscesses: risk factors, medical versus surgical management, a retrospective review of 128 cases. *Spine J* 14:326-330. doi: 10.1016/j.spinee.2013.10.046
121. Abd-El-Barr MM, Bi WL, Bahluyen B, Rodriguez ST, Groff MW, Chi JH (2015) Extensive spinal epidural abscess treated with "apical laminectomies" and irrigation of the epidural space: report of 2 cases. *J Neurosurg Spine* 22:318-323. doi: 10.3171/2014.11.SPINE131166
122. Khalil JG, Nassr A, Diehn FE, Campeau NG, Atkinson JL, Sia IG, Hanna A (2013) Thoracolumbosacral spinal subdural abscess: magnetic resonance imaging appearance and limited surgical management. *Spine (Phila Pa 1976)* 38:E844-847. doi: 10.1097/BRS.0b013e31828d5f30
123. Perez-Toro MR, Burton AW, Hamid B, Koyyalagunta D (2009) Two-tuohy needle and catheter technique for fluoroscopically guided percutaneous drainage of spinal epidural abscess: a case report. *Pain Med* 10:501-505. doi: 10.1111/j.1526-4637.2008.00552.x
124. Tahir MZ, Hassan RU, Enam SA (2010) Management of an extensive spinal epidural abscess from C-1 to the sacrum. Case report. *J Neurosurg Spine* 13:780-783. doi: 10.3171/2010.5.SPINE09545
125. Wu LL, Chen ST, Tang LM (1994) Nonsurgical treatment of spinal epidural abscess: report of a case. *J Formos Med Assoc* 93:253-255
126. Adogwa O, Karikari IO, Carr KR, Krucoff M, Ajay D, Fatemi P, Perez EL, Cheng JS, Bagley CA, Isaacs RE (2014) Spontaneous spinal epidural abscess in patients 50 years of

age and older: a 15-year institutional perspective and review of the literature: clinical article. *J Neurosurg Spine* 20:344-349. doi: 10.3171/2013.11.SPINE13527

127. Karikari IO, Powers CJ, Reynolds RM, Mehta AI, Isaacs RE (2009) Management of a spontaneous spinal epidural abscess: a single-center 10-year experience. *Neurosurgery* 65:919-923; discussion 923-914. doi: 10.1227/01.NEU.0000356972.97356.C5

128. Curry WT, Jr., Hoh BL, Amin-Hanjani S, Eskandar EN (2005) Spinal epidural abscess: clinical presentation, management, and outcome. *Surg Neurol* 63:364-371; discussion 371. doi: 10.1016/j.surneu.2004.08.081

129. Panagiotopoulos V, Konstantinou D, Solomou E, Panagiotopoulos E, Marangos M, Maraziotis T (2004) Extended cervicolumbar spinal epidural abscess associated with paraparesis successfully decompressed using a minimally invasive technique. *Spine (Phila Pa 1976)* 29:E300-303

130. Turgut M (2008) Complete recovery of acute paraplegia due to pyogenic thoracic spondylodiscitis with an epidural abscess. *Acta Neurochir (Wien)* 150:381-386. doi: 10.1007/s00701-007-1485-6

131. Shah NH, Roos KL (2013) Spinal epidural abscess and paralytic mechanisms. *Curr Opin Neurol* 26:314-317. doi: 10.1097/WCO.0b013e3283608430

132. Lehman RA, Jr., Vaccaro AR, Bertagnoli R, Kuklo TR (2005) Standard and minimally invasive approaches to the spine. *Orthop Clin North Am* 36:281-292. doi: 10.1016/j.ocl.2005.02.012

133. Zimmerer SM, Conen A, Muller AA, Sailer M, Taub E, Fluckiger U, Schwenzer-Zimmerer KC (2011) Spinal epidural abscess: aetiology, predisponent factors and clinical outcomes in a 4-year prospective study. *Eur Spine J* 20:2228-2234. doi: 10.1007/s00586-011-1838-y

134. Verdu-Lopez F, Vanaclocha-Vanaclocha V, Gozalbes-Esterelles L, Sanchez-Pardo M (2014) Minimally invasive spine surgery in spinal infections. *J Neurosurg Sci* 58:45-56
135. Shiraishi T (2002) Skip laminectomy--a new treatment for cervical spondylotic myelopathy, preserving bilateral muscular attachments to the spinous processes: a preliminary report. *Spine J* 2:108-115
136. Shiraishi T, Fukuda K, Yato Y, Nakamura M, Ikegami T (2003) Results of skip laminectomy--minimum 2-year follow-up study compared with open-door laminoplasty. *Spine (Phila Pa 1976)* 28:2667-2672. doi: 10.1097/01.BRS.0000103340.78418.B2
137. Smith GA, Kochar AS, Manjila S, Onwuzulike K, Geertman RT, Anderson JS, Steinmetz MP (2014) Holospinal epidural abscess of the spinal axis: two illustrative cases with review of treatment strategies and surgical techniques. *Neurosurg Focus* 37:E11. doi: 10.3171/2014.5.FOCUS14136
138. Soares Do Brito J, Tirado A, Fernandes P (2014) Surgical treatment of spinal tuberculosis complicated with extensive abscess. *Iowa Orthop J* 34:129-136
139. Lohr M, Reithmeier T, Ernestus RI, Ebel H, Klug N (2005) Spinal epidural abscess: prognostic factors and comparison of different surgical treatment strategies. *Acta Neurochir (Wien)* 147:159-166; discussion 166. doi: 10.1007/s00701-004-0414-1
140. Ito M, Abumi K, Kotani Y, Kadoya K, Minami A (2007) Clinical outcome of posterolateral endoscopic surgery for pyogenic spondylodiscitis: results of 15 patients with serious comorbid conditions. *Spine (Phila Pa 1976)* 32:200-206. doi: 10.1097/01.brs.0000251645.58076.96
141. Yang SC, Chen WJ, Chen HS, Kao YH, Yu SW, Tu YK (2014) Extended indications of percutaneous endoscopic lavage and drainage for the treatment of lumbar infectious spondylitis. *Eur Spine J* 23:846-853. doi: 10.1007/s00586-013-3157-y

142. Sasso RC, LeHuec JC, Shaffrey C, Spine Interbody Research G (2005) Iliac crest bone graft donor site pain after anterior lumbar interbody fusion: a prospective patient satisfaction outcome assessment. *J Spinal Disord Tech* 18 Suppl:S77-81
143. Korovessis P, Petsinis G, Koureas G, Iliopoulos P, Zacharatos S (2006) One-stage combined surgery with mesh cages for treatment of septic spondylitis. *Clin Orthop Relat Res* 444:51-59. doi: 10.1097/01.blo.0000203449.51769.7f
144. Kuklo TR, Potter BK, Bell RS, Moquin RR, Rosner MK (2006) Single-stage treatment of pyogenic spinal infection with titanium mesh cages. *J Spinal Disord Tech* 19:376-382. doi: 10.1097/01.bsd.0000203945.03922.f6
145. Tschoeke SK, Kayser R, Gulow J, Hoeh N, Salis-Soglio G, Heyde C (2014) Single-stage epidural catheter lavage with posterior spondylodesis in lumbar pyogenic spondylodiscitis with multilevel epidural abscess formation. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg* 75:447-452. doi: 10.1055/s-0034-1368684
146. Kurtz SM, Devine JN (2007) PEEK biomaterials in trauma, orthopedic, and spinal implants. *Biomaterials* 28:4845-4869. doi: 10.1016/j.biomaterials.2007.07.013
147. Ni J, Zheng Y, Liu N, Wang X, Fang X, Phukan R, Wood KB (2015) Radiological evaluation of anterior lumbar fusion using PEEK cages with adjacent vertebral autograft in spinal deformity long fusion surgeries. *Eur Spine J* 24:791-799. doi: 10.1007/s00586-014-3745-5
148. Olivares-Navarrete R, Gittens RA, Schneider JM, Hyzy SL, Haithcock DA, Ullrich PF, Schwartz Z, Boyan BD (2012) Osteoblasts exhibit a more differentiated phenotype and increased bone morphogenetic protein production on titanium alloy substrates than on poly-ether-ether-ketone. *Spine J* 12:265-272. doi: 10.1016/j.spinee.2012.02.002

149. Pelletier M, Cordaro N, Lau A, Walsh WR (2012) PEEK Versus Ti Interbody Fusion Devices: Resultant Fusion, Bone Apposition, Initial and 26 Week Biomechanics. *J Spinal Disord Tech.* doi: 10.1097/BSD.0b013e31826851a4
150. Steinberg EL, Rath E, Shlaifer A, Chechik O, Maman E, Salai M (2013) Carbon fiber reinforced PEEK Optima--a composite material biomechanical properties and wear/debris characteristics of CF-PEEK composites for orthopedic trauma implants. *J Mech Behav Biomed Mater* 17:221-228. doi: 10.1016/j.jmbbm.2012.09.013
151. Pee YH, Park JD, Choi YG, Lee SH (2008) Anterior debridement and fusion followed by posterior pedicle screw fixation in pyogenic spondylodiscitis: autologous iliac bone strut versus cage. *J Neurosurg Spine* 8:405-412. doi: 10.3171/SPI/2008/8/5/405
152. Han CM, Lee EJ, Kim HE, Koh YH, Kim KN, Ha Y, Kuh SU (2010) The electron beam deposition of titanium on polyetheretherketone (PEEK) and the resulting enhanced biological properties. *Biomaterials* 31:3465-3470. doi: 10.1016/j.biomaterials.2009.12.030
153. Wu X, Liu X, Wei J, Ma J, Deng F, Wei S (2012) Nano-TiO₂/PEEK bioactive composite as a bone substitute material: in vitro and in vivo studies. *Int J Nanomedicine* 7:1215-1225. doi: 10.2147/IJN.S28101
154. Gorth DJ, Puckett S, Ercan B, Webster TJ, Rahaman M, Bal BS (2012) Decreased bacteria activity on Si(3)N(4) surfaces compared with PEEK or titanium. *Int J Nanomedicine* 7:4829-4840. doi: 10.2147/IJN.S35190
155. Webster TJ, Patel AA, Rahaman MN, Sonny Bal B (2012) Anti-infective and osteointegration properties of silicon nitride, poly(ether ether ketone), and titanium implants. *Acta Biomater* 8:4447-4454. doi: 10.1016/j.actbio.2012.07.038
156. Rihn JA, Gandhi SD, Sheehan P, Vaccaro AR, Hilibrand AS, Albert TJ, Anderson DG (2014) Disc space preparation in transforaminal lumbar interbody fusion: a comparison

of minimally invasive and open approaches. *Clin Orthop Relat Res* 472:1800-1805. doi: 10.1007/s11999-014-3479-z

157. Tatsumi R, Lee YP, Khajavi K, Taylor W, Chen F, Bae H (2015) In vitro comparison of endplate preparation between four mini-open interbody fusion approaches. *Eur Spine J* 24 Suppl 3:372-377. doi: 10.1007/s00586-014-3708-x

158. Le Huec JC, Assaker R (2012) Comparison of powered Spine Shaver and conventional discectomy for TLIF: a randomized cadaver specimens study. *J Spinal Disord Tech* 25:249-253. doi: 10.1097/BSD.0b013e3182166860

159. Pumberger M, Gogia J, Hughes AP, Kotwal SY, Girardi FP, Sama AA (2011) Conventional manual discectomy versus powered discectomy for interbody fusion in the lumbar spine: cadaveric testing in forty levels. *J Spinal Disord Tech* 24:E71-74. doi: 10.1097/BSD.0b013e318227ebbc

160. Kanakaris NK, Morell D, Gudipati S, Britten S, Giannoudis PV (2011) Reaming Irrigator Aspirator system: early experience of its multipurpose use. *Injury* 42 Suppl 4:S28-34. doi: 10.1016/S0020-1383(11)70009-2

161. Cox G, Jones E, McGonagle D, Giannoudis PV (2011) Reamer-irrigator-aspirator indications and clinical results: a systematic review. *Int Orthop* 35:951-956. doi: 10.1007/s00264-010-1189-z

162. Allen RT, Lee YP, Stimson E, Garfin SR (2007) Bone morphogenetic protein-2 (BMP-2) in the treatment of pyogenic vertebral osteomyelitis. *Spine (Phila Pa 1976)* 32:2996-3006. doi: 10.1097/BRS.0b013e31815cde3e

5. Appendix

5.1 Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1

Prädisponierende Risikofaktoren

- Alter (>50 Jahre)
- Multimorbidität
 - kardiopulmonale Begleiterkrankung
 - Diabetes mellitus
 - Niereninsuffizienz
 - rheumatische Erkrankungen
 - Adipositas
 - chronische Hepatitiden
 - Tumorerkrankungen
- vorausgegangene viszeralchirurgische Eingriffe
- chronische Medikamenteneinnahme
 - Immunsuppressiva
 - Steroide
- Störungen der Erythropoese
- Drogenabusus
- HIV

Tabelle 2

Relative Häufigkeit der ursächlichen Erreger bei pyogener Spondylodiszitis (Meta-Analyse aus 10 Einzelstudien, adaptiert aus [1])

Ursächlicher Erreger	% der Fälle
<i>Staph. aureus</i>	43,7
<i>Streptokokkus spp.</i>	13,4
CoNS	12,3
<i>E. coli</i>	9,3
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	5,4
andere Gram-negative Bakterien	5,2
<i>Enterokokkus spp.</i>	1,1
Anaerobe Bakterien	3,0
<i>Candida spp.</i>	1,9
polymikrobieller Nachweis	6,6

Tabelle 3**Alternative Kombinationen der Antibiotikatherapie bei pyogener Spondylodiszitis (aus [56])**

Ursächlicher Erreger	Antibiotikatherapie (primär)	Alternativen
<i>Staph. aureus (Methicillin-sensibel)</i>	Flucloxacillin / Cefazolin + Gentamicin / Rifampicin	Clindamycin + Flucloxacillin Levofloxacin + Rifampicin
<i>Staph. aureus (Methicillin-resistent)</i>	Vancomycin + Rifampicin Linezolid + Rifampicin	Clindamycin (bei Empfindlichkeit gegenüber Erythromycin) Daptomycin + Rifampicin
<i>Streptokokken</i>	Penicillin G / Ampicillin / Cefazolin + Gentamicin	Clindamycin
<i>Enterobakterien</i>	Cefotaxim Ceftriaxon + Gentamicin	Imipenem / Meropenem / Ertapenem + Gentamicin Ciprofloxacin + Gentamicin Levofloxacin + Gentamicin
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	Ceftazidim + Tobramycin Ceftazidim + Ciprofloxacin	Imipenem / Meropenem + Tobramycin Imipenem / Meropenem + Ciprofloxacin
<i>Enterokokkus spp.</i>	Ampicillin + Gentamicin	Vancomycin + Gentamicin
Anaerobe Bakterien	Clindamycin Metronidazol	Imipenem / Meropenem

Tabelle 4**Indikationen zur operativen Therapie der pyogenen Spondylodiszitis****Absolute Indikation**

- Sepsis
- neurologische Defizite
- knöcherne Destruktionen mit Instabilität
- drohende oder manifeste Fehlstellungen
- intraspinale Raumforderung (z.B. epiduraler Abszess)

Relative Indikation

- Versagen der konservativen Therapie
- Therapieresistente Schmerzen
- Mangelnde Patientencompliance

Abbildung 1**MRT-Darstellung einer erosiven Osteochondrose (Modic Typ I)**

a) T1-gewichtete Sequenz mit hypointensem Signal bei Wirbelkörperödem (weißer Pfeil) und höhengeminderter Bandscheibe. b) T2-gewichtete Sequenz mit hypointensem Signal der degenerierten Bandscheibe (gelbe Pfeile) und intakter Bandscheibe (weißer Pfeil). c) STIR-Sequenz („short tau inversion recovery“) mit bandförmigem Ödem der angrenzenden Grund- und Deckplatte bei degenerativer Bandscheibe (weiße Pfeile).

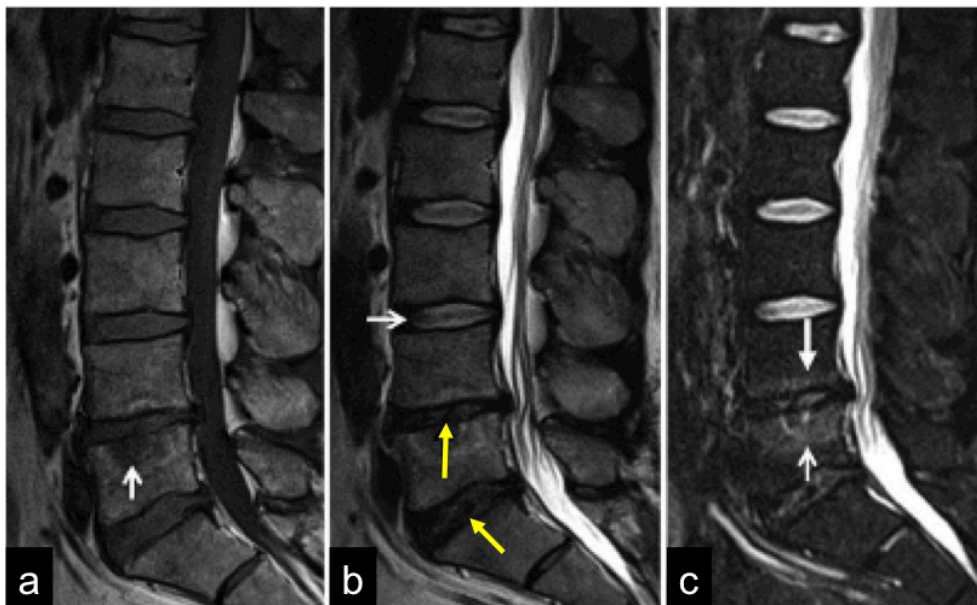


Abbildung 2**MRT-Darstellung einer pyogenen Spondylodiszitis in L1/2**

a) T1-gewichtete Sequenz mit hypo-/isointenser Darstellung der infizierten Bandscheibe (weißer Pfeil) mit hypointensem Signal der angrenzenden Wirbelkörper (gelber Pfeil). Im Gegensatz dazu stehen die hyperintensen Marklagerveränderungen der degenerativ veränderten Wirbelkörper (schwarzer Pfeil). b) T2-gewichtete Sequenz mit eindeutiger hyperintenser (liquider) Signalanhebung der infizierten Bandscheibe (weißer Pfeil). c) STIR-Sequenz mit deutlicher Signalanhebung des reaktiven Wirbelkörperödems in LWK 1 und LWK 2 (gelbe Pfeile).

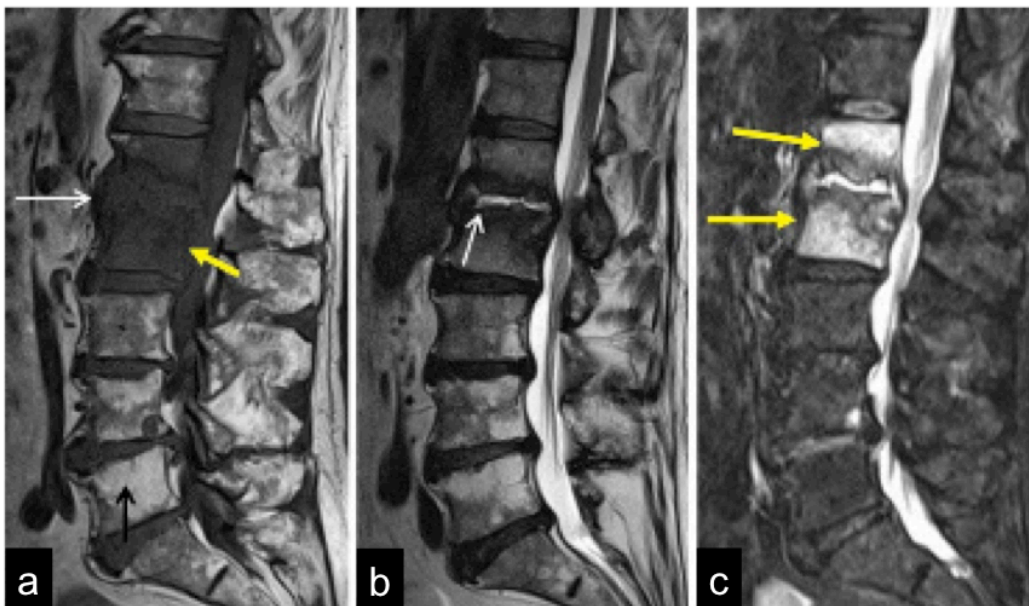


Abbildung 3

MRT-Darstellung einer tuberkulösen Spondylodiszitis des zervikothorakalen Übergangs bei C7-Th2. Die T1-gewichtete Sequenz nach Kontrastmittelgabe zeigt das typische Bild mit Ausbreitung der Infektion entlang des ventralen und dorsalen Längsbands (weiße Pfeile) mit Aussparung des Bandscheibenfachs (gelber Pfeil) und Abszessbildung (schwarze Pfeile).



Abbildung 4

Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf pyogene Spondylodiszitis. Bleiben trotz bildmorphologischem Verdacht die Blutkulturen und CT-gesteuerte Biopsie negativ, so empfiehlt sich der Beginn einer empirischen Antibiotikatherapie.

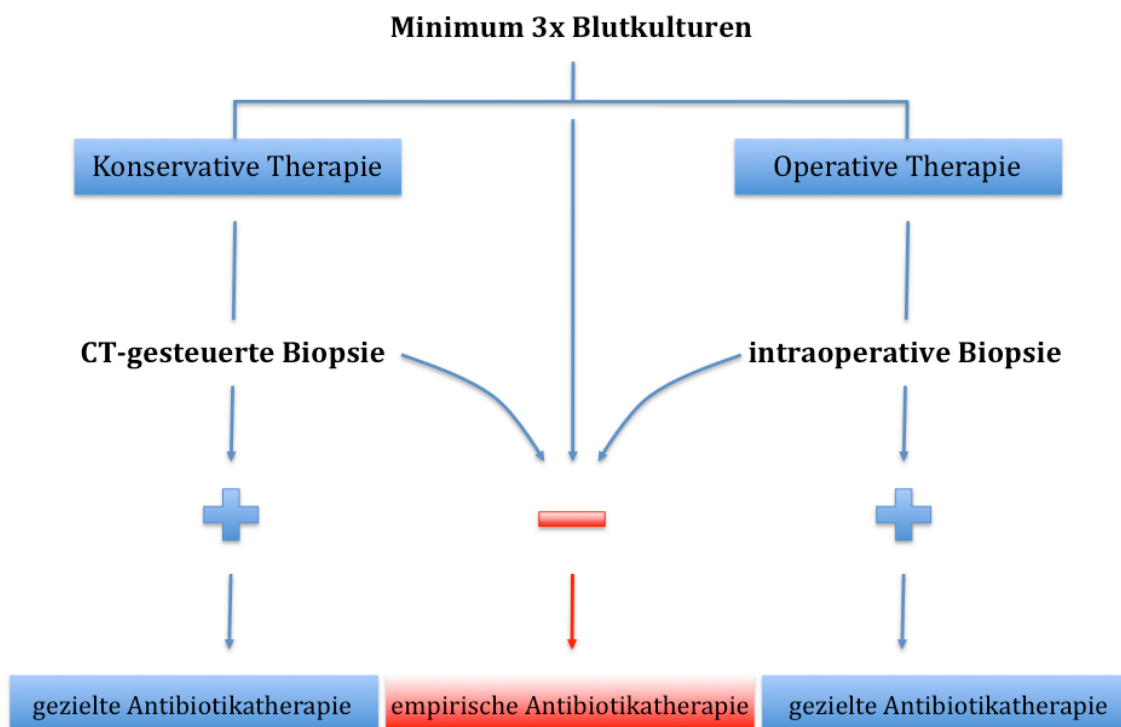
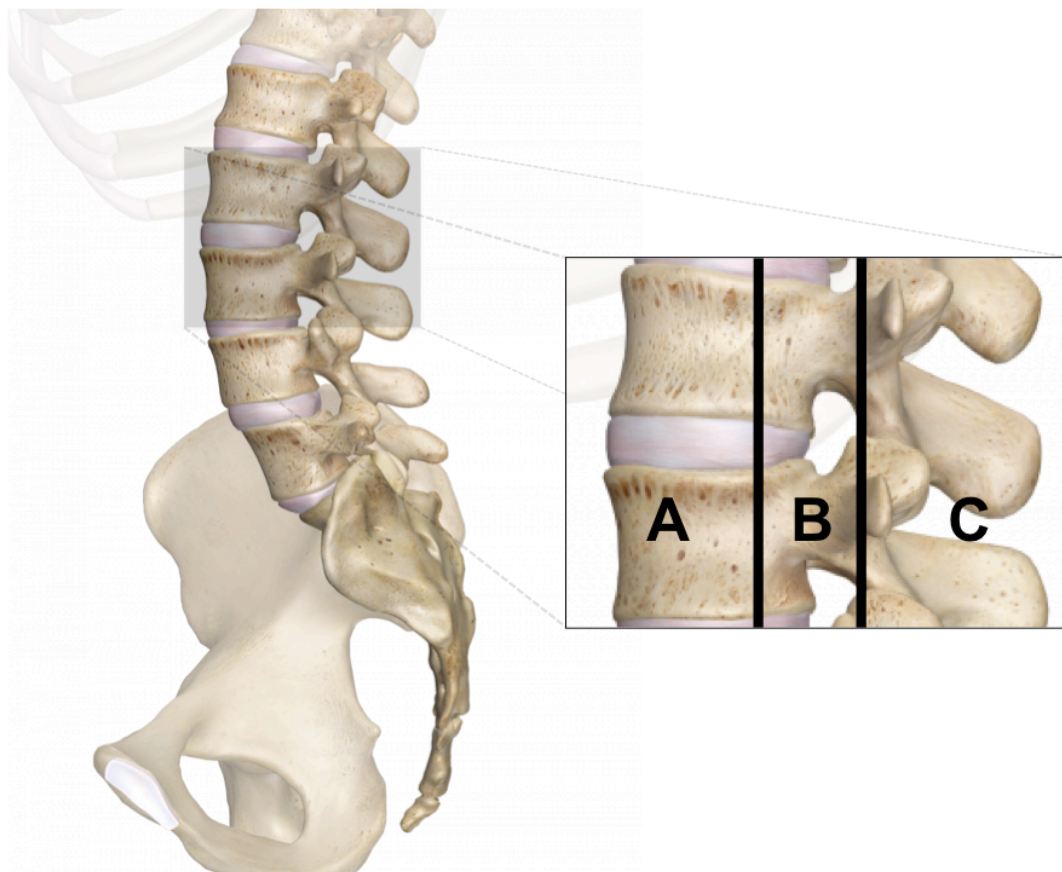


Abbildung 5

Das 3-Säulen-Modell der Lastachsen nach Denis: A) vordere Säule, B) mittlere Säule, C) hintere Säule.



5.2 Selbständigkeitserklärung

Hiermit erkläre ich, dass die vorliegende Arbeit von mir selbständig und ohne unzulässige Unterstützung oder Verwendung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt wurde. Ich erkenne hiermit die Vorgaben der Habilitationsordnung der Medizinischen Fakultät der Universität Leipzig an. Darüber hinaus versichere ich, dass ich in der Erstellung dieser Arbeit sowie deren Inhalt keinerlei geldwerte Leistungen an Dritte gerichtet habe. Alle anderen Drittmittel, die im Rahmen der Veröffentlichung der in dieser Arbeit umfassten Originalarbeiten erhalten wurden, sind in den entsprechenden Originalarbeiten als solche kenntlich gemacht. Diese von mir erstellte Arbeit wurde weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde zum Zweck der Habilitation oder eines anderen Prüfungsverfahrens vorgelegt. Inhalte und Referenzen, die aus anderen Quellen oder von anderen Personen in diese Arbeit übernommenen oder inhaltlich zitiert wurden, sind als solche kenntlich gemacht.

Leipzig, den 26.01.2016

5.3 Danksagung

"Es ist die wichtigste Kunst des Lehrers,
die Freude am Schaffen und Erkennen zu wecken"

Albert Einstein (1879-1955)

Mit diesem Zitat möchte ich mich an erster Stelle bei meinen Lehrern bedanken. Allen voran gilt dieser Dank meinem Mentor und Freund Prof. Dr. med. Christoph-E. Heyde, der mir von Anfang meiner chirurgischen Laufbahn an sein Vertrauen schenkte und trotz meines nicht immer konventionellen Weges immer an mich glaubte. Seine Erfahrung, sein handwerkliches Geschick und seine unermüdliche Geduld werden mir auch in Zukunft stets ein großes Vorbild sein. Darüber hinaus möchte ich mich ganz besonders bei Herrn Professor Dr. med. Georg von Salis-Soglio und Herrn Professor Dr. med. Christoph Josten bedanken, die mich fortwährend mit ihrer klinischen Erfahrung und uneingeschränkten Aufmerksamkeit zu jeder Zeit in meinen akademischen Zielen unterstützt und fachlich inspiriert haben. Gleichermaßen gilt mein Dank Herrn Professor Dr. med. Wolfgang Ertel und Herrn Professor Dr. med. Ulrich Weber, die mir stets mit respektvoll führender Hand und innovativer Weitsichtigkeit die medizinische Sorgfalt und Menschlichkeit im chirurgischen Alltag lehrten. Darüber hinaus bedanke ich mich bei meinem amerikanischen Mentor Prof. Dr. Lyle L. Moldawer, der mich herzlich in seinem Team aufnahm. Seine Leidenschaft für die Wissenschaft waren mir für meine Projekte stets eine Inspiration, die er mit Begeisterung und Empathie zu unterstützen wusste.

Doch keiner dieser Ziele und beruflichen Erfahrungen wäre ohne die Unterstützung jenseits des klinischen Alltags erreicht worden. So gilt mein innigster Dank meiner Familie, meinen Eltern Sigrid und Ernst Tschöke, meinem Bruder Dennis und meiner Verlobten Rebekka Zimmer, die mich mit Ihrer bedingungslosen Liebe, Geduld und Verständnis durch alle Höhen und Tiefen meiner beruflichen Laufbahn bis zum heutigen Tage begleiten. Ihre Liebe ist die Kraft, die scheinbar Unmögliches immer wieder möglich macht. Dafür bedanke ich mich zutiefst und von ganzem Herzen.

5.4 Curriculum Vitae

**DR. MED.
SVEN KEVIN TSCHÖKE**

CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Adresse	Am Kai 5 44263 Dortmund
Mobil	0176 63 60 25 44
E-Mail	tschoeke73@web.de
Geburtsdatum / -ort	25.08.1973 / Offenbach am Main
Familienstand	Ledig

Beruflicher Werdegang

01/2016 – Heute	Leitender Arzt / Oberarzt Klinik für Wirbelsäulenchirurgie Klinikum Dortmund gGmbH Direktor: Priv. Doz. Dr. med. J. Franke
04/2012 – 03/2015	Leitender Oberarzt / Departmentleiter Abteilung für Wirbelsäulenchirurgie Orthopädisch-Traumatologisches-Zentrum HELIOS Parkklinikum Leipzig Direktor: Prof. Dr. med. G. Pap
01/2009 – 02/2012	Facharzt Klinik und Poliklinik für Orthopädie Universitätsklinikum Leipzig AöR Direktor: Prof. Dr. med. G. v. Salis-Soglio
08/2006 – 12/2008	Laborleiter Labor für Inflammation und Genterapie Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin
07/2003 – 12/2004	Postdoctoral Research Fellow Laboratory of Inflammation Biology and Surgical Science University of Florida (USA) Direktor: Prof. L. L. Moldawer

Ausbildung	
02/2012	Zusatzbezeichnung Spezielle Orthopädische Chirurgie
12/2008	Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie
01/2002 – 12/2008	Assistenzarzt / Wissenschaftlicher Mitarbeiter Klinik für Unfall- und Wiederherstellungschirurgie Charité - Universitätsmedizin Berlin Campus Benjamin Franklin Direktor: Prof. Dr. med. W. Ertel
06/2002	Promotion zum Doctor medicinae (Dr. med.) <i>„Das Migrationsverhalten von Schenkelhalschrauben in pertrochantären Frakturen : Eine experimentelle biomechanische Analyse“</i>
04/1994 – 11/2001	Studium der Humanmedizin
10/1999 – 11/2001	Technische Universität München Klinikum Rechts der Isar
04/1994 – 09/1999	Justus-Liebig Universität Gießen
10/1992 – 03/1993	Zivildienst Berufsgenossenschaftliche Unfallklinik Frankfurt
03/1992	Abitur
1985 – 1992	Karl-Rehbein-Gymnasium Hanau
1983 – 1985	Deutsche Schule Tokio (Japan)
1980 – 1983	Deutsche Schule New York (USA)
1979 – 1980	Old Greenwich Elementary School, Connecticut (USA)
Praktika / Hospitationen	
10/2011	L. G. Lenke, M.D. Spine Surgery Washington University School of Medicine St. Louis, Missouri (USA)
08/2009	Prof. Dr. med. H. Halm Wirbelsäulenchirurgie / Skoliosezentrum Schön-Klinik Neustadt, Neustadt in Holstein
04/2007	Dr. med. Z. Fekete Klinik für Wirbelsäulenchirurgie Roland-Klinik, Bremen
07/2001 – 10/2001	Prof. Dr. med. O. Trentz Klinik für Unfallchirurgie Universitätsspital Zürich (Schweiz) Prof. Dr. med. M. Turina Klinik für Herz- und Gefäßchirurgie Universitätsspital Zürich (Schweiz)

	Prof. D. med. V. Meyer Klinik für Plastische und Rekonstruktive Chirurgie Universitätsspital Zürich (Schweiz)
04/2001 – 06/2001	Dr. D. L. Helfet Department of Orthopaedic Trauma Hospital for Special Surgery, New York (USA)
02/2001 – 03/2001	Prof. Dr. med. R. Gradinger Klinik für Orthopädie Klinikum Rechts der Isar, München
10/2000 – 01/2001	Prof. Dr. med. M. Classen Klinik für Gastroenterologie Klinikum Rechts der Isar, München
08/1998 – 09/1998	M. Nycum, M.D. General Surgery Naples Community Hospital, Florida (USA)
06/1996 – 09/1996	Orthopaedic Surgery Tshildzini Hospital, Northern Province (Republic of South Africa)
Kenntnisse / Zertifizierungen	
Zertifizierung	DWG Masterzertifikat DWG Basiszertifikat
EDV-Kenntnisse	Microsoft Office (fortgeschritten) SAP (fortgeschritten) SPSS (fortgeschritten)
Fremdsprachen	Englisch (fließend in Wort und Schrift) Französisch (Grundkenntnisse)
Mitgliedschaften	
	AO Spine Deutsche Wirbelsäulengesellschaft (DWG) Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC)
Hobbies	
	Rudern (Nationalkader Leichtgewicht 1990 - 1992) Musik (E-Bass, Saxofon)