

Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie
Klinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Böcker

Validierungsstudie zur Differentialdiagnostik von bakterieller Arthritis
und Gicht-Arthritis aus Einzelparametern im Gelenkspunktat

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Khaled Salama
aus Bochum

Mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael A. Scherer

Mitberichterstatter: PD Dr. Ferdinand Wagner Ph.D.

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.07.2023

Danksagung

Ich danke Univ.-Prof. Dr. med. Wolfgang Böcker für die Überlassung des Themas und die Ermöglichung dieser Studie.

Darüber hinaus danke ich ganz herzlich Herren Prof. Dr. med. Michael Scherer für die ausgezeichnete Betreuung und Unterstützung während meiner Arbeit.

Vom ganzen Herzen möchte ich mich bei meinen Eltern, meiner Frau, meinem Bruder und Familie für Ihre grenzenlose Unterstützung und dass, sie immer an meiner Seite waren bedanken.

Inhaltsverzeichnis

I. Abbildungsverzeichnis.....	4
II. Tabellenverzeichnis.....	5
III. Abkürzungsverzeichnis.....	6
1. Einleitung.....	7
2. Theoretischer Hintergrund.....	8
2.1 Akute Arthritis.....	8
2.2 Gichtarthritis.....	9
3. Diagnostik:.....	10
3.1. Anamnese und Körperliche Untersuchung:.....	10
3.2. Laborchemische Diagnostik im Serum:.....	10
3.3. Gelenkpunktion:.....	10
3.4. Radiologische Bildgebung:.....	12
4. Klassifikationen.....	13
4.1. Klassifikation der septischen Arthritis.....	13
4.2. Stadieneinteilung der Gichtarthropathie.....	14
5. Behandlung:.....	15
5.1. Septische Arthritis:.....	15
5.2. Gichtarthritis:.....	16
6. Fragestellung:.....	17
7. Methoden.....	18
7.1. Studiendesign.....	18
7.2. Gelenk Punktion- Diagnostik.....	18
7.3. Blutabnahme- Diagnostik.....	18
7.4. Mikrobiologische Abstriche/ Histologie.....	18
7.5. Blutkultur Diagnostik.....	19
7.6. Ein- und Ausschlusskriterien und Patientengut.....	20
7.7. Statistische Analyse.....	20
8. Ergebnisse.....	22
8.1. Deskriptive Statistik.....	22
8.2. Bivariate Klassifikation.....	27
8.3. Multivariate Klassifikation.....	35
8.4. Entscheidungsbaum-Modell.....	37
8.5. Homogenität der Gruppen.....	44

9. Diskussion.....	45
9.1 Zusammenfassung der Studie	45
9.2. Zusammenfassung der Methoden	45
9.3. Zusammenfassung der Ergebnisse	46
9.4. Einordnung der Ergebnisse.....	47
9.5. Fazit	49
Literaturverzeichnis:.....	50

I. Abbildungsverzeichnis

Abb.1-13. Boxplot-Darstellung der Prädiktorvariablen in den drei Gruppen	21-24
Abb.14-52. ROC-Kurven für die paarweisen Gruppenvergleiche für jeden Einzelprädiktor	28-32
Abb.53. Prädiktor-Wichtigkeit im Entscheidungsbaum-Modell	34
Abb.54. In-sample-Vorhersagegenauigkeit bei Verwendung nur der wichtigsten k Prädiktoren	35
Abb.55. Ein-Variablen-Baum (UA)	36
Abb.56. Zwei-Variablen-Baum (UA, HS)	37
Abb.57. Drei-Variablen-Baum (UA, HS, crp.S)	38
Abb.58. Vier-Variablen-Baum (UA, HS, crp.S, leuko)	39
Abb.59. Fünf-Variablen-Baum (UA, HS, crp.S, leuko, leuko-syn)	40

II. Tabellenverzeichnis

Tab.1. Synovialflüssigkeit Analyse	9
Tab.2. Verwendete Methoden/Geräte zur Analyse sowie die Referenz Bereiche	17
Tab.3. Gruppeneinteilung	18
Tab.4. Deskriptive Charakterisierung der Prädiktorvariablen in den drei Zielgruppen	20
Tab.5. Ergebnisse der bivariaten Klassifikationen (Schwellenwertschätzung) zwischen Gruppe I und Gruppe VI	25
Tab.6. Ergebnisse der bivariaten Klassifikationen (Schwellenwertschätzung) zwischen Gruppe I und Gruppe VII	26
Tab.7. Ergebnisse der bivariaten Klassifikationen (Schwellenwertschätzung) zwischen Gruppe VI und Gruppe VII	27
Tab.8. Ergebnisse der multivariaten Klassifikationen (Entscheidungsbäume) zwischen allen drei Gruppen (in-sample-Validierung)	32
Tab.9. Konfusionsmatrix für in-sample-Validierung	32
Tab.10. Ergebnisse der multivariaten Klassifikationen (Entscheidungsbäume) zwischen allen drei Gruppen (out-of-sample-Validierung)	33
Tab.11. Konfusionsmatrix für out-of-sample-Validierung	33
Tab.12. Medianwerte der Prädiktorvariablen in den Gruppen II und III	41

III. Abkürzungsverzeichnis

amb/stat	ambulant oder stationär
Crp-S	CRP im Serum
Ery-Sy	Erythrozyten in Synovialflüssigkeit (Semiquantitativ massenhaft, viele, mässig, einige, wenige, vereinzelt)
Glc-S	Glucose im Serum
Glc-Sy	Glucose in Synovialflüssigkeit
G-Q	Glucosequotient aus Glucose in Synovialflüssigkeit : Glucose im Serum
HK-Sy	Hämatokrit in Synovialflüssigkeit
HS-S	Harnsäure im Serum
Il6-Sy	Interleukin-6 in Synovialflüssigkeit
Il6-S	Il6 Spiegel im Serum
Laktat-Sy	Laktat in Synovialflüssigkeit
LBP-S	Lipopolysaccharid bindendes Protein Spiegel im Serum
LDH-Sy	LDH in Synovialflüssigkeit
Leuko-S	Leukozytenzahl im Serum
Leuko-Sy	Leukozytenzahl in Synovialflüssigkeit
NSAR	Nicht Steroidale Antirheumatika
op-dat	Op-Datum
PCT-S	Procalcitonin im Serum
SOP	standard operation procedure
TP-Sy	Total Protein, Gesamteiweiß in der Synovialflüssigkeit
UA-Sy	Harnsäure in Synovialflüssigkeit
u-dat	Untersuchungsdatum

1. Einleitung

„The knowledge of anything, since all things have causes, is not acquired or complete unless it is known by its causes.“

Avicenna 980-1037

Patienten mit akuten Gelenkbeschwerden kommen nicht selten in der Notaufnahme vor [21]. Klinisch können folgende Symptome sowohl für bakterielle Arthritis als auch für Gichtarthritis auftreten: Schmerzen, Schwellung, Bewegungseinschränkung, Rötung, Lokale Überwärmung, Fieber, Druckempfindlichkeit sowie allgemeines Krankheitsempfinden [1] [3] [5]. Daher stellt eine sofortige Differenzierung in bakteriell oder abakterielle Entzündung eine Herausforderung dar. Die bakterielle Arthritis ist ein absoluter Notfall und kann lebensbedrohlich sein. Eine Verzögerung bei der Diagnose und Behandlung kann katastrophale Folgen haben, einschließlich Sepsis, Bakteriämie, Gelenkzerstörung oder Tod [3]. Schon nach 48 Stunden kann es zu Gelenkdestruktion mit 40% irreversibler Schädigung der Knorpeloberfläche und nach 96 Stunden bereits zu 100% Knorpelschädigung kommen [7]. Bei Verdacht auf einen akuten Gelenkinfekt und soll bis zum Beweis des Gegenteils notfallmäßig vorgegangen werden. [7]

Laborchemische Entzündungsparameter können auf eine akuten Infektion hinweisen, stellen aber kein eindeutiges Unterscheidungsmerkmal zur akuten Gichtarthropathien dar [7].

Aseptische Arthritis (Gicht, Pseudogicht u. a.), aktivierte Arthrose sowie reaktive Arthritis und Trauma-bedingter Hämarthros sind wichtige Differentialdiagnostik eines akuten Gelenkinfekts [3] [15] [30].

Die Prognose einer bakteriellen Arthritis hängt von der früheren Erkennung sowie adäquater Behandlung ab, durch sofortige Erkennung und Behandlung der septischen Arthritis kann die Morbidität und Mortalität erheblich reduziert werden [8] [18].

Die Kristallarthropathien zählen zu den Risikofaktoren für das Entstehen von septischer Arthritis. Wenn beide simultan auftreten, kann eine Kristallarthropathie die Diagnose der septischen Arthritis verschleiern und die Behandlung verzögern [36].

Die Etablierung einer Standardarbeitsanweisung (SOP) bei akuten Gelenkbeschwerden zur klinischen Differenzierung von Differentialdiagnostik sowie Einleitung einer evidenzbasierten Therapie ist von großer Bedeutung in jeder Notaufnahme.

Gichtarthropathien gehören zu den rheumatologischen Erkrankungen, jedoch sind meist Orthopäden, Chirurgen sowie Allgemeinmediziner vor den Rheumatologen im Rahmen Ihrer Arbeit in der Notaufnahme oder in der Praxis mit dieser Erkrankung konfrontiert, eine frühe Einleitung der richtigen Therapie spielt eine wichtige Rolle [31].

2. Theoretischer Hintergrund

2.1 Akute Arthritis

Septische Arthritis ist eine lebensbedrohliche Krankheit, die eine sofortige Erkennung und adäquater Diagnostik und Behandlung von dem zuständigen Arzt benötigt [3] [17] [48] [51]. Eine interdisziplinäre Zusammenarbeit ist stets erforderlich [3].

Die Literatur ist sich einig, dass bei V.a. septischer Arthritis eine zeitnahe Gelenkpunktion, zusätzlich zu den laborchemischen Serum Diagnostik Unabdingbar ist [23] [51].

Bei V.a. septischer Arthritis wird zum Beweis des Gegenteils das Gelenk punktiert.

Anschließend sollen Gramfärbung und Kultivierung der Keime erfolgen [7] [51].

Das am häufigsten betroffenen Gelenk bei septischer Arthritis ist das Kniegelenk [36].

Prinzipiell können endogene und exogene Ursachen einer Gelenkinfektion unterschieden werden. Staphylococcus aureus, gefolgt von Streptococccen, sind die häufigsten pathogenen Keime [8] [9] [30] [50].

In einem Bericht von 11 Fällen und Überprüfung der Literatur auf English von 1960 bis 1997 von septischer Arthritis der Schulter [19] zeigte sich Staphylococcus aureus verantwortlich für 41% der Infektionen [19].

2.2 Gichtarthritis

Gicht gehört zu den Kristallarthropathien und ist eine Wohlstanderkrankung [27]. Es ist die häufigste Form der Monoarthritis bei Männern [4] [25].

Gicht entsteht durch die Ablagerung von Mononatriumuratkristallen im Gelenkspalt, was eine Entzündungskaskade aktiviert, die zur Sekretion mehrerer proinflammatorischer Zytokine und zur Rekrutierung von Neutrophilen in das Gelenk führt [27].

Wenn die Harnsäure im Serum über 6,8 mg/dl steigt, spricht man von einer Hyperurikämie. Ein Gichtanfall tritt auf, wenn es zusätzlich zu klinischer Symptomatik kommt, wie z.B. Schwellung, starke Schmerzen und Druckempfindlichkeit [27] [48].

Der Harnsäurewert im Serum muss während der akuten Phase nicht zwangsläufig erhöht sein [25].

Hauptmanifestationsort ist die Umgebung des Großzehengrundgelenks, was als Podagra bezeichnet wird [48]. Prinzipiell können alle Gelenke betroffen sein, häufig betroffene Stellen sind: Kniegelenk (Gonagra), Schultergelenk (Omagra), Ellbogengelenk, Sprunggelenk, Fingergelenke (Chiragra), Handgelenk und Zehengelenke [30].

Zu den Risikofaktoren gehören männliches Geschlecht, Alkoholkonsum, Verwendung von Diuretika, Hypertonie, eine an Fleisch und Meeresfrüchten reiche Ernährung, chronisches Niereninsuffizienz, eine fructosereiche Ernährung, Adipositas, bestimmte ethnische Gruppen, darunter Taiwaner, Pazifikinsulaner und neuseeländische Maori sowie das Leben in Ländern mit hohem Einkommen [27] [29].

3. Diagnostik:

3.1. Anamnese und Körperliche Untersuchung:

Das Alter, Geschlecht, kurz erlittenes Trauma, Medikamente und Vorerkrankungen, Familien Anamnese vor allem von Gicht, Reise Anamnese, Sozialanamnese (Nikotin, Alkohol- und Drogen-Konsum), Ernährungsgewohnheiten und der Beruf können erste Hinweis auf die Diagnose geben [30].

Gicht, Pseudogicht und septische Arthritis können gleichzeitig auftreten, daher ist eine sorgfältige körperliche Untersuchung aller betroffenen Gelenken wichtig [28].

3.2. Laborchemische Diagnostik im Serum:

Die Bestimmung der Entzündungswerte CRP, Leukozytenzahl, die Linksverschiebung, Procalcitonin sowie Interleukin-6 und Harnsäure im Serum ist essentiell. Abnahme von Blutkulturen gehört bei Fieber zur Basis- Diagnostik[42].

3.3. Gelenkpunktion:

Der Goldstandard zu der definitiven Diagnostik ist die Gelenkpunktion mit Synovia-Analyse und mikrobiologischem Erregernachweis [2] [12] [25] [35] [51]. Dies sollte vor der ersten Antibiotika Gabe geschehen um eine Verfälschung der Ergebnisse (fehlender Keimnachweis) zu vermeiden [8] [22] [30] [47].

Durch Aussehen und Viskosität des Punktates können schon erste Hinweise gewonnen werden [24].

Ein klares, farbloses bis hellgelbes Punktat deutet auf ein nicht entzündliches Geschehen, wobei ein trübes, eitriges Punktat eher für eine bakterielle Arthritis und ein trübes, gelbliches für eine entzündlich-rheumatische Erkrankungen oder Kristallarthropathie typisch ist.

Ein blutiges, bräunliches Punktat deutet auf ein hämorrhagisches Ereignis.

Um verschiedene Arthritis-Formen zu unterscheiden, soll die Synovialflüßigkeit mit makroskopischen, biochemischen, bakteriologischen und mikroskopischen Techniken analysiert werden [20] [51].

Ggf. sind mehrere Gelenkpunktionen an verschiedenen Gelenken bei entsprechender Klinik erforderlich, da Gichtarthropathien und septische Arthritis auch gleichzeitig auftreten können [28].

Tabelle 1: Synovialflüssigkeit Analyse

Arthritis Diagnose	Farbe	Transparenz	Viskosität	Synovial Leukozytenzahl (mm ³)	PMN Zellen %	Gram Status	Kultur Ergebnis
Normal	durchsichtig	klar	hoch	< 200	< 25	Neg.	Neg.
Nicht entzündlich	blass gelb	klar	hoch	200-2,000	<25	Neg.	Neg.
Entzündlich: Kristalline	gelb	trüb	niedrig	2,000-10,000	>50	Neg.	Neg.
Entzündlich: nicht kristalline	gelb	trüb	niedrig	2,000-10,000	>50	Neg.	Neg.
Infektiös: Lyme-Erkrankung	gelb	trüb	niedrig	3,000-100,000 Mitte: 25,000	>50	Neg.	Neg.
Infektiös: Gonokokken	gelb	trüb	niedrig	34,000-68,000	>75	Variablen <50%	Pos. (25 bis 70%)
Infektiös: nicht Gonokokken	gelb-grün	trüb	sehr niedrig	>50,000 Spezifischer >100,000	>75	Pos. (60-80%)	Pos. > 90%

Quelle: modifiziert nach Horowitz DL et al. [24, S.656]

PMN= Polymorph Kernige Zelle, Neg.= Negativ, Pos.= Positiv

3.4. Radiologische Bildgebung:

Die konventionelle Bildgebung kann differentialdiagnostische Hinweise geben [35]. Die initialen Röntgenbilder sind bei Gelenkinfekten meistens unauffällig [19]. Bei chronischen oder rezidivierenden Infektionen können Gelenkschäden nachgewiesen werden.

Ultraschall kann eine Flüssigkeitsansammlung intra- oder periartikulär darstellen [19]. Zeichen für einen Infekt sind Gasblasen oder frei flottierende, echoreiche Partikel.

Bei der Gichtarthropathie kann es Jahren dauern, bis röntgenologische Veränderung nachweisbar sind.

Die Arthrosonographie kann Doppelkonturzeichen, intraartikuläre und intrabursale Tophi nachweisen. Jedoch können diese Zeichen auch in Gelenken mit Calciumpyrophosphat-Ablagerung vorhanden sein [19].

Dual Energy CT kann bei der Diagnostik eine Rolle spielen, ist jedoch nicht weit verbreitet [19] [35].

Ultraschall und DECT haben eine gute Sensitivität und Spezifität für die Identifizierung von Kristallen aus Mononatriumurat (MSU) und Calciumpyrophosphat (CPP) [32] [35].

4. Klassifikationen

4.1. Klassifikation der septischen Arthritis

(S1-Leitlinie012/010:BakterielleGelenkinfektionen [1])

- Pathologisch -anatomisch (nach F Draijer et al., 1994) [1]
 - Stadium I: Gelenkempyem, Entzündung auf das Gelenkinnere, die Synovialis beschränkt
 - Stadium II: Kapsel-Band-Phlegmone oder Panarthritis, entzündlicher Prozess hat auf die fibröse Gelenkkapsel übergreifen. Periartikuläre Weichteile können mitbetroffen sein
 - Stadium III: Osteoarthritis: Keimdurchwanderung in den gelenkbildenden spongiösen Knochen

- Klinisch (nach E. H. Kuner et al, 1987) [1]
 - Stadium I (purulente Synovialitis): Schwellung über dem Gelenk, Haut gerötet, glänzend, überwärmt, Ergußbildung, Schonhaltung
 - Stadium II (Gelenkempyem): zusätzlich periartikuläre Schwellung und Rötung, starke spontane Schmerzhaftigkeit, Druckdolenz über der Kapsel, Entlastungsstellung in Beugung, Fieber
 - Stadium III (Panarthritis): massive Weichteilschwellung, prall gespannte, glänzende Haut, extreme Schmerzhaftigkeit, septische Temperaturen, Beeinträchtigung des Allgemeinzustandes
 - Stadium IV (chronische Arthritis): geringe Entzündungszeichen, Deformierung und diffuse Schwellung des Gelenkes, Fistelbildung oder starke Vernarbung, schmerzhaft Instabilität, starke funktionelle Behinderung

- Arthroskopisch (nach A. Gächter, 1988 und 1994) [1]
 - Stadium I: leicht trüber Erguß, Synovialis gerötet, evtl. petechiale Blutungen
 - Stadium II: ausgeprägte Synovitis, Fibrinausschwitzungen, eitriger Erguß
 - Stadium III: Zottenbildung, Kammerung, Ausbildung eines sog. "Badeschwammes"
 - Stadium IV: Synovialmembran wächst infiltrierend in den Knorpel und unterminiert ihn, radiologisch bereits Arrosionen, subchondrale Aufhellungen, Zystenbildungen.

[1] Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-010l_S1_Bakterielle_Gelenkinfektionen_2014-06-abgelaufen_01.pdf

4.2. Stadieneinteilung der Gichtarthropathie

(Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis [5])

- Stadium A: Hyperurikämie
- Stadium B: Mikroskopischer oder bildgebender Nachweis von Uratkristallansammlungen
- Stadium C: Uratkristallansammlungen mit Symptomen akuter Gichtanfälle
- Stadium D: Fortgeschrittene Gicht

[5] Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-005l_S2e_Gichtarthritis_2016-08-abgelaufen.pdf S.9

5. Behandlung:

5.1. Septische Arthritis:

``Ziel der Behandlung ist es, die Lebensqualität zu erhalten, Komplikationen und funktionelle Einschränkungen nach Gelenkinfektionen zu minimieren``

Quelle: Leitlinie: S1 Leitlinie Bakterielle Gelenkinfektionen [1]

Septische Arthritis ist ein akuter unfallchirurgisch-orthopädischer Notfall und benötigt zügige Behandlung [48].

Nach Erhalt der Ergebnisse der Synovialflüssigkeit Analyse sowie die laborchemischen Parameter und im Anbetracht der klinischen Symptomatik besteht bei V.a. septischer Arthritis der Bedarf für eine frühe operative Behandlung [47] [48] [49].

Es kommen Arthroskopische oder offene chirurgische Verfahren mit Debridement und Lavage in Frage [9]. Gefolgt von einer adäquaten Antibiotikatherapie, die im Verlauf an das Antibiogramm angepasst wird [8] [47].

Die Verfahrenswahl (Arthroskopie vs. Arthrotomie) hängt vom Stadium der Infektion (Klassifikation nach Gächter) sowie von der individuellen Erfahrung des Operateurs ab [47] [48] [51]. Bei fortgeschrittener, langdauernder Infektion bzw. Infekt der artikulierenden knöchernen Strukturen soll frühzeitig auf ein offenes Verfahren gewechselt werden [9] [48] [49].

Eine Second Look OP soll bei eindeutiger Infektion oder unzureichendem Ansprechen des Infekts auf die Behandlung frühzeitig erwogen werden [46] [48] [51].

In einer Studie an der Charité - Universitätsmedizin Berlin [39] wurde das Outcome von der Behandlung von Patienten mit septischer Arthritis untersucht.

Als adäquate Therapie wurde eine leitliniengerechte, mindestens vier Wochen verabreichte antibiotische Therapie mit chirurgischer Entlastung (Débridement und Lavage) des infizierten Gelenkes bezeichnet.

Es zeigte sich positive Resultate mit geringeren Re-Infektionsraten (21% vs. 31%) sowie weniger Revisionen und einem besseren funktionellen Langzeit Outcome bei den Patienten, die mit einer adäquaten Therapie behandelt wurden.

Des Weiteren wurde einen geringeren Schmerzmittelverbrauch (21% vs. 38%) festgestellt [39].

Die auf dem Antibiogramm basierende Antibiotikatherapie soll für 3-4 Wochen verabreicht werden und bei Osteomyelitis auf mindestens 6 Wochen verlängert werden [23] [47]. Bei speziellen Fällen soll die Antibiotika Therapiedauer individuell bestimmt werden, abhängig von dem klinischen Zustand und den Befunden [8].

Die erste Antibiotikagabe soll nach Möglichkeit nach der intraoperativem Materialgewinnung zur mikroskopischen und histologischen Analyse erfolgen [47].

Nach Yanmiş I et al. [13] besteht eine statistisch signifikante und starke Korrelation zwischen dem Gächter-Score und den funktionellen Ergebnissen des Gelenks bei septischer Arthritis.

Darüber hinaus wirkt sich die Zeit zwischen den ersten Symptomen und der Operation direkt auf das funktionelle Ergebnis aus [13].

5.2. Gichtarthritis:

Eine frühzeitige Behandlung der Gichtarthritis innerhalb von 24 Stunden nach Auftritt des ersten Symptoms ist essenziell [4] [16].

Der akute Gichtanfall wird mit Prednisolon oder NSAR oder Colchicin behandelt. Bestimmte Nebenwirkungen, Vorerkrankungen sowie die Compliance des Patienten spielen bei Auswahl der Therapie eine wichtige Rolle [16].

Nach Janssens HJ et al. sind orale Prednisolon und Naproxen gleichmäßig wirksam bei der Behandlung des akuten Gichtanfalls [6].

Für die Prävention von Rezidiven soll eine Harnsäuresenkende Therapie angestrebt werden [10].

Die Therapie sollte mindestens bis zum Harnsäure-Zielwert und einer Rezidivfreiheit seit 3–6 Monaten fortgesetzt werden [34]. Das erste Rezidiv bedeutet eine lebenslange Erhaltungstherapie

Wenn der Gichtanfall nur ein Gelenk betrifft, können intraartikuläre Kortikosteroid-Injektionen günstiger sein als systemische Kortikosteroide Therapie aufgrund geringerer systemischer Nebenwirkungen [37].

Für eine erfolgreiche Therapie sollten die Patienten geschult werden über die Erkrankung, mögliche Risikofaktoren sowie ratsame Lebensstiländerungen um die Compliance so gut wie möglich zu erhöhen [34] [11].

Die Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin bietet auf Ihre Webseite ein gutes Informationsblatt für Patienten [11].

Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Patienteninformationen/Gicht_2019/Patienteninfo_Gicht_A4_08-02-2019.pdf

6. Fragestellung:

Es handelt sich um eine Validierungsstudie zur Differentialdiagnostik von bakterieller Arthritis und Gicht-Arthritis aus Einzelparametern im Gelenkspunktat.

Die Vorgängerstudie [40], auf die sich die vorliegende Studie bezieht, hat verschiedene Laborparameter zur diagnostischen Abgrenzung von infektiöser Arthritis und Gichtarthritis untersucht. Es wurde gefunden, dass insbesondere synoviales Laktat und synoviale Glukose, aber auch u.a. Harnsäure, Laktat und LDH diagnostisches Potenzial bieten.

7. Methoden

7.1. Studiendesign

In dieser retrospektiven, monozentrischen Studie an der Amper Klinik, Dachau wurden Patienten, die ein Gelenkpunktat aus diagnostischen oder/und therapeutischen Gründen sowie eine Routine-Blutentnahme nach der hausinternen standard operation procedure (SOP) im Zeitraum von 2007-2019 bei V.a. septischer Arthritis, DD Gicht-Arthritis oder Hämarthros erhalten haben. Insgesamt wurden 470 klinische Fälle evaluiert.

Eine Ethikkommission bei der Ludwig-Maximilians-Universität München war bei dieser retrospektiven Studie nicht nötig.

Alle klinischen, laborchemischen, mikrobiologischen und histologischen Untersuchungen sind Routineuntersuchungen und entsprechen den jeweiligen klinischen Leitlinien der Fachgesellschaften

Es wurden keinerlei Punktionen, Blutentnahmen oder andere diagnostischen Maßnahmen allein zu Studienzwecken durchgeführt.

Alle Patienten unterschreiben im Aufnahmevertrag, dass sie mit der anonymen Auswertung ihrer klinischen Daten einverstanden sind.

7.2. Gelenk Punktion- Diagnostik

Unter sterilen Kautelen erfolgte die Gelenkpunktion. Folgende Parameter wurden in der Synovialflüssigkeit bestimmt: Interleukin 6, Glucose, Harnsäure, Lactat, LDH, Hämatokrit und Leukozytenzahl.

7.3. Blutabnahme- Diagnostik

Bei allen Patienten wurde aus dem Serum folgende Parameter bestimmt: Leukozyten, CRP, Glucose, und Harnsäure.

7.4. Mikrobiologische Abstriche/ Histologie

Mikrobiologische Abstriche wurden aus Synovialflüssigkeit und Synovia-Biopsien gewonnen. Sie wurden nach jeweils 2 und 14 Tagen Inkubationszeit auf ein mögliches Keimwachstum untersucht.

Bei Patienten, die operativ versorgt werden mussten, wurden zusätzlich Synovia- oder Gewebs-Biopsie entnommen, die mikrobiologisch kultiviert und histologisch auf Infektionen untersucht und klassifiziert wurden.

7.5. Blutkultur Diagnostik

Bei Patienten mit erhöhter Kernkörper Temperatur wurden Blutkulturen (meistens 2 Paar) zur mikrobiologischen Diagnostik geschickt.

Aus technischen Gründen (z.B. bei zu wenigem Material) war es in manchen Fällen nicht möglich, alle Parameter bzw. mikrobiologische Abstriche durchzuführen.

Ein bakterieller Infekt galt bei mikrobiologischem Keimnachweis oder histologisch festgestelltem Infekt als bewiesen.

Tabelle 2: Verwendete Methoden/Geräte zur Analyse sowie die Referenz Bereiche

Analysenkürzel	Befundname	Einheit	Methode	Ref-bereich	Gültigkeit	Geräte
LEUKP	Leuko im Punktat	10 hoch3 /µl	FCM	abh. Punktat, keine Ref-bereiche etabliert		Advia Siemens/Sysmex
HKP	HK Punktat	%	RECH	abh. Punktat, keine Ref-bereiche etabliert		Advia Siemens/Sysmex
GLP	Glucose Punktat	mg/dl	PHO	abh. Punktat, keine Ref-bereiche etabliert		AU Beckmann/AlinityC Abbott
LAKTP	Laktat Punktat	mmol/l	PHO	abh. Punktat, keine Ref-bereiche etabliert		AU Beckmann/AlinityC Abbott
LDHP	LDH Punktat	U/l	PHO	abh. Punktat, keine Ref-bereiche etabliert		AU Beckmann/AlinityC Abbott
HSP	Harnsäure Punktat	mg/dl	PHO	abh. Punktat, keine Ref-bereiche etabliert		AU Beckmann/AlinityC Abbott
IL6P	IL6 Punktat	pg/ml	EIA	nicht validiert, keine Angabe		Immulite Siemens
LEUK	Leukozyten	10 hoch3 /µl	FCM	3.9 - 10.2	18-65 Jahre	Advia Siemens/Sysmex
LEUK	Leukozyten	10 hoch3 /µl	FCM	3.6 - 10.5	>65 Jahre	Advia Siemens/Sysmex
CRP	C-reakt. Protein	mg/dl	TURB	<0,5	bis 12.6.2018, an diesem Tag nicht mehr	AU Beckmann/AlinityC Abbott
GLU	Glucose (Serum)	mg/dl	PHO	<100	außer Schwangere, da <92	AU Beckmann/AlinityC Abbott
HS	Harnsäure	mg/dl	PHO	<6 w, <7 m	Erwachsene ab 16	AU Beckmann/AlinityC Abbott

Nach Genehmigung von SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum Dachau GmbH

Quelle: SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum Dachau GmbH

Hochstrasse 27 85221 Dachau

[14]

7.6. Ein- und Ausschlusskriterien und Patientengut

Haupteinschlusskriterium war die klinische Notwendigkeit zur Gelenkpunktion zum therapeutischen und/oder diagnostischen Zweck bei Gelenkbeschwerden entsprechend der klinikinternen SOP.

Patienten, mit unvollständigem Datensatz mussten wegen des retrospektiven Charakters der Studie mit fehlender Möglichkeit der Nachbefundung ausgeschlossen werden.

Von 792 Patienten im Untersuchungszeitraum 2007 – 2019 wurden 470 Patienten mit vollständigem Datensatz eingeschlossen. Davon waren 274 Patienten männlich und 196 weiblich. Die Altersspanne betrug 13 – 101 Jahre (Median: 73 Jahre).

7.7. Statistische Analyse

Im Gesamtkollektiv wurden 7 unterschiedlichen Gruppen stratifiziert und die diagnostische Validität der verschiedenen Serum- und Synovial- Parameter hinsichtlich der Detektion eines bakteriellen Infekts untersucht. Als Beweis eines bakteriellen Infektes galt eine mikrobiologisch und/oder histologisch gesicherte Infektion.

Area under the curve (AUC), Sensitivity, Specificity, Likelihood-ratio and Interval likelihood-ratios wurden für die Einzelparameter bestimmt und analysiert.

Die statistische Analyse und das Daten-Management und erfolgten mit Microsoft Office Excel (Microsoft Excel 2015) und SPSS (Version 25.0 für Windows).

Tabelle 3. Gruppeneinteilung

Gruppe	N	Charakterisierung
I	107	Gelenkerguß /Hämarthros bei Trauma z.B. Frakturen, Kniebinnenschäden. Kein Verdacht auf bakteriellen Infekt oder Gichtarthropathie, „Kontrollgruppe“
II	18	Klinisch Infektionsverdacht am Gelenk ohne systemische Infektionszeichen (Leuko < 11.000, CRP < 0,5 mg%)
III	239	Klinisch Infektionsverdacht am Gelenk mit erhöhten laborchemischen Infektionszeichen (Leuko > 11.000, CRP> 0,5mg%)
IV	91	Gicht oder Pseudogicht
V	15	Gruppe IV mit gleichzeitigem Nachweis bakterieller Infektion
VI	257	Gruppe II und III zusammengefasst
VII	106	Gruppe IV und V zusammengefasst

Das primäre Ziel dieser Studie war, die Gruppenzugehörigkeit zu klassifizieren, d.h., anhand von Prädiktorvariablen vorherzusagen, zu welcher Gruppe ein gegebener Patient gehört. Als Prädiktoren dienten die aus den Gelenkpunktaten gemessenen bzw. berechneten Variablen Leukozyten im Serum (Leuko-S), CRP-S, Glucose (Glc-S), Harnsäure (HS-S), Interleukin 6 (Il6-S), Glucose (Glc-Sy), Harnsäure (UA-Sy), Lactat-Sy, LDH-Sy, Hämatokrit (HK-Sy), Leukozyten in der Synovialflüssigkeit (Leuko-Sy), sowie die Quotienten aus Glc-Sy/Glc-S und Lactat-Sy/Glc-S.

Als Zielvariable wurde die Gruppenzugehörigkeit zu Gruppe I, VI oder VII festgelegt. In einem ersten Schritt wurden jeweils zwei der Gruppen gegeneinander (*one-vs-one*-Klassifikation) mittels Schwellenwertschätzung anhand jeweils einer der Prädiktorvariablen (bivariat) klassifiziert. Für jede der bivariaten Klassifikationen wurde eine Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve dargestellt, die die möglichen Kombinationen aus Sensitivität und Spezifität, die mit der aktuellen Prädiktorvariable durch die Schwellenwertschätzung erreichbar sind, graphisch darstellt. Die ROC-Kurve wird zusammenfassend beschrieben durch die Fläche unter der Kurve (*area under the curve*, AUC), die bei perfekter Klassifikation 1 und bei zufälliger Klassifikation 0.5 beträgt. Neben der Sensitivität, Spezifität und AUC wurden als weitere Kennwerte zur Beschreibung der Klassifikationsgenauigkeit das positive und negative *Likelihood Ratio* (LR+/LR-), der positive und negative prädiktive Wert (PPV/NPV) sowie der Youden-Index berechnet.

Im zweiten Schritt wurde eine multivariate Klassifikation zwischen allen drei Gruppen mit Entscheidungsbäumen (rekursiver Partitionierungs-Algorithmus) durchgeführt. Hierzu wurden in einem ersten Schritt alle Prädiktorvariablen zugleich verwendet. Fehlende Werte wurden mittels multipler Imputation ergänzt. Für die Drei-Gruppen-Klassifikation wurden Entscheidungsbäume statt der logistischen Regression verwendet, weil diese Methode besser als logistische Regression für Mehrgruppen-Klassifikation geeignet ist und zudem auch nichtlineare Zusammenhänge zwischen Prädiktoren und Klassen erfassen kann. Zunächst wurde der Algorithmus mit dem gesamten Datensatz trainiert und die Klassifikationsgenauigkeit anhand der gleichen Daten evaluiert (sog. In-sample-Validierung). Dann wurde der Datensatz per Zufallsauswahl aufgespalten, der Algorithmus wurde abermals mit 60% der Fälle trainiert, während die verbleibenden 40% zur Evaluation der Klassifikationsgenauigkeit dienten (sog. Out-of-sample-Validierung). Zur Evaluation der Klassifikationsgenauigkeit wurden neben Sensitivität, Spezifität, NPV und PPV der F1-Score sowie die sog. *balanced accuracy* für jede der drei Gruppen berechnet. Zusätzlich wurden die Ergebnisse mittels Konfusionsmatrizen dargestellt, in denen für jede Kombination aus wahrer und vorhergesagter Gruppe die entsprechende Fallzahl dargestellt wird.

Aus dem Entscheidungsbaum-Modell mit allen Prädiktoren wurde im nächsten Schritt die durch den Entscheidungsbaum-Algorithmus geschätzte Wichtigkeit jedes einzelnen der 13 Prädiktoren extrahiert und visualisiert. Anschließend wurden 13 reduzierte Entscheidungsbäume berechnet, wobei jeder Entscheidungsbaum $k = \{1, 2, \dots, 13\}$ nur die wichtigsten k Prädiktoren enthielt. Die (in-sample) Vorhersagegenauigkeit der reduzierten Entscheidungsbäume wurde berechnet. Die einfacheren Entscheidungsbäume (bis 5 Prädiktoren) wurden abschließend als Flussdiagramm visualisiert.

8. Ergebnisse

8.1. Deskriptive Statistik

Tabelle 4 sowie Abbildung 1-13 stellen die deskriptiven Charakteristika der Prädiktorvariablen in den drei Zielgruppen dar.

Tabelle 4. Deskriptive Charakterisierung der Prädiktorvariablen in den drei Zielgruppen. Angegeben sind jeweils die Anzahl gültiger Werte (N), der Mittelwert, die Standardabweichung (STD) sowie der Median.

	Gruppe I				Gruppe VI				Gruppe VII			
	N	M	SD	Md	N	M	SD	Md	N	M	SD	Md
Leuko-S [$10^3/\mu\text{l}$]	73	8.8	2.7	8.6	247	11.1	4.9	10.4	105	11.3	3.5	11.1
crp-S [mg/dl]	70	2.4	3.4	0.9	245	11.4	9.1	9.4	105	13.4	11.1	9.4
Glc-S [mg/dl]	44	122.9	39.0	111.0	146	128.4	49.2	115.0	71	126.5	30.5	119.0
HS-S [mg/dl]	68	5.3	1.9	5.1	212	5.6	2.9	5.4	103	8.7	2.2	8.6
Il6-sy [pg/ml]	85	35053.3	75269.3	4939.0	215	162916.2	632555.5	28063.0	89	185823.6	354150.8	63807.0
G-Q	40	69.5	26.0	68.7	134	54.4	32.1	58.3	70	68.2	30.3	67.7
Glc-Sy [mg/dl]	100	83.3	35.5	79.5	242	68.7	47.1	67.0	102	85.2	44.4	81.0
UA-Sy [mg/dl]	101	5.2	2.1	5.0	242	5.0	2.2	5.0	106	8.4	2.4	8.1
L/G-Q	94	0.2	1.5	0.0	225	1.3	4.0	0.1	96	0.6	2.3	0.1
Laktat-Sy [mmol/l]	95	3.7	2.4	3.0	226	6.6	5.1	5.2	97	5.3	4.0	4.2
LDH-Sy [U/l]	102	662.5	752.4	413.0	245	2582.0	5608.0	908.0	103	1915.3	4103.8	830.0
HK-Sy [%]	96	9.3	15.3	0.4	227	2.7	6.4	0.6	94	2.2	7.1	0.5
Leuko-Sy [$10^3/\mu\text{l}$]	103	9.8	12.6	4.7	248	30.8	40.6	16.4	103	30.1	28.1	23.9

Abbildung 1-13. Boxplot-Darstellung der Prädiktorvariablen in den drei Gruppen. Zur besseren Lesbarkeit wird jede Variable in ihrer ursprünglichen Skalierung sowie log-transformiert dargestellt.

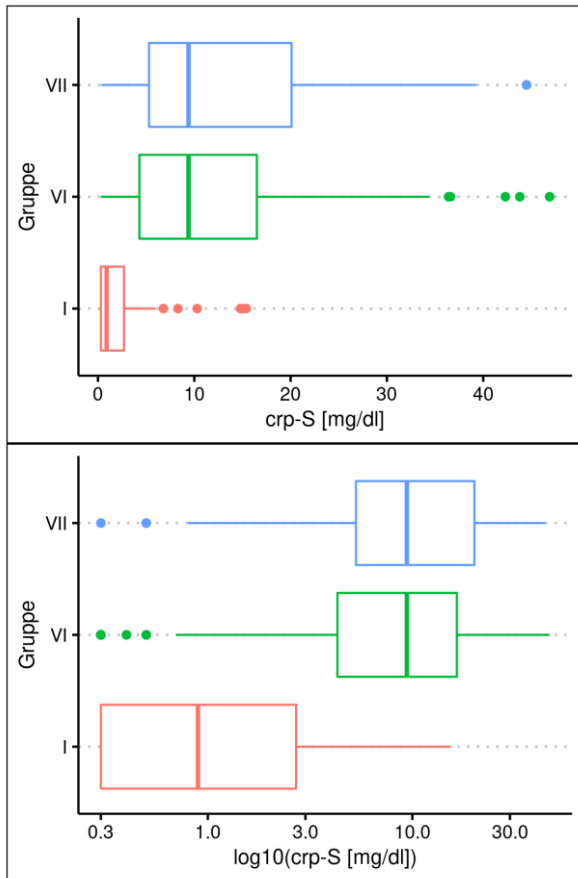


Abbildung 1

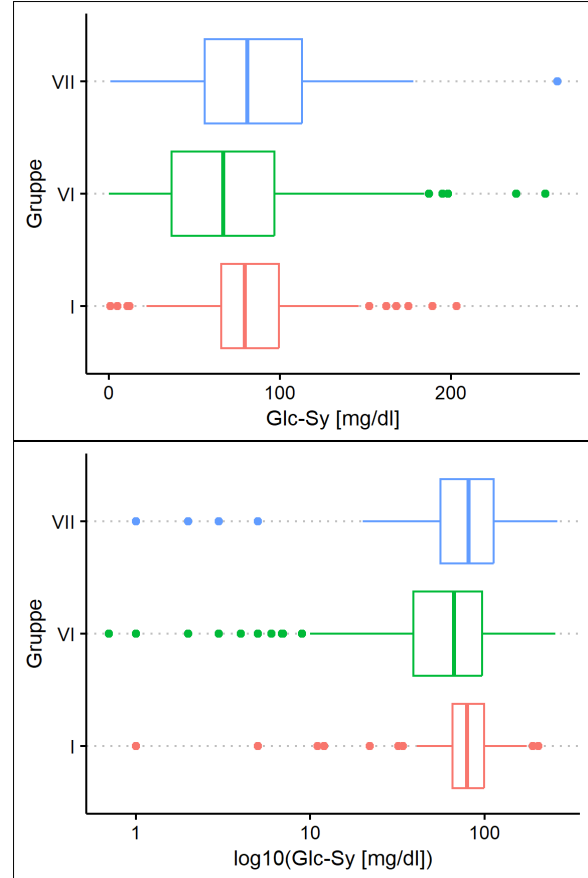


Abbildung 2

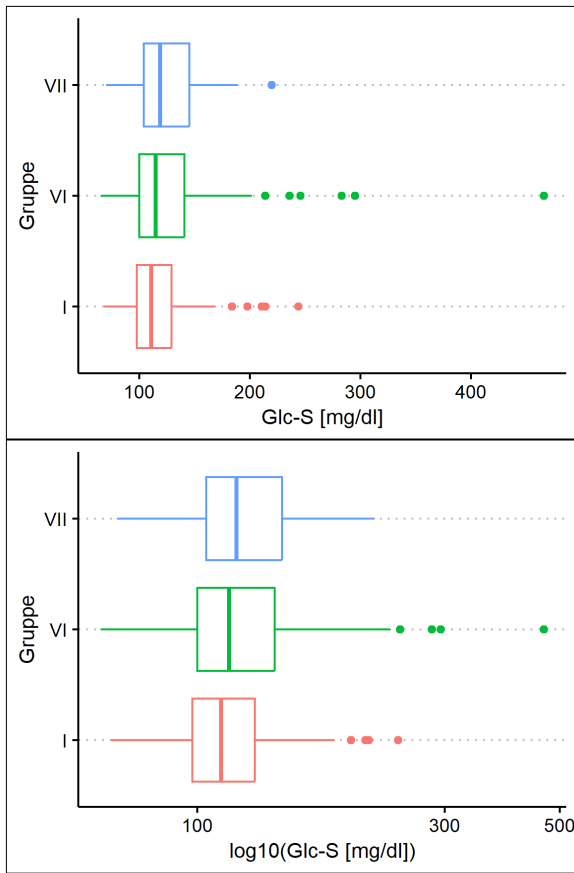


Abbildung 3

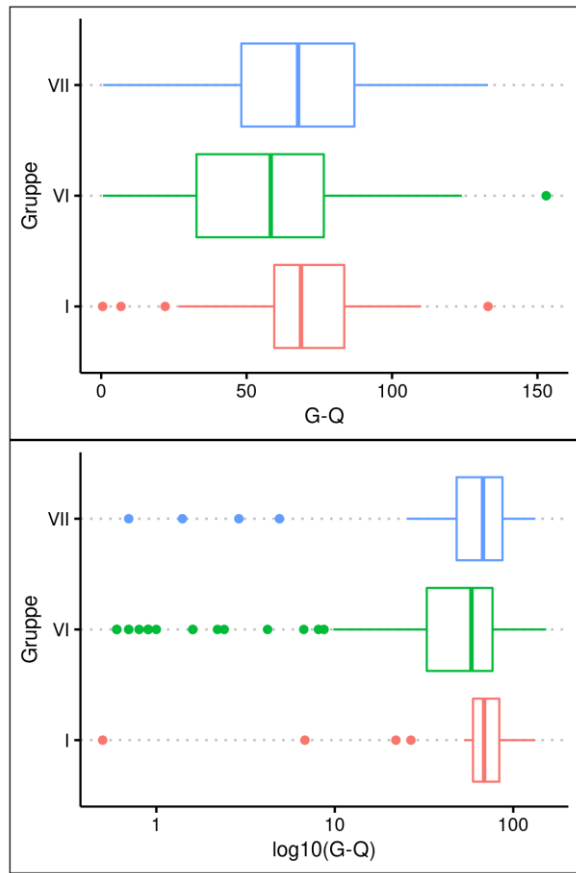


Abbildung 4

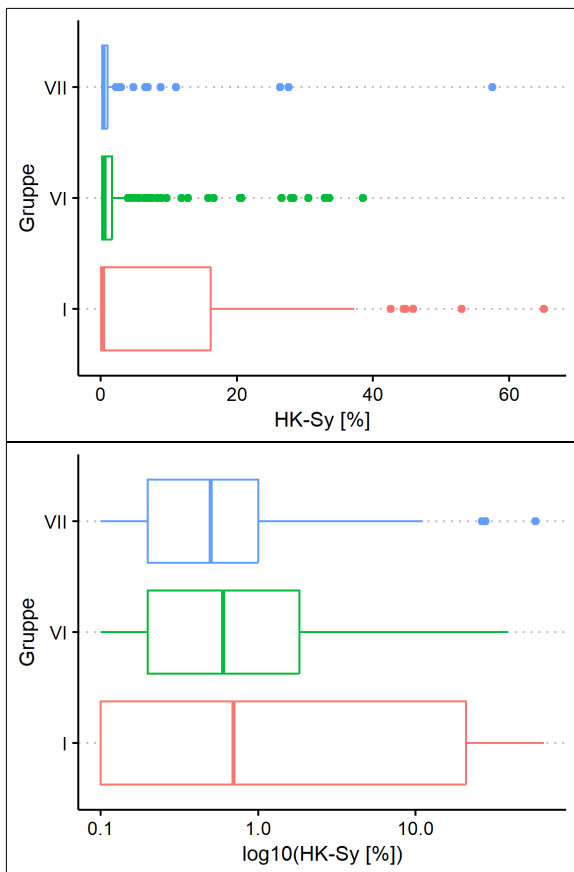


Abbildung 5

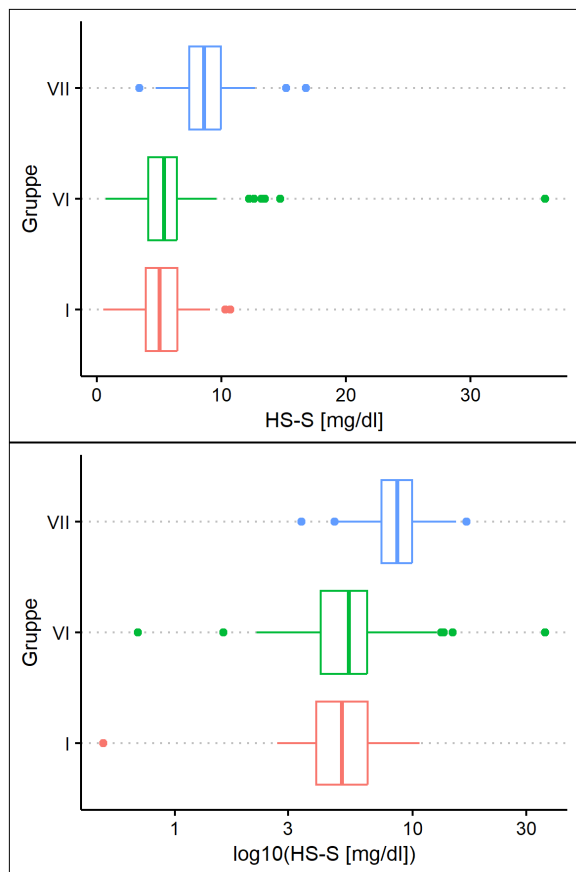


Abbildung 6

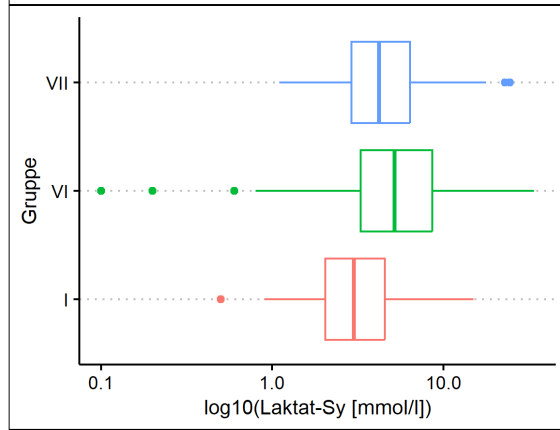
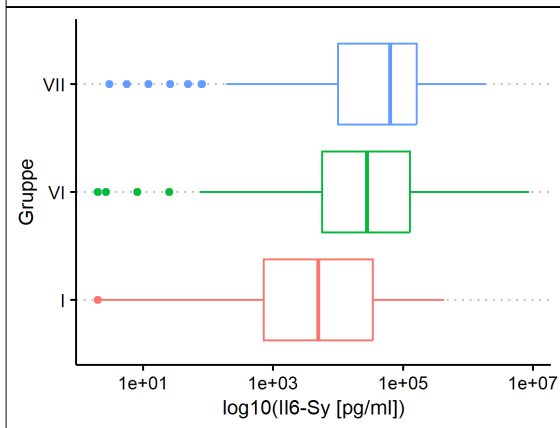
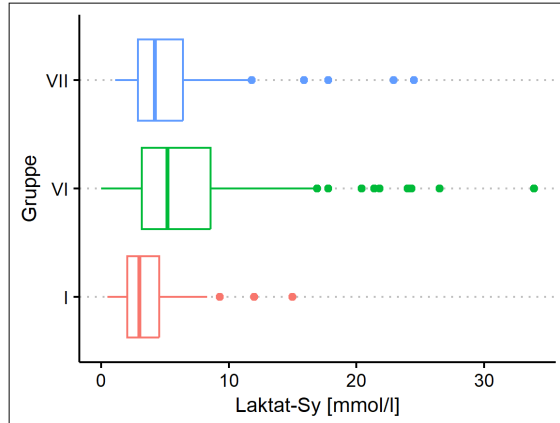
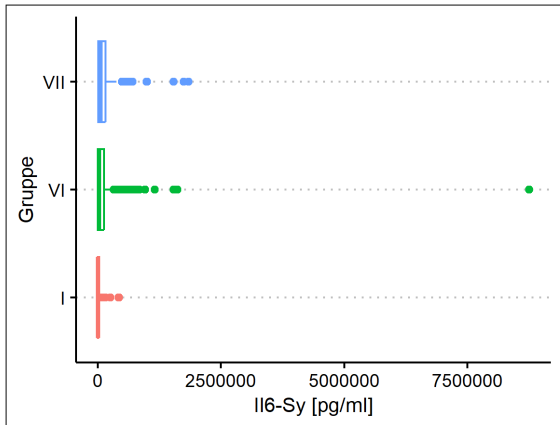


Abbildung 7

Abbildung 8

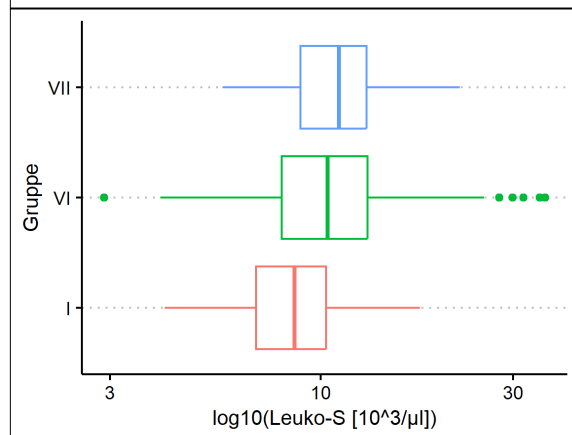
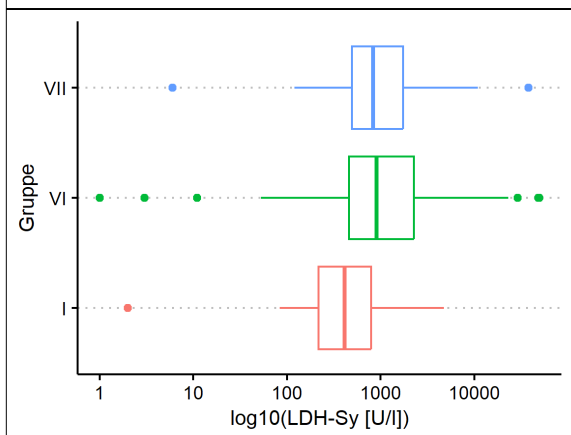
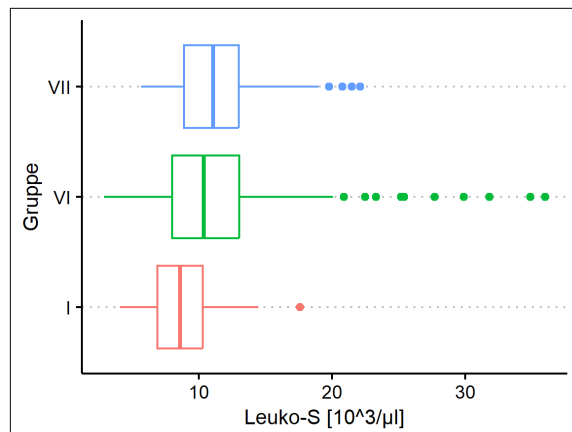
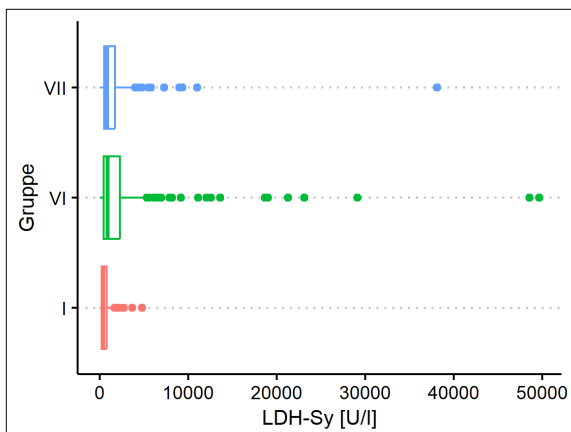


Abbildung 9

Abbildung 10

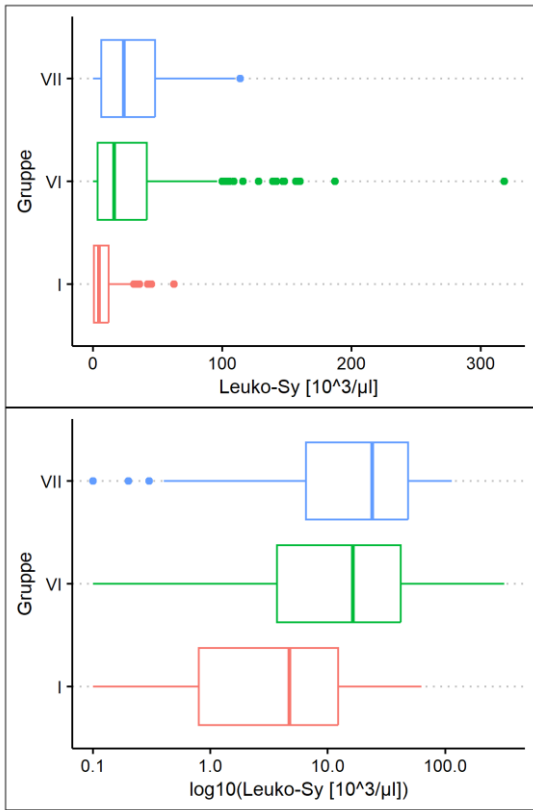


Abbildung 11

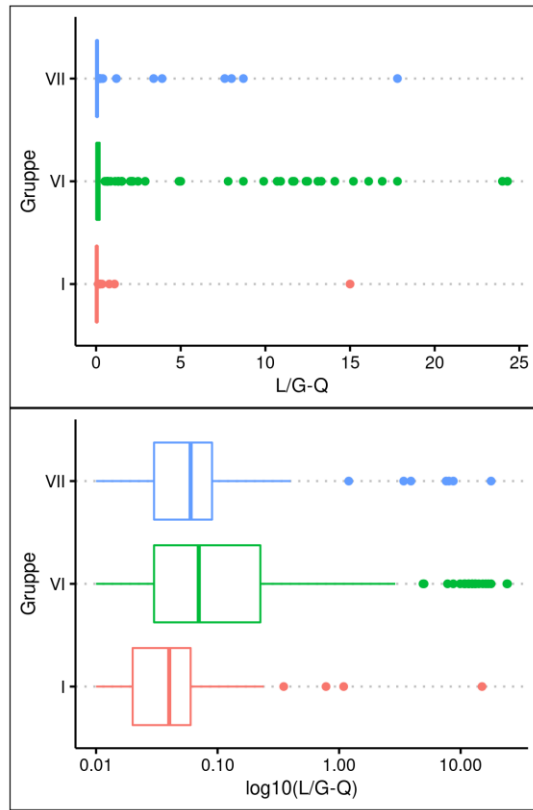


Abbildung 12

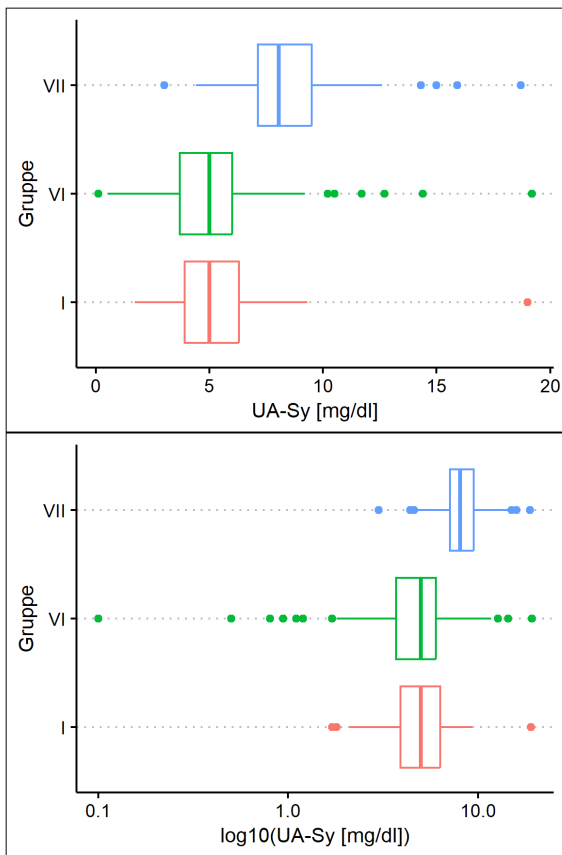


Abbildung 13

8.2. Bivariate Klassifikation

Tabelle 5 – 7 zeigen die Ergebnisse der bivariaten Klassifikationen. Insgesamt finden sich mehr signifikante Prädiktoren für die Abgrenzung von Gruppe I gegenüber den beiden anderen Gruppen, während die Klassifikationsgenauigkeit zwischen Gruppe VI und VII insgesamt etwas geringer ist.

Abb. 14-52 zeigen die ROC-Kurven für die paarweisen Gruppenvergleiche für jeden Einzelprädiktor. Für Leuko-Sy, das bereits ein oft verwendeter Indikator für die Unterscheidung der drei Gruppen ist, sind in die ROC-Kurve zusätzlich die Sensitivitäts-/Spezifitätskombinationen eingetragen, die mit konventionellen Schwellenwerten erreicht werden (gestrichelte Linie: Schwellenwert 35000, gepunktstrichelte Linie: Schwellenwert 50000, durchgezogene Linie: Schwellenwert 75000). Es zeigt sich insgesamt eine eher geringe Vorhersagegenauigkeit. So erzielt Leuko-Sy bei Verwendung eines Schwellenwerts von 35000 zur Abgrenzung der Gruppen I und VI (letztgenannte Gruppe wird im Folgenden als die „positive“ Gruppe angesehen) eine Sensitivität von 0.31 und Spezifität von 0.94, bei Verwendung eines Schwellenwerts von 50000 eine Sensitivität von 0.19 und Spezifität von 0.99 und bei Verwendung eines Schwellenwerts von 75000 eine Sensitivität von 0.11 und Spezifität von 1. Für die Abgrenzung von Gruppe VII und VI ergeben sich eine Sensitivität von 0.68 und Spezifität von 0.34 (Schwellenwert 35000), eine Sensitivität von 0.81 und Spezifität von 0.23 (Schwellenwert 50000) bzw. eine Sensitivität von 0.89 und Spezifität von 0.06 (Schwellenwert 75000).

Tabelle 5. Ergebnisse der bivariaten Klassifikationen (Schwellenwertschätzung) zwischen Gruppe I und Gruppe VI. Dargestellt sind Sensitivität und Spezifität, LR+ und LR-, NPV und PPV, Youden-Index sowie das AUC der ROC-Kurve und der verwendete Schwellenwert. Als „positive“ Gruppe wird dabei die zuletzt genannte Gruppe (VI) angesehen.

I vs. VI	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	NPV	PPV	Youden	AUC	Schwellenwert (Gruppe VI wenn...)
Leuko-S [$10^3/\mu\text{l}$]	0.48	0.85	3.23	0.61	0.41	0.89	0.28	0.66	≥ 10.4
Crp-S [mg/dl]	0.73	0.89	6.52	0.3	0.58	0.94	0.6	0.86	≥ 4.2
Glc-S [mg/dl]	0.27	0.87	2.08	0.84	0.33	0.83	0.16	0.54	≥ 119
HS-S [mg/dl]	0.4	0.76	1.63	0.8	0.34	0.8	0.1	0.52	≥ 5.5
Il6-Sy [pg/ml]	0.63	0.64	1.73	0.58	0.42	0.81	0.29	0.68	≥ 5600
G-Q	0.24	0.96	6.35	0.79	0.34	0.94	0.36	0.63	≤ 52.5
Glc-Sy [mg/dl]	0.4	0.84	2.52	0.71	0.37	0.86	0.26	0.61	≤ 58
UA-Sy [mg/dl]	0.15	0.92	1.76	0.93	0.31	0.81	0.07	0.52	≤ 3
L/G-Q	0.4	0.85	2.65	0.71	0.37	0.86	0.28	0.68	≥ 0.08

Laktat-Sy [mmol/l]	0.57	0.7	1.91	0.61	0.41	0.82	0.31	0.71	>=4
LDH-Sy [U/l]	0.7	0.64	1.91	0.48	0.47	0.82	0.35	0.71	>=522
HK-Sy [%]	0.68	0.48	1.3	0.67	0.38	0.76	0.19	0.5	>=0.2
Leuko-Sy [$10^3/\mu\text{l}$]	0.49	0.81	2.62	0.63	0.4	0.86	0.31	0.69	>=16.2

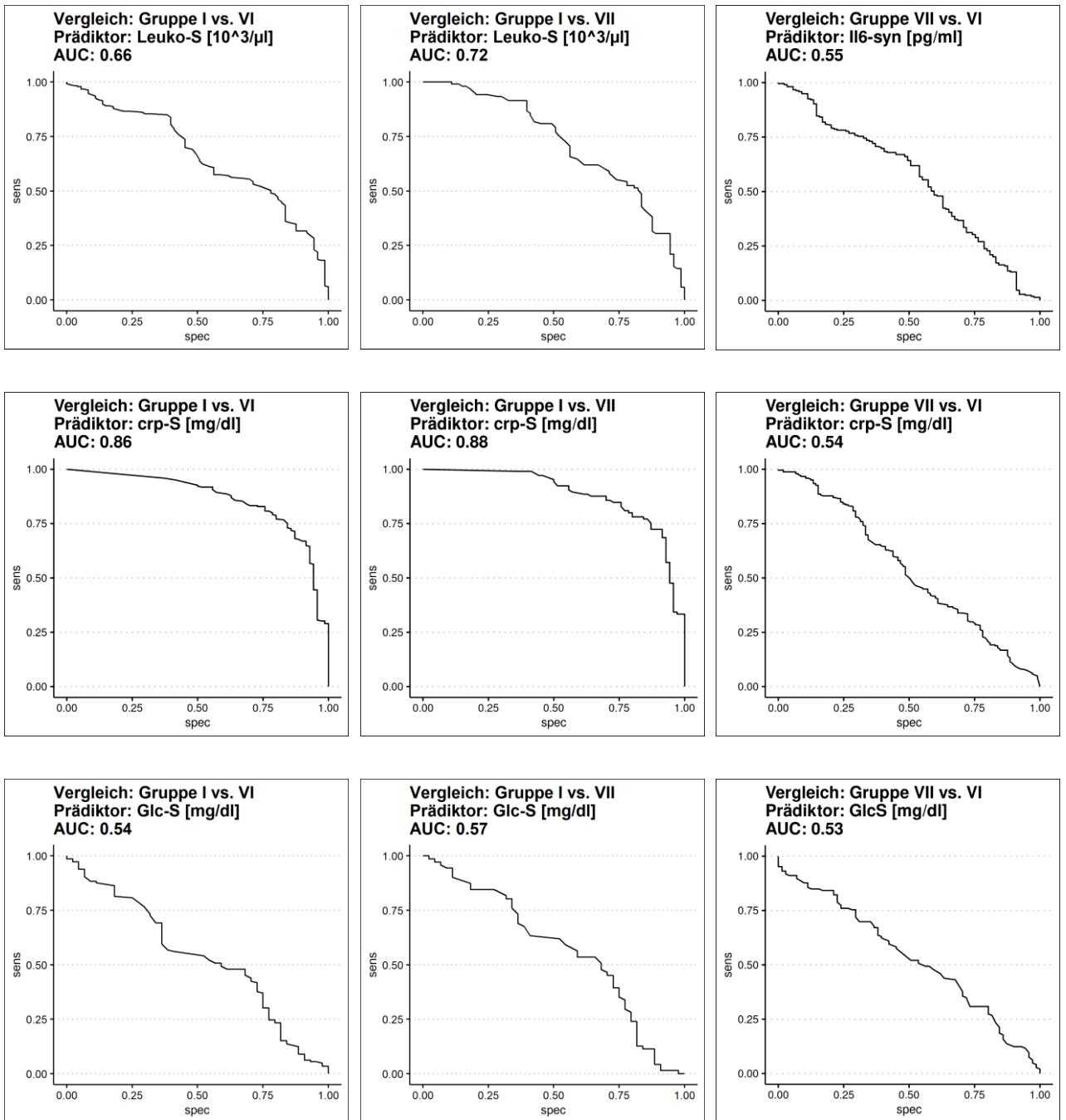
Tabelle 6. Ergebnisse der bivariaten Klassifikationen (Schwellenwertschätzung) zwischen Gruppe I und Gruppe VII. Dargestellt sind Sensitivität und Spezifität, LR+ und LR-, NPV und PPV, Youden-Index sowie das AUC der ROC-Kurve und der verwendete Schwellenwert. Als „positive“ Gruppe wird dabei die zuletzt genannte Gruppe (VII) angesehen.

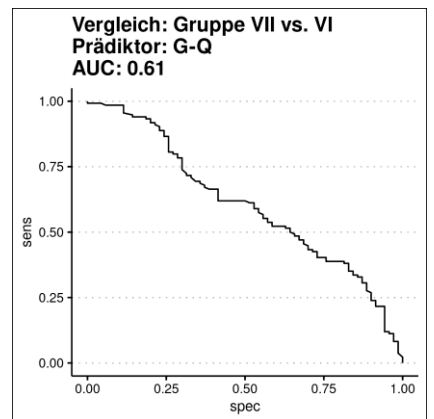
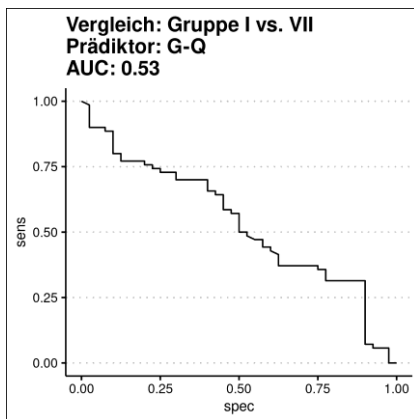
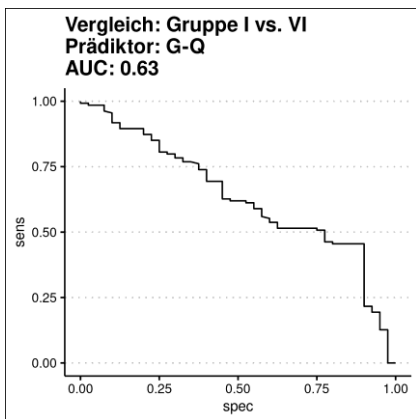
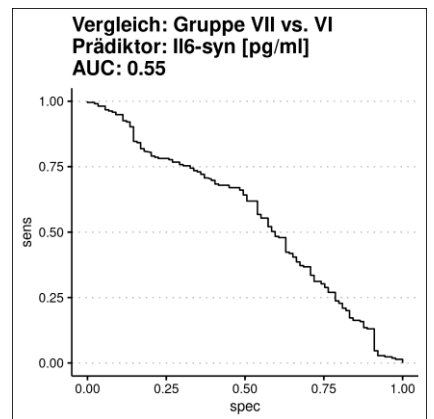
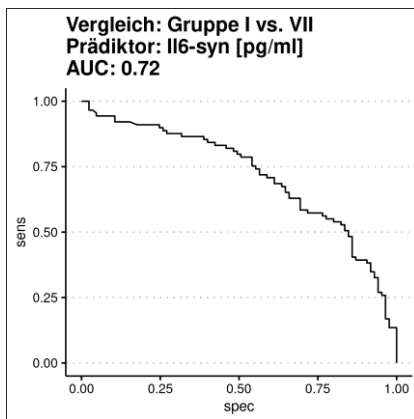
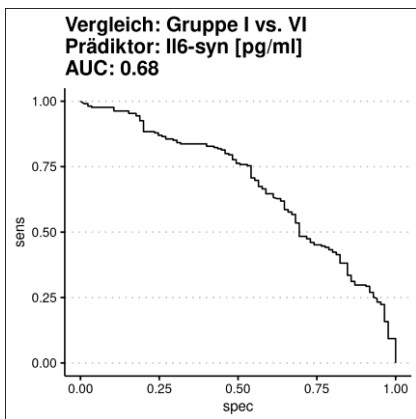
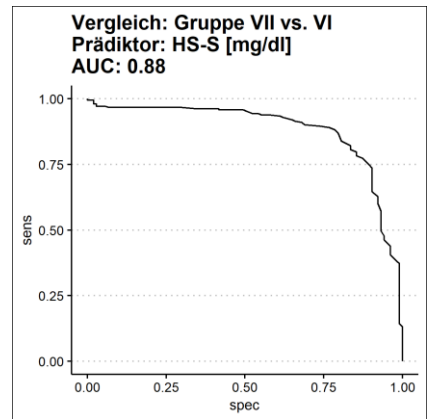
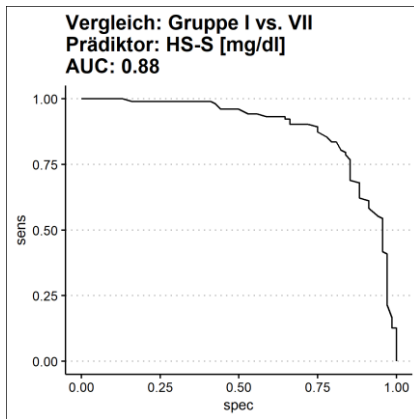
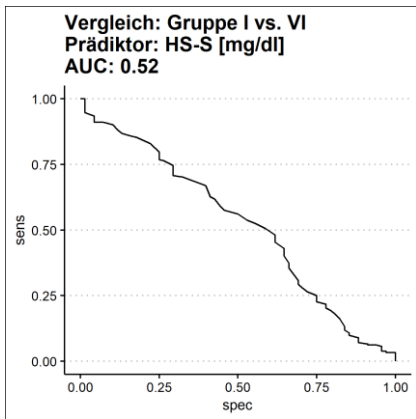
I vs. VII	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	NPV	PPV	Youden	AUC	Schwellenwert (Gruppe VII wenn...)
Leuko-S [$10^3/\mu\text{l}$]	0.51	0.88	4.19	0.56	0.64	0.81	0.34	0.72	>=11
Crp-S [mg/dl]	0.72	0.94	12.7 9	0.3	0.77	0.93	0.64	0.88	>=6.2
Glc-S [mg/dl]	0.36	0.86	2.56	0.75	0.58	0.72	0.19	0.57	>=118
HS-S [mg/dl]	0.81	0.88	6.68	0.21	0.82	0.87	0.64	0.88	>=7
Il6-Sy [pg/ml]	0.44	0.87	3.39	0.64	0.61	0.77	0.36	0.72	>=58000
G-Q	0.21	0.96	5.55	0.82	0.55	0.85	0.21	0.53	<=52.5
Glc-Sy [mg/dl]	0.32	0.81	1.72	0.84	0.55	0.63	0.13	0.51	>=104
UA-Sy [mg/dl]	0.75	0.92	8.86	0.28	0.78	0.9	0.66	0.89	>=7.2
L/G-Q	0.31	0.85	2.08	0.81	0.55	0.67	0.17	0.59	>=0.08
Laktat-Sy [mmol/l]	0.58	0.65	1.69	0.63	0.61	0.63	0.25	0.66	>=3.7
LDH-Sy [U/l]	0.66	0.71	2.28	0.48	0.68	0.69	0.38	0.71	>=688
HK-Sy [%]	0.72	0.48	1.37	0.59	0.63	0.58	0.23	0.5	>=0.2
Leuko-Sy [$10^3/\mu\text{l}$]	0.58	0.81	3.08	0.52	0.66	0.75	0.4	0.73	>=17.2

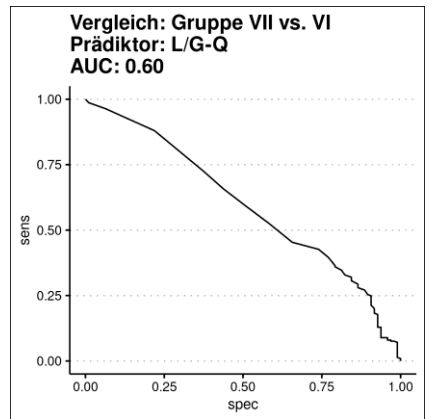
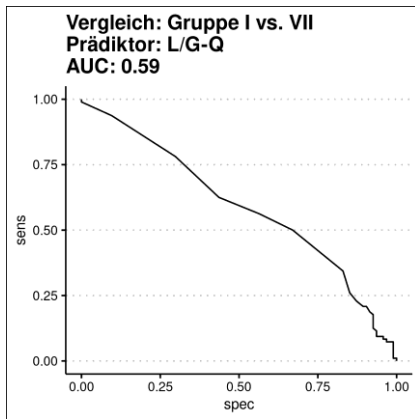
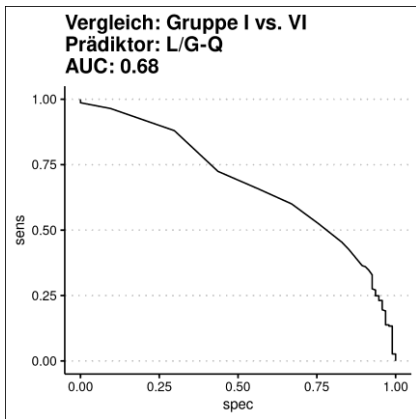
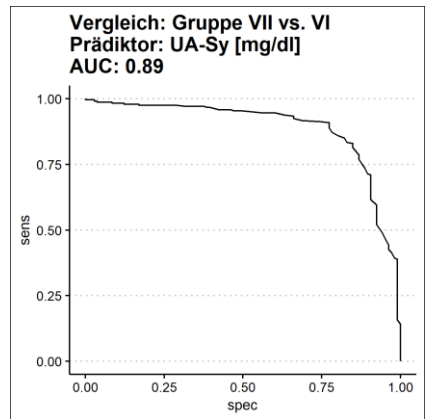
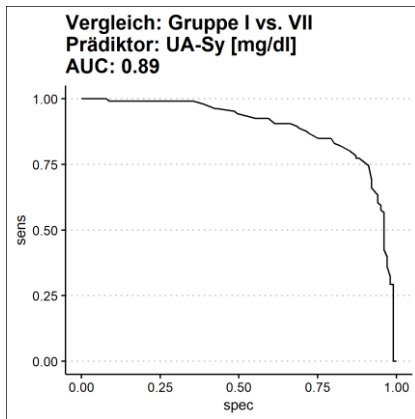
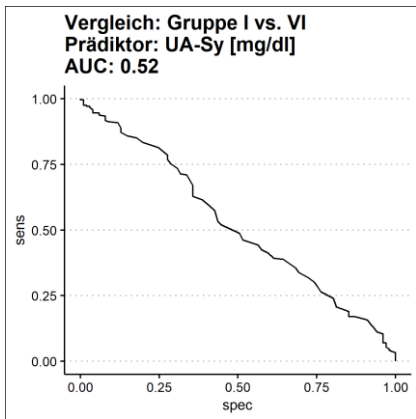
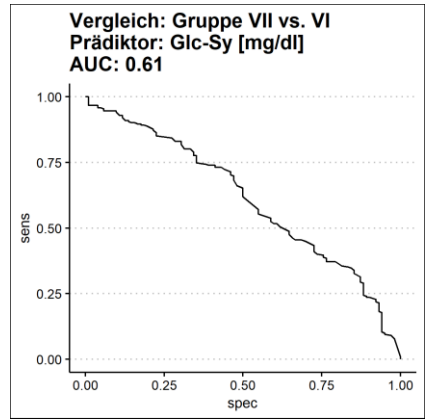
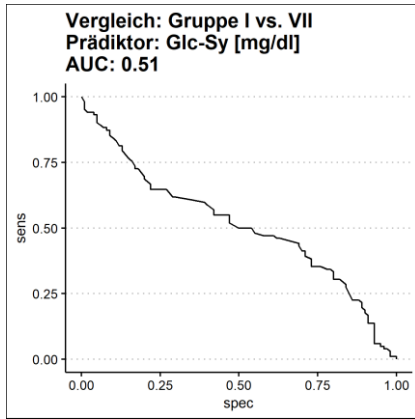
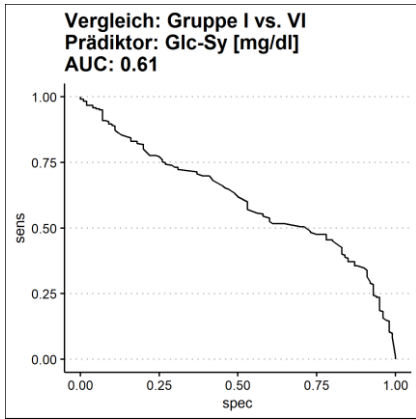
Tabelle 7. Ergebnisse der bivariaten Klassifikationen (Schwellenwertschätzung) zwischen Gruppe VI und Gruppe VII. Dargestellt sind Sensitivität und Spezifität, LR+ und LR-, NPV und PPV, Youden-Index sowie das AUC der ROC-Kurve und der verwendete Schwellenwert. Als „positive“ Gruppe wird dabei die zuletzt genannte Gruppe (VI) angesehen.

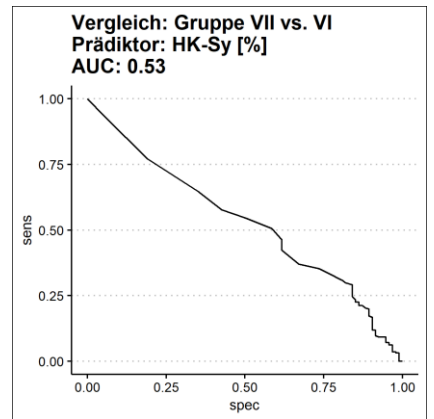
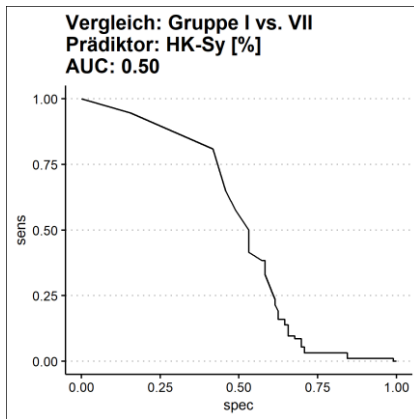
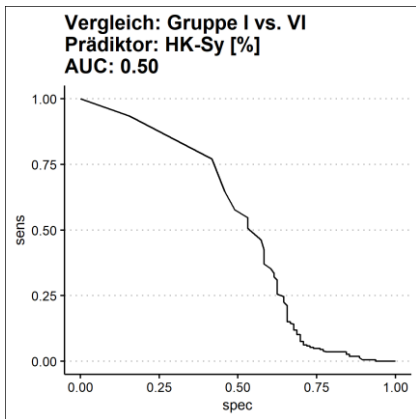
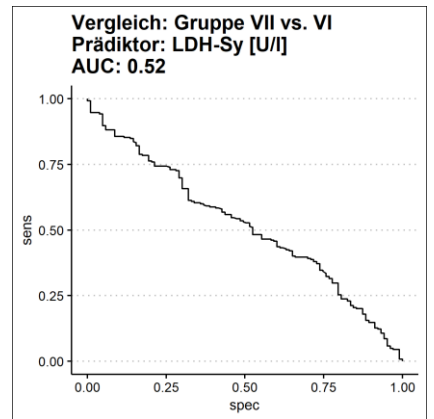
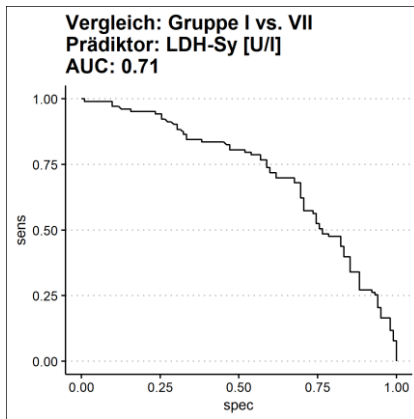
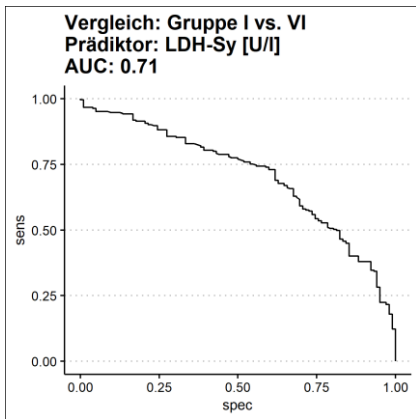
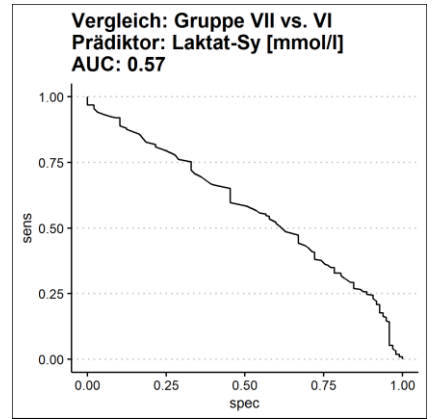
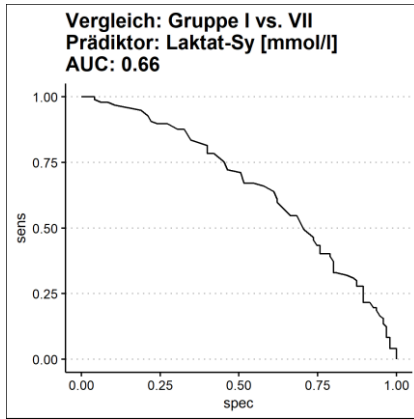
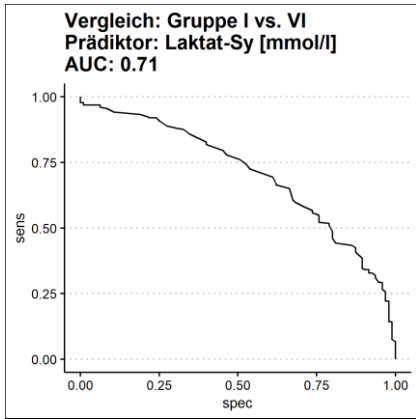
VII vs. VI	Sensitivität	Spezifität	LR+	LR-	NPV	PPV	Youden	AUC	Schwellenwert (Gruppe VI wenn...)
Leuko-S [$10^3/\mu\text{l}$]	0.34	0.79	1.65	0.83	0.33	0.8	0.15	0.54	≤ 8.6
Crp-S [mg/dl]	0.79	0.29	1.12	0.72	0.36	0.73	0.11	0.54	≤ 19.4
Glc-S [mg/dl]	0.18	0.87	1.33	0.95	0.3	0.76	0.11	0.53	≤ 102
HS-S [mg/dl]	0.73	0.79	3.51	0.34	0.55	0.89	0.67	0.88	≤ 7.2
Il6-Sy [pg/ml]	0.52	0.61	1.34	0.79	0.34	0.76	0.16	0.55	≤ 54800
G-Q	0.2	0.89	1.75	0.9	0.31	0.81	0.21	0.61	≤ 44.1
Glc-Sy [mg/dl]	0.32	0.86	2.25	0.79	0.34	0.85	0.19	0.61	≤ 45
UA-Sy [mg/dl]	0.86	0.77	3.78	0.19	0.69	0.9	0.68	0.89	≤ 7
L/G-Q	0.35	0.79	1.67	0.82	0.33	0.8	0.17	0.6	≥ 0.1
Laktat-Sy [mmol/l]	0.21	0.92	2.52	0.86	0.32	0.86	0.15	0.57	≥ 8.8
LDH-Sy [U/l]	0.35	0.75	1.39	0.87	0.32	0.77	0.11	0.52	≥ 1622
HK-Sy [%]	0.26	0.86	1.81	0.87	0.32	0.81	0.13	0.53	≥ 1.5
Leuko-Sy [$10^3/\mu\text{l}$]	0.53	0.58	1.27	0.81	0.34	0.75	0.12	0.54	≤ 19.7

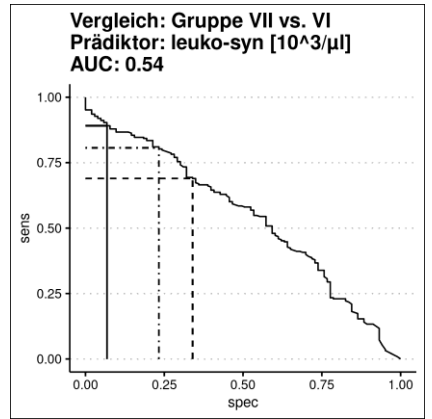
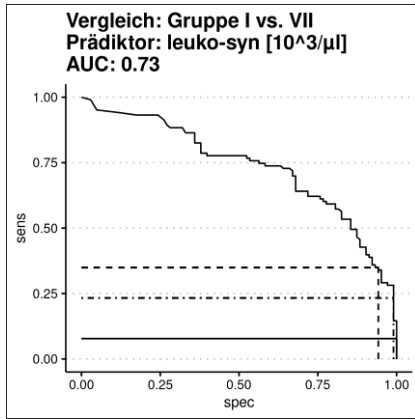
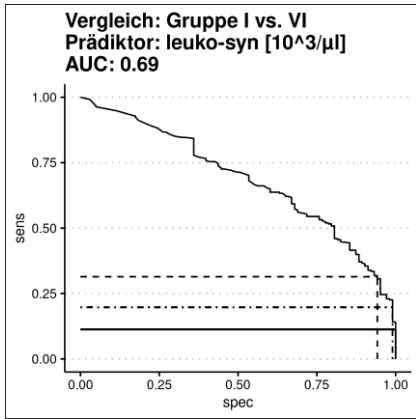
Abbildung 14-52: ROC-Kurven für die paarweisen Gruppenvergleiche für jeden Einzelprädiktor











8.3. Multivariate Klassifikation

Die Ergebnisse der in-sample-Validierung sind in Tab. 8 und Tab. 9 dargestellt, die der out-of-sample-Validierung in Tab. 10 und 11.

Tabelle 8. Ergebnisse der multivariaten Klassifikationen (Entscheidungsbäume) zwischen allen drei Gruppen (in-sample-Validierung). Dargestellt sind Sensitivität und Spezifität, NPV und PPV sowie der F1-Score und Balanced Accuracy.

in-sample	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	F1	Balanced Accuracy
Gruppe I	0.81	0.88	0.57	0.96	0.67	0.85
Gruppe VI	0.78	0.84	0.89	0.70	0.83	0.81
Gruppe VII	0.76	0.92	0.74	0.93	0.75	0.84

Tabelle 9. Konfusionsmatrix für in-sample-Validierung. In jeder Spalte sind alle Fälle einer Gruppe dargestellt (wahre Gruppe), aufgeteilt in die durch den Random-Forest-Algorithmus vorhergesagten Gruppe. Die fett gedruckten Werte auf der Diagonalen entsprechen korrekten Klassifikationsergebnissen (wahre Gruppe und vorhergesagte Gruppe stimmen überein).

		wahre Gruppe		
		I	VI	VII
vorhergesagte Gruppe	I	61	39	7
	VI	11	229	17
	VII	3	25	78

Tabelle 10. Ergebnisse der multivariaten Klassifikationen (Entscheidungsbäume) zwischen allen drei Gruppen (out-of-sample-Validierung). Dargestellt sind Sensitivität und Spezifität, NPV und PPV sowie der F1-Score und Balanced Accuracy.

out-of-sample	Sensitivität	Spezifität	PPV	NPV	F1	Balanced Accuracy
Gruppe I	0.48	0.82	0.29	0.91	0.65	0.48
Gruppe VI	0.71	0.75	0.84	0.58	0.73	0.71
Gruppe VII	0.75	0.91	0.68	0.93	0.83	0.75

Tabelle 11. Konfusionsmatrix für out-of-sample-Validierung. In jeder Spalte sind alle Fälle einer Gruppe dargestellt (wahre Gruppe), aufgeteilt in die durch den Random-Forest-Algorithmus vorhergesagten Gruppe. Die fett gedruckten Werte auf der Diagonalen entsprechen korrekten Klassifikationsergebnissen (wahre Gruppe und vorhergesagte Gruppe stimmen überein).

		wahre Gruppe		
		I	VI	VII
vorhergesagte Gruppe	I	12	24	5
	VI	11	87	5
	VII	2	12	30

8.4. Entscheidungsbaum-Modell

Bei der Analyse des vollen Entscheidungsbaum-Modells (alle Prädiktoren) fällt auf, dass deutliche Unterschiede in der Wichtigkeit der einzelnen Prädiktoren für die Unterscheidung der drei Gruppen bestehen. Dies ist in Abbildung 13 dargestellt. Der mit Abstand wichtigste Einzelprädiktor ist UA-Sy, gefolgt von HS-S und Crp-S, während alle anderen Prädiktoren deutlich weniger wichtig erscheinen. Berechnet man reduzierte Entscheidungsbaum-Modelle, die nur die wichtigsten k Prädiktoren enthalten, findet man die höchste Vorhersagegenauigkeit (78,7% der Fälle richtig klassifiziert) bei Verwendung der wichtigsten 9 Prädiktoren (d.h. UA-Sy, HS-S, Crp-S, Leuko-S, Leuko-Sy, HK-Sy, IL6-Sy, LDH-Sy und Laktat-Sy), während auch die Verwendung eines einzelnen Prädiktors (d.h. UA-Sy) bereits zu einer Vorhersagegenauigkeit von 67.3% führt und die Verwendung der fünf wichtigsten Prädiktoren (d.h. UA-Sy, HS-S, Crp-S, leuko-S, Leuko-Sy) zu 75,5% Vorhersagegenauigkeit führt (Abbildung 14). Die resultierenden Entscheidungsbäume für bis zu fünf Prädiktoren sind in den Abbildungen 15-19 dargestellt. Zu beachten ist, dass nicht jeder Baum alle zur Verfügung stehenden Variablen nutzt (z.B. nutzt der Baum, dem UA-Sy und HS-S zur Verfügung stehen, nur UA-Sy, genau wie der Baum, dem nur UA-Sy zur Verfügung steht). Das liegt daran, dass der Entscheidungsbaum-Algorithmus einen optimalen Kompromiss zwischen Modellkomplexität und Vorhersagegenauigkeit anstrebt. Zu beachten ist außerdem, dass erst die Bäume mit mindestens drei Variablen alle drei Gruppen klassifizieren, während die Bäume mit einer oder zwei Variablen nur Gruppe VI und VII unterscheiden, aber Gruppe I außer Acht lassen.

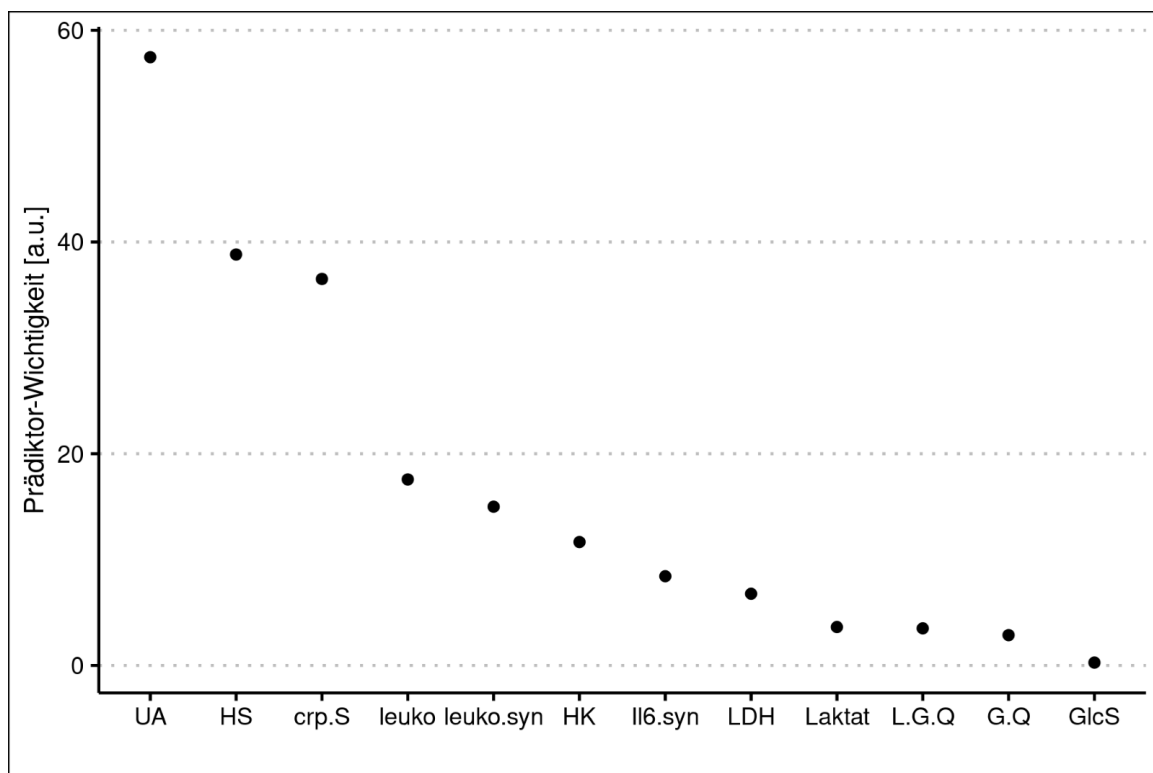


Abbildung 53. Prädiktor-Wichtigkeit im Entscheidungsbaum-Modell

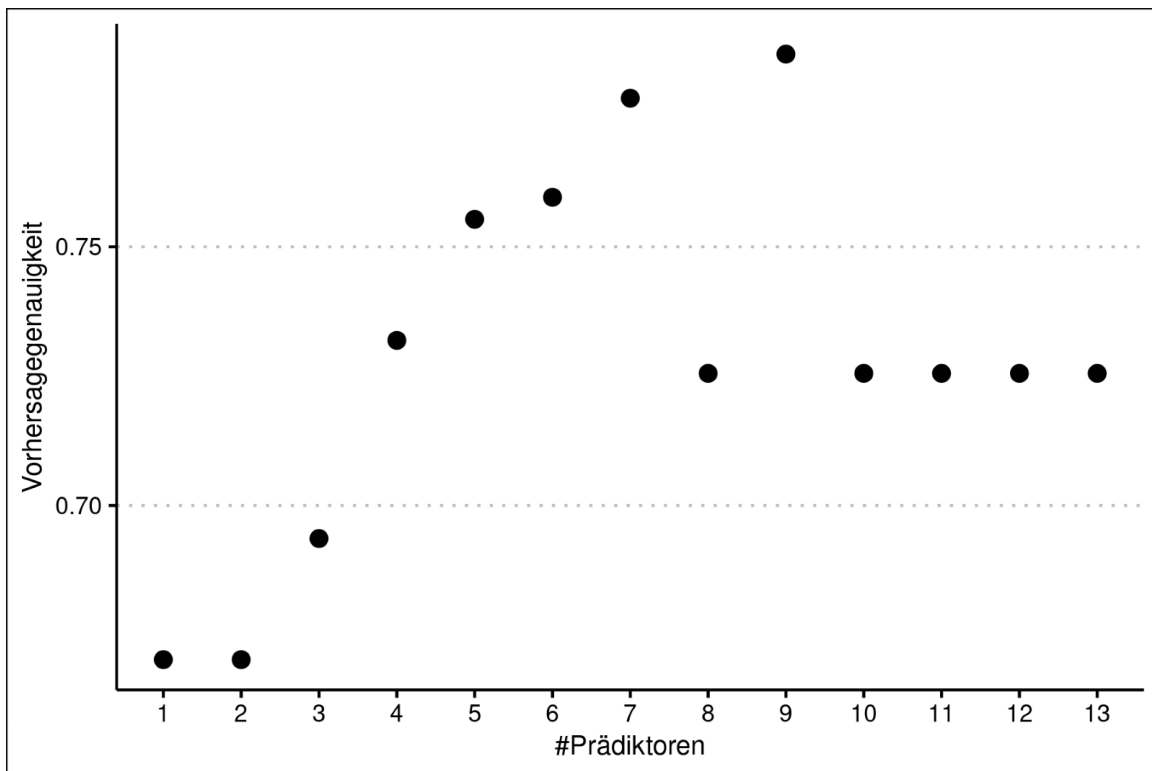


Abbildung 54. In-sample-Vorhersagegenauigkeit bei Verwendung nur der wichtigsten k Prädiktoren

1 Variablen
Genauigkeit: 67.0%

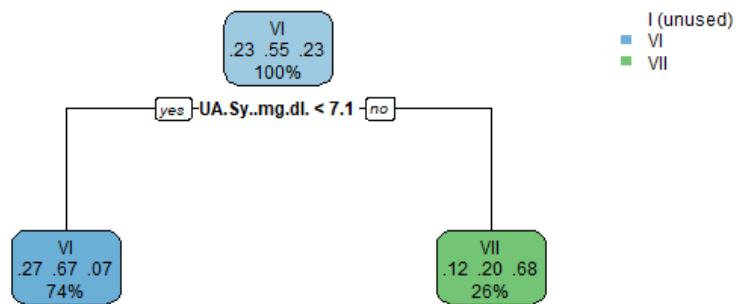


Abbildung 55. Ein-Variablen-Baum (UA-Sy). Die Prozentangaben in jedem Knoten geben an, welcher Anteil der Stichprobe zum jeweiligen Knoten gehört, die Dezimalzahlen darüber geben für die drei Gruppen (I,VI,VII) die jeweilige Wahrscheinlichkeit der Gruppenzugehörigkeit an.

2 Variablen
Genauigkeit: 67.0%

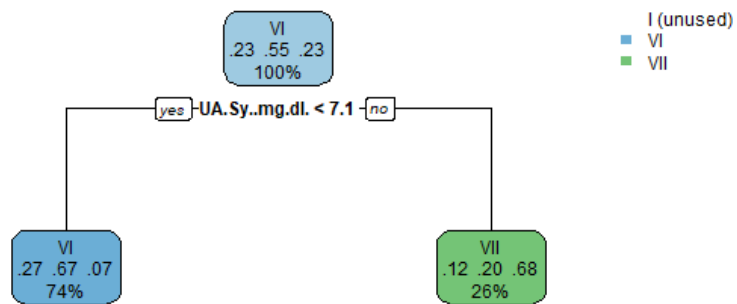


Abbildung 56. Zwei-Variablen-Baum (UA-Sy, HS-S). Dieser Baum ist identisch zum Ein-Variablen-Baum, da die zusätzliche Verwendung von HS-S keinen hinreichenden Gewinn an Vorhersagegenauigkeit erbracht hätte.

3 Variablen
Genauigkeit: 70.6%

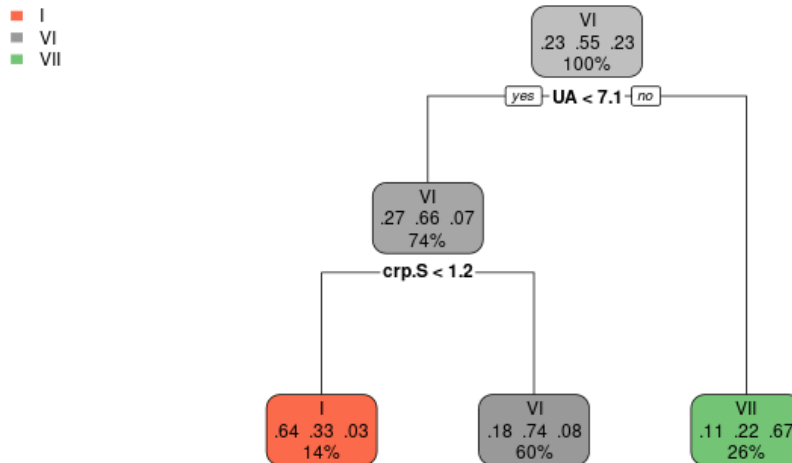


Abbildung 57. Drei-Variablen-Baum (UA-Sy, HS-S, Crp-S). HS-S wird nicht verwendet.

4 Variablen
Genauigkeit: 70.6%

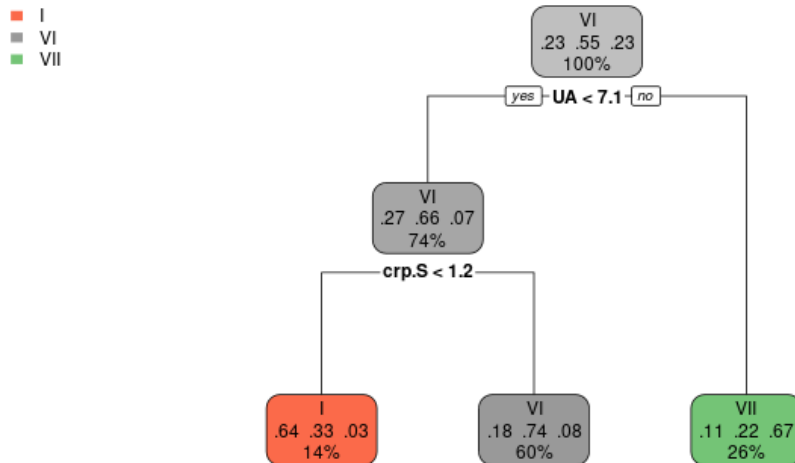


Abbildung 58. Vier-Variablen-Baum (UA-Sy, HS-S, Crp-S, Leuko-S). HS-S und Leuko-S werden nicht verwendet.

5 Variablen
Genauigkeit: 71.9%

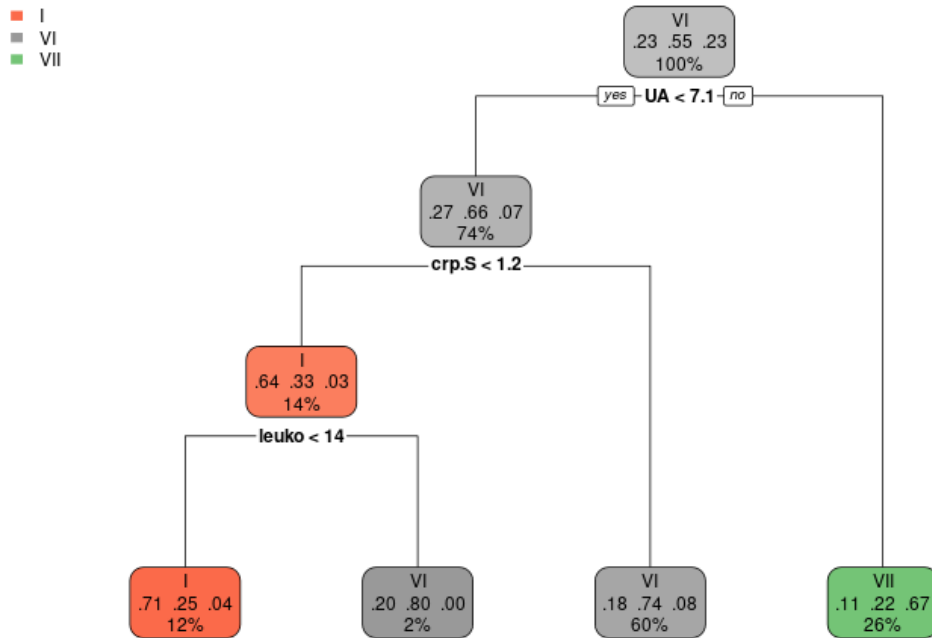


Abbildung 59. Fünf-Variablen-Baum (UA-Sy, HS-S, Crp-S, Leuko-S, Leuko-Sy). HS und Leuko-Sy werden nicht verwendet.

8.5. Homogenität der Gruppen

Zur Validierung der Gruppeneinteilung wurde untersucht, ob die Patientengruppen, die für die Klassifikation zusammengefasst wurden (Gruppe II/III → Gruppe VI und Gruppe IV/V → Gruppe VII) jeweils homogene Gruppen darstellen. Dazu wurden die Prädiktorvariablen zwischen den Einzelgruppen mittels nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests verglichen. Es zeigten sich, insbesondere in Gruppe VII, für mehrere Prädiktorvariablen systematische Unterschiede zwischen den Einzelgruppen, so dass nicht von homogenen Gruppen auszugehen ist.

Tabelle 12. Medianwerte der Prädiktorvariablen in den Gruppen II und III. Die Spalten p Gruppe VI/VII zeigen die p-Werte aus nichtparametrischen Mann-Whitney-U-Tests, die angeben, ob die Untergruppen, die zu einer Gruppe zusammengefasst wurden, sich hinsichtlich der jeweiligen Prädiktorvariable signifikant unterscheiden.

	Median GruppeII	Median GruppeIII	p GruppeVI	Median GruppeIV	Median GruppeV	p GruppeVII
Leuko-S [10 ³ /μl]	7.75	10.5	.007	11.2	10.7	.801
Crp-S [mg/dl]	0.3	9.55	.000	8.95	28.8	.003
Glc-S [mg/dl]	94	115	.263	119	124.5	.772
HS-S [mg/dl]	5.05	5.4	.964	8.35	9.4	.033
Il6-Sy [pg/ml]	7067	31600	.034	58050	105757	.285
G-Q	65.2	58.2	.283	69.1	48.85	.014
Glc-Sy [mg/dl]	67	67	.974	83	64	.045
UA-Sy [mg/dl]	5	5	.570	8	9.1	.082
L/G-Q	0.085	0.07	.821	0.05	0.1	.001
Laktat-Sy [mmol/l]	4.8	5.2	.298	3.9	9.45	.000
LDH-Sy [U/l]	554	941.5	.002	765.5	2566	.000
HK-Sy [%]	0.2	0.6	.100	0.4	1	.282

Leuko-Sy [10 ³ /μl]	1.1	19	.000	23.7	64.25	.029
-----------------------------------	-----	----	-------------	------	-------	-------------

9. Diskussion

9.1 Zusammenfassung der Studie

Die vorliegende Studie hatte zum Ziel, die Differentialdiagnostik von bakterieller und gichtbedingter Arthritis anhand von Laborparametern des Gelenkpunkts zu validieren. Zu diesem Zweck wurden Laborwerte und mikrobiologische Erregernachweisergebnisse von 470 klinischen Fällen ausgewertet.

Die Fälle wurden, basierend auf dem mikrobiologischen Erregernachweis im Gelenkpunktat, in sieben Gruppen eingeteilt und für die statistische Analyse in drei größere Gruppen zusammengefasst wurden. Gruppe I umfasste dabei Patienten mit traumatisch bedingter Hämarthrose, Gruppe VI umfasste alle Fälle mit klinischem Infektionsverdacht, auch wenn laborchemisch keine systemischen Infektionszeichen vorlagen, und Gruppe VII umfasste Fälle mit Gicht oder Pseudogicht, mit oder ohne bakteriellen Infektionsnachweis.

Basierend auf 13 ausgewählten Laborparametern wurde die Gruppenzugehörigkeit klassifiziert.

9.2. Zusammenfassung der Methoden

Zunächst wurde für jeden Laborparameter und für jedes Gruppenpaar (I vs. VI, I vs. VII, VI vs. VII) einzeln untersucht, wie gut die Gruppenzugehörigkeit vorhergesagt werden kann (sog. Bivariate Klassifikation). Hierfür wurden, wie auch für die multivariate Klassifikation, Entscheidungsbäume bzw. Schwellenwertschätzer eingesetzt. Diese modellieren die Wahrscheinlichkeit eines binären Ereignisses (zur Gruppe gehörend vs. nicht zur Gruppe gehörend) als Funktion von einem oder mehreren Prädiktoren. Basierend auf dem Entscheidungsbaum-Modell kann die Vorhersagegenauigkeit quantifiziert werden. Die Vorhersagegenauigkeit wurde anhand der Sensitivität, Spezifität, des positiven und negativen Likelihood Ratio, des negativen und positiven Vorhersagewertes, des Youden-Index (optimaler Schwellenwert) sowie der Fläche unter der sog. Receiver-Operating-Characteristic-Kurve (area under the curve, AUC) quantifiziert.

In einem nächsten Schritt wurde die Gruppenzugehörigkeit multivariat, d.h., mit allen ausgewählten Prädiktoren gleichzeitig und über alle drei Gruppen hinweg, klassifiziert. Die Vorhersagegenauigkeit der multivariaten Klassifikation wurde sowohl in-sample (d.h., zum Training des Klassifikators wurden dieselben Daten verwendet wie zur Validierung) als auch out-of-sample (d.h., die Validierung erfolgte an einem zufällig ausgewählten Teil der Daten, der aus dem Trainingsprozess herausgehalten wurde). Out-of-sample-Validierung ist ein wichtiger Schritt, insbesondere bei multivariater Klassifikation und Verwendung nichtlinearer Klassifikatoren wie

Entscheidungsbäumen, um sicherzustellen, dass die Vorhersagegenauigkeit nicht durch sogenanntes Overfitting (Überanpassung) an die Daten künstlich erhöht ist. Die Vorhersagegenauigkeit der multivariaten Klassifikation wurde mit der Sensitivität und Spezifität, dem positiven und negativen prädiktiven Wert, dem F1-Score sowie der sogenannten Balanced Accuracy quantifiziert. Zusätzlich wurden Konfusionsmatrizen dargestellt, in denen die Anzahl der Fälle, aufgeteilt nach ihrer wahren und vorhergesagten Gruppenzugehörigkeit, dargestellt wurden.

Anschließend wurde mit nichtparametrischen Gruppenvergleichstests überprüft, ob die Gruppen II und III bzw. IV und V, die jeweils zu einer größeren Gruppe zusammengefasst wurden, sich in den Konzentrationen der Laborparameter unterschieden.

In einem letzten Schritt wurde für verschiedene Anzahlen von Prädiktoren (1 bis 5) der für die jeweilige Prädiktorenanzahl optimale Entscheidungsbaum berechnet und visualisiert.

9.3. Zusammenfassung der Ergebnisse

Die Homogenität der jeweiligen Subgruppen in den Gruppen VI und VII konnte nur teilweise bestätigt werden, wobei es einzelne Laborparameter gab, für die sich signifikante Unterschiede zwischen den Subgruppen einer oder beider Gruppen zeigten. Dies stellt zwar keinen grundsätzlichen Hinderungsgrund dar, die Subgruppen zusammenzufassen, die Nichthomogenität der Gruppen sollte bei der Interpretation der Ergebnisse jedoch berücksichtigt werden. Zu beachten ist außerdem, dass die Gruppen II und III per Definition über bzw. unter bestimmten Schwellenwerten für die Parameter Leuko-S und CRP-S liegen, so dass Gruppenunterschiede bei diesen Laborparametern zu erwarten sind.

Betrachtet man die Ergebnisse der multivariaten Klassifikation, ist insgesamt eine deutlich überzufällige, aber keineswegs perfekte Vorhersage der Gruppenzugehörigkeit durch die Laborparameter erkennbar. Das trifft auf alle drei Gruppen zu, wobei Gruppe VII etwas besser von den anderen Gruppen abgrenzbar erscheint (höhere Werte bei den Maßen der Vorhersagegenauigkeit).

Betrachtet man die einzelnen Laborparameter und die Ergebnisse der bivariaten Klassifikation, fällt bei Betrachtung der Ausgabetafeln der logistischen Regressionsanalysen zunächst auf, dass zwar die meisten Laborparameter als signifikante Prädiktoren erscheinen, die Kennwerte der Vorhersagegenauigkeit (insbesondere Sensitivität und Spezifität) aber oft heterogen sind, also ein Prädiktor z.B. eine hohe Sensitivität, aber geringe Spezifität aufweist oder umgekehrt. Der Hauptgrund dafür ist in der Klassenimbalance, d.h., der stark unterschiedlichen Gruppengröße, zu sehen. Bei unbalancierten Gruppen ist es grundsätzlich informativer, die ROC-Kurven zu betrachten. Während die Werte für Sensitivität und Spezifität, die in der Ausgabetafel der logistischen Regressionsanalysen angegeben sind, die spezifische Kombination dieser Kennwerte darstellen, bei denen insgesamt die höchste Vorhersagegenauigkeit erreicht wird (also die meisten Patienten der

korrekten Gruppe zugeordnet werden), sind durch Verschieben des Schwellenwerts mit dem selben logistischen Regressionsmodell auch andere Kombinationen von Sensitivität und Spezifität erzielbar. In den ROC-Kurven werden alle möglichen Kombinationen von Sensitivität und Spezifität für ein gegebenes Modell gegeneinander aufgetragen, der Verlauf der ROC-Kurve und insbesondere die AUC geben dann ein Bild von der Vorhersagegenauigkeit, das nicht von Klassenimbalance verzerrt ist.

Bei Betrachtung der ROC-Kurven fallen einige Laborparameter als besonders geeignete (bivariate) Prädiktoren ($AUC > 0.75$) zur Abgrenzung einer der drei Gruppen auf. So kann anhand von Crp-S mit recht hoher Genauigkeit Gruppe I sowohl von Gruppe VI als auch von Gruppe VII abgegrenzt werden, während dieser Parameter wenig zur Abgrenzung von Gruppe VI und Gruppe VII beiträgt. Im Gegenzug ist HS-S ein guter Prädiktor zur Abgrenzung von Gruppe VII gegen die beiden anderen Gruppen, trägt aber wenig zur Abgrenzung von Gruppe I und Gruppe VI bei. Auch UA-Sy ist besonders geeignet zur Abgrenzung der Gruppe VII von den beiden anderen Gruppen, aber kaum zur Abgrenzung der Gruppen I und VI voneinander.

9.4. Einordnung der Ergebnisse

In der Literatur werden verschiedene Prädiktoren beschrieben zur Differentialdiagnostik zwischen bakterieller und abakterieller Arthritis.

In einer retrospektiven Studie [33] wurde der häufig benutzte Leuko-Sy-Schwellenwert von mehr als $50.000/\text{mm}^3$ zur Diagnose einer septischen Arthritis überprüft.

Es wurde empfohlen, bei Patienten mit einer Super-Infektion (Kristallarthropathie und septische Arthritis) den Schwellenwert der Weißblutkörperchen Synovialzellzahl auf über $85.000/\text{mm}^3$ zu erhöhen um genauere und bessere Diagnostik zu erzielen [33].

Nach Margaretten ME et al. [18] sind die besten 2 Parameter zur Diagnostik von septischer Arthritis; die synoviale Leukozytenzahl sowie der Prozentsatz der polymorphkernige Granulozyten. Ein Prozentsatz von mind. 90% deutet für eine septische Arthritis hin und erhöht das Likelihood Ratio (LR 3,4, 95% CI, 2.8-4.2), wobei ein Prozentsatz unter 90% senkt das Likelihood Ratio (LR, 0.34; 95% CI, 0.25-0.47) [18].

Calprotectin in der Synovialflüssigkeit kann auch eine Rolle bei der Diagnostik der septischen Arthritis spielen.

Nach Baillet A et al. [43] war Calprotectin bei Patienten mit septischer Arthritis signifikant erhöht mit 76 % Sensitivität, 94 % Spezifität und einer positiven Likelihood Ratio = 12,2 am Schwellenwert für Calprotectin von 150 mg/l [43].

Nach Koch B et al. [38] stammen die erhöhte IL-1beta- und IL-6-Spiegel in der Synovialflüssigkeit bei akuter Arthritis vor allem von Zellen in der Synovialmembran und nur in geringem Maße von Zellen in der Synovialflüssigkeit selbst [38].

Bei einer anderen Studie [42] zeigten Crp-S, ESR und synoviale polymorphkernige Zellen (neutrophile Granulozyten) eine hohe Sensitivität und wurden daher für das Screening empfohlen [42].

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind insofern überraschend, als einige Laborparameter, die in der Literatur als geeignet zur Gruppenunterscheidung beschrieben wurden, in der vorliegenden Auswertung keinen oder geringen diagnostischen Nutzen zeigten. Insbesondere die synoviale Leukozytenzahl (Leuko-Sy) wird in mehreren Studien als wichtigster Einzelprädiktor zum Erkennen der septischen Arthritis genannt, wenn auch unter Nennung unterschiedlicher Schwellenwerte [18, 22, 33, 41, 44]. In der vorliegenden Auswertung zeigte sich Leuko-Sy als zwar überzufälliger, aber relativ schwacher Prädiktor. Insbesondere die in der Literatur empfohlenen Schwellenwerte von ca. 35000 [22], ca. 50000 [41, 44] und ca. 75000 [33] führten zu geringen Sensitivitätswerten.

Ein ähnlicher Befund ergibt sich für synoviale Lactat- und Glukosewerte, die in der Vorgängerstudie [40] als beste Prädiktoren genannt wurden, in der vorliegenden Auswertung aber eher schwachen oder keinen diagnostischen Nutzen zeigten. Konkret fand die Vorgängerstudie [40], dass infektiöse Arthritis und Gicht-Arthritis (entsprechend Gruppe VI und VII in der vorliegenden Auswertung) durch synoviales Laktat (AUC 0.9), synoviale Glukose (AUC 0.85) und synoviale Harnsäure (AUC 0.84) zuverlässig unterschieden werden können. Die vorliegende Auswertung konnte ein vergleichbar gutes Ergebnis nur für Harnsäure (UA-Sy) erzielen (AUC 0.89), während Glukose (Glc-Sy) und Laktat-Sy schwache Prädiktoren waren (AUC 0.61 und 0.57). Das wird auch reflektiert durch die tatsächlich in den Gruppen gemessenen Mittelwerte der Laborparameter, die für UA-Sy vergleichbar sind (Gruppe VI ca. 5, Gruppe VII ca. 8 mg/dL), während sich das für Glc-Sy weniger deutlich bestätigt (höherer Mittelwert für Gruppe VII in beiden Studien, aber deutlich weniger ausgeprägt in der vorliegenden Studie) und der in der Vorgängerstudie berichtete Unterschied der Laktat-Mittelwerte (deutlich höher in Gruppe VI) in der vorliegenden Auswertung kaum sichtbar ist. Gleiches gilt für LDH-Sy, welches in der Vorgängerstudie einen deutlich höheren Mittelwert in Gruppe VI aufwies. Die Diskrepanz der vorliegenden Ergebnisse zur Vorgängerstudie bleibt eine offene Frage.

Aus klinisch-praktischer Perspektive erweist sich in der vorliegenden Studie wohl die Kombination aus UA-Sy und Crp-S als optimal. Diese kann mit einem einfachen Zwei-Schritt-Entscheidungsbaum die drei Gruppen mit einer Gesamtgenauigkeit von 70.6% unterscheiden.

Bei der Interpretation der Ergebnisse und dem Vergleich mit zuvor publizierten Studien ist zu beachten, dass die Gruppeneinteilung sich ggf. zwischen Studien unterscheiden kann, was die Vergleichbarkeit einschränkt.

9.5. Fazit

Die Abgrenzung der drei Gruppen ist anhand weniger Laborparameter mit zufriedenstellender Genauigkeit möglich. Dennoch ist die Klassifikationsgenauigkeit anhand der Laborparameter nicht perfekt, so dass der berechnete Entscheidungsbaum klinisch wohl eher als Indikator für eine spezifischere mikrobiologische Untersuchung dienen kann und nicht als finales Diagnoseinstrument. Eine unabhängige Validierung der Ergebnisse in anderen Stichproben ist wünschenswert.

Die Ergebnisse der ersten Studie konnten nicht bestätigt werden

Literaturverzeichnis:

- [1] S1-Leitlinie 012/010: Bakterielle Gelenkinfektionen aktueller Stand: 06/2014, Verfügbar unter: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/012-010l_S1_Bakterielle_Gelenkinfektionen_2014-06-abgelaufen_01.pdf
- [2] Margaryan D, Renz N, Gwinner C, Trampuz A. Septische Arthritis des nativen Gelenkes und nach Bandplastik : Diagnostik und Behandlung [Septic arthritis of the native joint and after ligamentoplasty : Diagnosis and treatment]. Orthopäde. 2020 Aug;49(8):660-668. German. doi: 10.1007/s00132-020-03961-1. PMID: 32737513.
- [3] Rasch erkennen und therapieren, Die septische Arthritis bei Erwachsenen PD Dr. med. Parham Sendia, b, Dr. med. Richard Kuehla, PD Dr. med. Daniel Aeberlic, PD Dr. med. Matthias A. Klinik für Infektiologie & Spitalhygiene, Universitätsspital Basel; b Institut für Infektionskrankheiten, Universität Bern; c Universitätsklinik für Rheumatologie, Immunologie und Allergologie, Inselspital Bern; d Universitätsklinik für Orthopädische Chirurgie und Traumatologie, Inselspital Bern, verfügbar unter: <https://www.unispital-basel.ch/fileadmin/unispitalbaselch/Medien/Medienspiegel/smf-02952.pdf>, S.1; 1-4
- [4] Tausche AK, Aringer M. Gicht [Gouty arthritis]. Z Rheumatol. 2016 Nov;75(9):885-898. German. doi: 10.1007/s00393-016-0206-z. PMID: 27730304.
- [5] Langfassung zur S2e-Leitlinie Gichtarthritis (fachärztlich). Evidenzbasierte Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Rheumatologie (DGRh). Autoren: U. Kiltz, R. Alten, M. Fleck, K. Krüger, B. Manger, U. Müller-Ladner, H. Nüsslein, M. Reuss-Borst, A. Schwarting, H. Schulze-Koops, A. Tausche, J. Braun Verfügbar unter https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/060-005l_S2e_Gichtarthritis_2016-08.pdf S. 9
- [6] Janssens HJ, Janssen M, van de Lisdonk EH, van Riel PL, van Weel C. Use of oral prednisolone or naproxen for the treatment of gout arthritis: a double-blind, randomised equivalence trial. Lancet. 2008 May 31;371(9627):1854-60. doi: 10.1016/S0140-6736(08)60799-0. PMID: 18514729.
- [7] Bernhard Weigel, Michael L. Nerlich Praxisbuch Unfallchirurgie. 2. Auflage Springer, vollständig überarbeitete und aktualisierte Auflage.
S. 854-881
- [8] Earwood JS, Walker TR, Sue GJC. Septic Arthritis: Diagnosis and Treatment. Am Fam Physician. 2021 Dec 1;104(6):589-597. PMID: 34913662.
- [9] Stutz G, Kuster MS, Kleinstück F, Gächter A. Arthroscopic management of septic arthritis: stages of infection and results. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2000;8(5):270-4. doi: 10.1007/s001670000129. PMID: 11061294.
- [10] Hainer BL, Matheson E, Wilkes RT. Diagnosis, treatment, and prevention of gout. Am Fam Physician. 2014 Dec 15;90(12):831-6. PMID: 25591183.
- [11] DEGAM Patienteninformation, Gicht. Dr. med. Horst Prautzsch, Dr. med. Bettina Engel. Konzeption und wissenschaftliche Redaktion, SLK-Leitungsteam
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin © DEGAM

Stand 2018. Verfügbar unter: https://www.degam.de/files/Inhalte/Leitlinien-Inhalte/Dokumente/Patienteninformationen/Gicht_2019/Patienteninfo_Gicht_A4_08-02-2019.pdf
Abrufdatum: 11/2022

- [12] Margaryan D, Renz N, Gwinner C, Trampuz A. Septische Arthritis des nativen Gelenkes und nach Bandplastik : Diagnostik und Behandlung [Septic arthritis of the native joint and after ligamentoplasty : Diagnosis and treatment]. *Orthopade*. 2020 Aug;49(8):660-668. German. doi: 10.1007/s00132-020-03961-1. PMID: 32737513.
- [13] Yanmış I, Ozkan H, Koca K, Kılınçoğlu V, Bek D, Tunay S. The relation between the arthroscopic findings and functional outcomes in patients with septic arthritis of the knee joint, treated with arthroscopic debridement and irrigation. *Acta Orthop Traumatol Turc*. 2011;45(2):94-9. doi: 10.3944/AOTT.2011.2258. PMID: 21610307.
- [14]SYNLAB Medizinisches Versorgungszentrum Dachau GmbH
Hochstrasse 27, 85221 Dachau. Verfügbar unter:
<https://www.synlab.de/leistungsverzeichnis/dachau>
Abrufdatum: 11/2022
- [15]Facharzt Wissen Orthopädie Unfallchirurgie, Springer Verlag 2016, Norbert Harrasser, Rüdiger von Eisenhart-Rothe, Peter Biberthaler Hrsg. S.107-108
- [16]Khanna D, Khanna PP, Fitzgerald JD, Singh MK, Bae S, Neogi T, Pillinger MH, Merill J, Lee S, Prakash S, Kaldas M, Gogia M, Perez-Ruiz F, Taylor W, Lioté F, Choi H, Singh JA, Dalbeth N, Kaplan S, Niyyar V, Jones D, Yarows SA, Roessler B, Kerr G, King C, Levy G, Furst DE, Edwards NL, Mandell B, Schumacher HR, Robbins M, Wenger N, Terkeltaub R; American College of Rheumatology. 2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 2: therapy and antiinflammatory prophylaxis of acute gouty arthritis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012 Oct;64(10):1447-61. doi: 10.1002/acr.21773. PMID: 23024029; PMCID: PMC3662546.
- [17]Madruga Dias J, Costa MM, Pereira da Silva JA, Viana de Queiroz M. Septic arthritis: patients with or without isolated infectious agents have similar characteristics. *Infection*. 2014 Apr;42(2):385-91. doi: 10.1007/s15010-013-0567-z. Epub 2013 Dec 7. PMID: 24318567.
- [18]Margaretten ME, Kohlwes J, Moore D, Bent S. Does this adult patient have septic arthritis? *JAMA*. 2007 Apr 4;297(13):1478-88. doi: 10.1001/jama.297.13.1478. PMID: 17405973.
- [19]Lossos IS, Yossepowitch O, Kandel L, Yardeni D, Arber N. Septic arthritis of the glenohumeral joint. A report of 11 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*. 1998 May;77(3):177-87. doi: 10.1097/00005792-199805000-00003. PMID: 9653429.
- [20]Yehia SR, Duncan H. Synovial fluid analysis. *Clin Orthop Relat Res*. 1975;(107):11-24. doi: 10.1097/00003086-197503000-00003. PMID: 48441.
- [21]Carpenter CR, Schuur JD, Everett WW, Pines JM. Evidence-based diagnostics: adult septic arthritis. *Acad Emerg Med*. 2011 Aug;18(8):781-96. doi: 10.1111/j.1553-2712.2011.01121.x. Erratum in: *Acad Emerg Med*. 2011 Sep;18(9):1011. PMID: 21843213; PMCID: PMC3229263.
- [22]Massey PA, Clark MD, Walt JS, Feibel BM, Robichaux-Edwards LR, Barton RS. Optimal Synovial Fluid Leukocyte Count Cutoff for Diagnosing Native Joint Septic Arthritis After Antibiotics: A Receiver

- Operating Characteristic Analysis of Accuracy. *J Am Acad Orthop Surg*. 2021 Dec 1;29(23):e1246-e1253. doi: 10.5435/JAAOS-D-20-01152. PMID: 33720058.
- [23] Ross JJ. Septic Arthritis of Native Joints. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Jun;31(2):203-218. doi: 10.1016/j.idc.2017.01.001. Epub 2017 Mar 30. PMID: 28366221.
- [24] Horowitz DL, Katzap E, Horowitz S, Barilla-LaBarca ML. Approach to septic arthritis. *Am Fam Physician*. 2011 Sep 15;84(6) Table 3. Synovial Fluid Analysis :656. PMID: 21916390.
- [25] Abhishek A, Roddy E, Doherty M. Gout - a guide for the general and acute physicians. *Clin Med (Lond)*. 2017 Feb;17(1):54-59. doi: 10.7861/clinmedicine.17-1-54. PMID: 28148582; PMCID: PMC6297580.
- [26] Senthelal S, Li J, Ardeshirzadeh S, Thomas MA. Arthritis. 2022 Jun 19. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. PMID: 30085534.
- [27] Clebak KT, Morrison A, Croad JR. Gout: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2020 Nov 1;102(9):533-538. PMID: 33118789.
- [28] Colaco C, Dotel R. Coexisting polyarticular septic arthritis, gout and pseudogout. *BMJ Case Rep*. 2018 Oct 28;2018:bcr2018226810. doi: 10.1136/bcr-2018-226810. PMID: 30373898; PMCID: PMC6214374.
- [29] Clebak KT, Morrison A, Croad JR. Gout: Rapid Evidence Review. *Am Fam Physician*. 2020 Nov 1;102(9):533-538. PMID: 33118789.
- [30] Becker JA, Daily JP, Pohlgeers KM. Acute Monoarthritis: Diagnosis in Adults. *Am Fam Physician*. 2016 Nov 15;94(10):810-816. PMID: 27929277.
- [31] Zegzulková K, Forejtová Š. Diferenciální diagnostika monoartritid [Differential diagnosis of monoarthritis]. *Cas Lek Cesk*. 2016 Fall;155(6):299-304. Czech. PMID: 27917633.
- [32] Zell M, Zhang D, FitzGerald J. Diagnostic advances in synovial fluid analysis and radiographic identification for crystalline arthritis. *Curr Opin Rheumatol*. 2019 Mar;31(2):134-143. doi: 10.1097/BOR.0000000000000582. PMID: 30601230; PMCID: PMC6377265.
- [33] Luo TD, Jarvis DL, Yancey HB, Zuskov A, Tipton SC, Langfitt MK, Plate JF. Synovial Cell Count Poorly Predicts Septic Arthritis in the Presence of Crystalline Arthropathy. *J Bone Jt Infect*. 2020 Apr 22;5(3):118-124. doi: 10.7150/jbji.44815. PMID: 32566449; PMCID: PMC7295646.
- [34] Burns CM, Wortmann RL. Latest evidence on gout management: what the clinician needs to know. *Ther Adv Chronic Dis*. 2012 Nov;3(6):271-86. doi: 10.1177/2040622312462056. PMID: 23342241; PMCID: PMC3539261.
- [35] Schlee S, Bollheimer LC, Bertsch T, Sieber CC, Härle P. Crystal arthritides - gout and calcium pyrophosphate arthritis : Part 2: clinical features, diagnosis and differential diagnostics. *Z Gerontol Geriatr*. 2018 Jul;51(5):579-584. English. doi: 10.1007/s00391-017-1198-2. Epub 2017 Feb 23. PMID: 28233118.

- [36]Prior-Español Á, García-Mira Y, Mínguez S, Martínez-Morillo M, Gifre L, Mateo L. Coexistence of septic and crystal-induced arthritis: A diagnostic challenge. A report of 25 cases. *Reumatol Clin (Engl Ed)*. 2019 Nov-Dec;15(6):e81-e85. English, Spanish. doi: 10.1016/j.reuma.2017.12.015. Epub 2018 Feb 15. PMID: 29398463.
- [37]Zhang W, Doherty M, Bardin T, et al. EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: management. Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). *Ann Rheum Dis*. 2006;65(10):1312-1324.
- [38]Koch B, Lemmermeier P, Gause A, v Wilmowsky H, Heisel J, Pfreundschuh M. Demonstration of interleukin-1beta and interleukin-6 in cells of synovial fluids by flow cytometry. *Eur J Med Res*. 1996 Feb 22;1(5):244-8. PMID: 9374445.
- [39]Septische Arthritis: Charakteristika und Outcome-AnalyseEine retrospektive Studie 2009-2014,Charité - Universitätsmedizin Berlin ,Michael Thomas Günther (<https://d-nb.info/1202045022/34>)
- [40]Lenski M, Scherer MA. Analysis of synovial inflammatory markers to differ infectious from gouty arthritis. *Clin Biochem*. 2014 Jan;47(1-2):49-55. doi: 10.1016/j.clinbiochem.2013.10.019. Epub 2013 Oct 29. PMID: 24177196.
- [41] Turner EHG, Lang MDH, Spiker AM. A narrative review of the last decade's literature on the diagnostic accuracy of septic arthritis of the native joint. *J Exp Orthop*. 2021 Jan 9;8(1):3. doi: 10.1186/s40634-020-00315-w. PMID: 33423115; PMCID: PMC7797010.
- [42] Walinga AB, Stornebrink T, Langerhuizen DWG, Struijs PAA, Kerkhoffs GMMJ, Janssen SJ. What are the best diagnostic tests for diagnosing bacterial arthritis of a native joint? : a systematic review of 27 studies. *Bone Joint J*. 2021 Dec;103-B(12):1745-1753. doi: 10.1302/0301-620X.103B12.BJJ-2021-0114.R1. PMID: 34847715.
- [43] Baillet A, Trocmé C, Romand X, Nguyen CMV, Courtier A, Toussaint B, Gaudin P, Epaulard O. Calprotectin discriminates septic arthritis from pseudogout and rheumatoid arthritis. *Rheumatology (Oxford)*. 2019 Sep 1;58(9):1644-1648. doi: 10.1093/rheumatology/kez098. PMID: 30919904.
- [44] Baran S, Price C, Hak DJ. Diagnosing joint infections: synovial fluid differential is more sensitive than white blood cell count. *Eur J Orthop Surg Traumatol*. 2014 Dec;24(8):1469-74. doi: 10.1007/s00590-013-1331-x. PMID: 24121795.
- [45] Simel DL, Easter J, Tomlinson G. Likelihood ratios, sensitivity, and specificity values can be back-calculated when the odds ratios are known. *J Clin Epidemiol*. 2013 Apr;66(4):458-60. doi: 10.1016/j.jclinepi.2012.07.014. Epub 2012 Sep 27. PMID: 23021858.
- [46] Murphy RF, Plumblee L, Barfield WB, Murphy JS, Fuerstenau N, Spence DD, Kelly DM, Dow MA, Mooney JF 3rd. Septic Arthritis of the Hip-Risk Factors Associated With Secondary Surgery. *J Am Acad Orthop Surg*. 2019 May 1;27(9):321-326. doi: 10.5435/JAAOS-D-18-00058. PMID: 30520802

- [47] Stutz G, Gächter A. Diagnostik und stadiengerechte Therapie von Gelenkinfekten [Diagnosis and stage-related therapy of joint infections]. Unfallchirurg. 2001 Aug;104(8):682-6. German. doi: 10.1007/s001130170068. PMID: 11569148.
- [48] Jerosch J. Akuter Gelenkinfekt. Diagnostik und Therapie [Acute joint infection--diagnosis and treatment]. Orthopade. 2004 Nov;33(11):1309-18; quiz 1319-20. German. doi: 10.1007/s00132-004-0728-y. PMID: 15480540.
- [49] Diefenbeck M, Abitzsch D, Hofmann GO. Die Gelenkinfektion. Bekanntes und neue Trends [Joint infections. Known facts and new trends]. Unfallchirurg. 2012 Jun;115(6):489-95. German. doi: 10.1007/s00113-012-2188-x. PMID: 22674484.
- [50] Riel KA, Primbs J, Bernett P. Arthroskopische Überlaufspül drainage bei akuter postoperativer Kniegelenkinfektion--Langzeitergebnisse [Arthroscopic distension irrigation in acute postoperative infection of the knee joint--long-term follow-up]. Chirurg. 1994 Nov;65(11):1023-7. German. PMID: 7821061.
- [51] Simank HG, Wadi B, Bernd L. Gelenkempyeme [Joint empyema]. Orthopade. 2004 Mar;33(3):327-31. German. doi: 10.1007/s00132-003-0602-3. PMID: 15007556.
- [52] Margaryan D, Renz N, Gwinner C, Trampuz A. Septische Arthritis des nativen Gelenkes und nach Bandplastik : Diagnostik und Behandlung [Septic arthritis of the native joint and after ligamentoplasty : Diagnosis and treatment]. Orthopade. 2020 Aug;49(8):660-668. German. doi: 10.1007/s00132-020-03961-1. PMID: 32737513.



LUDWIG-
MAXIMILIANS-
UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Dekanat Medizinische Fakultät
Promotionsbüro



Eidesstattliche Versicherung

Salama, Khaled

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Validierungsstudie zur Differentialdiagnostik von bakterieller Arthritis
und Gicht-Arthritis aus Einzelparametern im Gelenkspunktat**

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Neusäß, 07/08/2023

Ort, Datum

Khaled Salama

Unterschrift Doktorandin/Doktorand