

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Florian Ringel

Die pyogene Spondylodiszitis:
Internationale Behandlungskonzepte im Vergleich und
Analyse des Stellenwerts der frühen chirurgischen Therapie

Kumulative Habilitationsschrift
zur Erlangung der Venia Legendi der hohen medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität München
für das Fachgebiet der Neurochirurgie

vorgelegt von
Dr. med. Andreas Stephan Kramer

2026

Fachmentorat:

Prof. Dr. med. Florian Ringel

Prof. Dr. med. Christian Schichor

Prof. Dr. med. Thomas Liebig

Inhaltsverzeichnis

Aus der Neurochirurgischen Klinik und Poliklinik.....	1
Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität München	1
1 Abkürzungsverzeichnis	4
2 Einleitende Zusammenfassung.....	5
3 Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund.....	9
3.1 Historische Aspekte	9
3.2 Definition und Pathogenese.....	10
3.3 Infektionswege	11
3.4 Klinische Präsentation und Diagnostik	12
3.5 Risikofaktoren.....	13
4 Eigene Arbeiten	16
4.1 Epidemiologie und aktuelle Herausforderungen	16
4.2 Unterschiedliche Strategien zur Behandlung der pyogenen Spondylodisitis im internationalen Vergleich.....	19
4.3 Vergleich konservativer und operativer Behandlungskonzepte der pyogenen Spondylodisitis.....	23
4.4 Behandlungsstrategie bei septischem Verlauf der pyogenen Spondylodisitis.....	26
4.5 Progression von spinalen Deformitäten bei pyogener Spondylodisitis und konservativer Therapie.....	29
4.6 Konsensusprojekt der European Association of Neurosurgical Societies (EANS)	33
5 Schlussbetrachtung und Ausblick.....	38
6 Literaturverzeichnis	40
7 Publikationsverzeichnis	44
8 Danksagung	48

1 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CRP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
DAG	Directed Acyclic Graph
EANS	European Association of Neurosurgical Societies
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
IDSA	Infectious Diseases Society of America
IQV	Index of Qualitative Variation
IV	Intravenös
LASSO	Least Absolute Shrinkage and Selection Operator
MALDI-TOF MS	Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight Mass Spectrometry
MRC	Medical Research Council (Skala zur Kraftmessung)
MRT	Magnetresonanztomographie
NGS	Next-Generation Sequencing
OR	Odds Ratio
OSRI	Oswestry Spinal Risk Index
PCA	Principal Component Analysis
PMCID	PubMed Central Identifier
PSM	Propensity Score Matching
SIRS	Systemic Inflammatory Response Syndrome
SITE Score	Spinal Infection Treatment Evaluation Score

2 Einleitende Zusammenfassung

Die pyogene Spondylodiszitis ist eine schwerwiegende infektiöse Erkrankung der Wirbelsäule mit steigender Inzidenz sowie erheblicher Morbidität und Mortalität. Aufgrund ihrer Komplexität und der potenziellen Beteiligung multipler Organsysteme bedarf sie interdisziplinärer Behandlungskonzepte mit konsequentem Monitoring des Therapieerfolgs. Angesichts des Facettenreichtums der Erkrankung bleibt die optimale Therapie Gegenstand wissenschaftlicher Kontroversen. Dies spiegelt sich folglich in der klinischen Praxis mit erheblichen internationalen Unterschieden in Diagnostik und Therapie, insbesondere hinsichtlich der Wahl zwischen konservativen und operativen Behandlungsstrategien.

Trotz einer zunehmenden Zahl wissenschaftlicher Publikationen bleiben zentrale Fragen in der Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis bislang unbeantwortet. So war die tatsächliche Inzidenz der Erkrankung lange unzureichend dokumentiert, wodurch die klinische Relevanz der Erkrankung unterschätzt wurde. Weiterhin fehlt es an verlässlichen Kriterien zur Indikationsstellung für eine operative Therapie, insbesondere in Abgrenzung zu konservativen Strategien bei leichten und intermediären Verlaufsformen. Auch das optimale Timing chirurgischer Eingriffe, etwa bei schweren septischen Verläufen, ist nicht abschließend geklärt. Der Einfluss der Therapiestrategie auf die Progression spinaler Deformitäten im Krankheitsverlauf wurde bislang nur unzureichend untersucht. Darüber hinaus existieren keine standardisierten Definitionen von Instabilität oder klare Empfehlungen zur Dauer der Antibiotikatherapie in komplexen Fällen. Die klinische Entscheidungsfindung stützt sich daher häufig auf Erfahrungswerte, wodurch eine hohe Variabilität im therapeutischen Vorgehen resultiert. Diese Unsicherheiten machen deutlich, dass es belastbarer Daten bedarf, um eine evidenzbasierte, standardisierte und gleichzeitig individualisierte Versorgung dieser komplexen Erkrankung zu ermöglichen.

Die vorliegende kumulative Habilitationsschrift leistet einen substanziellen Beitrag zur Beantwortung dieser offenen Fragen. Sie befasst sich mit der Inzidenz, Diagnostik, Therapie und Prognose der pyogenen Spondylodiszitis und trägt wesentlich zur wissenschaftlichen Aufarbeitung sowie zur klinischen Optimierung der Behandlungsstrategie dieser Erkrankung bei.

In einer epidemiologischen Analyse von Gesundheitsdaten des Statistischen Bundesamts konnte eine kontinuierliche Zunahme der Inzidenz der pyogenen Spondylodiszitis in Deutschland nachgewiesen werden. Zwischen 2005 und 2021 verdoppelte sich die Zahl der stationär behandelten Fälle auf 11,0 pro 100.000 Einwohner, wobei insbesondere ältere Patientengruppen betroffen waren. Durch standardisierte Altersadjustierung konnte gezeigt werden, dass dieser Anstieg nicht allein durch demografische Veränderungen erklärbar ist. Vielmehr handelt es sich um einen tatsächlichen Anstieg der Erkrankungshäufigkeit, der die zunehmende klinische und gesundheitspolitische Bedeutung der Spondylodiszitis unterstreicht. Die Analyse basiert auf bevölkerungsrepräsentativen Routinedaten und stellt damit eine der bislang umfassendsten epidemiologischen Untersuchungen zur Entwicklung dieser Erkrankung in Europa dar.

Ein weiterer zentraler Aspekt dieser Arbeit ist die Untersuchung internationaler Behandlungsvariationen. Eine standardisierte Umfrage unter 194 Mitgliedern der Spine Section der European Association of Neurosurgical Societies (EANS) offenbarte erhebliche Unterschiede in der klinischen Entscheidungsfindung bei der Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis. Der berechnete Index of Qualitative Variation (IQV) für verschiedene operative Entscheidungen lag zwischen 0,88 und 0,99, was eine ausgeprägte Variabilität zwischen den teilnehmenden Ländern widerspiegelt. Die Ergebnisse belegen nicht nur die Heterogenität der chirurgischen Indikationsstellung, sondern auch grundlegende Unterschiede in der Einschätzung von Risikofaktoren, diagnostischen Standardverfahren und Behandlungszielen. Diese Daten liefern erstmals eine systematische Darstellung der europaweiten Behandlungsunterschiede und unterstreichen die Notwendigkeit gemeinsamer Leitlinien und einheitlicher Bewertungskriterien, um eine vergleichbare Versorgungsqualität sicherzustellen.

In einem nächsten Projekt wurde die Wirksamkeit operativer und konservativer Behandlungsstrategien bei pyogener Spondylodiszitis verglichen. In einer multizentrischen Propensity-Score-Matched-Analyse von 392 Patientinnen und Patienten konnte gezeigt werden, dass die Mortalitätsrate in der konservativ behandelten Gruppe signifikant höher lag als in der chirurgisch therapierten Gruppe (24,2 % vs. 4,2 %, $p < 0,001$). Die operative Therapie war darüber hinaus mit einer signifikant kürzeren Krankenhausverweildauer assoziiert. Durch das Angleichen beider Gruppen anhand klinisch relevanter Einflussfaktoren wie Alter,

Komorbiditäten und Infektausdehnung gelang eine kontrollierte Vergleichbarkeit der beiden Gruppen, was die Aussagekraft der Ergebnisse stärkt. Diese Arbeit liefert somit wichtige Hinweise auf einen möglichen Überlebensvorteil durch frühzeitiges chirurgisches Eingreifen und legt die Grundlage für eine differenziertere Indikationsstellung im klinischen Alltag.

In einer weiteren Arbeit wurde die Frage untersucht, welchen Einfluss die konservative Therapie auf das segmentale Profil der Wirbelsäule hat und zu welchem Grad eine relevante Progredienz einer spinalen Deformität auftritt. Zur differenzierten Beurteilung der strukturellen Veränderungen wurde hierfür ein eigens entwickeltes Klassifikationssystem mit vier Schweregraden der segmentalen Deformität etabliert, das eine standardisierte Bewertung der Progredienz im Verlauf ermöglicht. Die Analyse zeigte, dass 66 % der Patientinnen und Patienten im Verlauf eine neu aufgetretene oder eine Zunahme der bereits initial bestehenden kyphotischen Fehlstellung oder Translation der betroffenen Wirbelsäulensegmente aufwiesen, wobei 29 % eine schwere Deformitätsprogression entwickelten. Als unabhängige Risikofaktoren für diese gravierende strukturelle Verschlechterung identifizierte die Studie eine Wirbelkörperzerstörung von über 50 % (OR = 13,7; $p < 0,01$) sowie das Vorliegen eines epiduralen Abszesses (OR = 13,5; $p < 0,05$). Die Arbeit stellt einen der ersten systematischen Ansätze dar, die die strukturellen Folgen der konservativen Therapie der pyogenen Spondylodiszitis quantifiziert und unterstreicht die Relevanz initialer bildmorphologischer Parameter für die Therapieentscheidung.

Die 2SICK-Studie (Severe Spinal Infection Retrospective Multicenter Cohort Benchmarking of Surgery Versus Conservative Therapy) fokussierte sich auf Fälle, in denen die pyogene Spondylodiszitis zu einem kritischen oder septischen Krankheitsbild führte. In dieser internationalen multizentrischen Analyse von 192 Patientinnen und Patienten war eine verzögerte chirurgische Intervention (>3 Tage nach Diagnose) mit einer signifikant niedrigeren 30-Tage-Mortalität (4,05 %) assoziiert, verglichen mit einer frühen Operation (27,85 %) und der konservativen Therapie (27,78 %) ($p < 0,001$). Die Ergebnisse legen nahe, dass eine initiale intensivstationäre Stabilisierung das perioperative Risiko bei septischer Spondylodiszitis reduziert und in Kombination mit der verzögerten Operationsstrategie zu signifikant besseren Überlebensraten führt. Durch die internationale Ausrichtung der Studie und die klar definierte Kohorte kritisch kranker Patientinnen und Patienten konnte das bis dato größte Kollektiv dieser besonders schwer betroffenen Subgruppe mit pyogener Spondylodiszitis analysiert werden.

Die Arbeit unterstreicht die Notwendigkeit individuell angepasster Therapieentscheidungen auf Basis des klinischen Zustandes bei Diagnose und bildet eine wichtige Grundlage für zukünftige prospektive Studien zur Optimierung des Operationszeitpunkts in diesem vulnerablen Patientenkollektiv.

Im letzten Projekt dieser kumulativen Habilitationsschrift wurde im Rahmen eines strukturierten Delphi-Konsensusverfahrens der Spine Section der EANS ein systematischer Ansatz gewählt, um die bestehende Evidenz zur Diagnostik und Therapie der pyogenen Spondylodiszitis zu synthetisieren und in praxisrelevante Empfehlungen zu überführen. In einem mehrstufigen Prozess wurden 62 Statements durch ein Gremium internationaler Expertinnen und Experten aufgestellt und bewertet. Von diesen erreichten 38 eine klare Konsensmehrheit. Die Leitlinie umfasst unter anderem Empfehlungen zur Bildgebung – einschließlich der Magnetresonanztomographie (MRT) als diagnostischer Goldstandard – zur mikrobiologischen und histologischen Diagnostik sowie zur Definition operativer Indikationen auf Basis klarer Instabilitätskriterien. Auch die empfohlene Dauer der Antibiotikatherapie in komplizierten Verläufen wurde durch einen Konsens auf 12 Wochen festgelegt. Die Arbeit stellt den ersten internationalen europäischen Konsensus dar, der die heterogene klinische Praxis durch einheitliche, evidenzbasierte Standards strukturiert. Damit bildet sie eine wichtige Brücke zwischen klinischer Erfahrung und wissenschaftlicher Datenlage und liefert ein praxisnahes Instrument für standardisierte Versorgungsstrategien der Erkrankung.

Zusammenfassend liefert diese Habilitationsschrift entscheidende wissenschaftliche Erkenntnisse zur Epidemiologie, der therapeutischen Entscheidungsfindung und zur Verbesserung der klinischen Versorgung von Patientinnen und Patienten mit pyogener Spondylodiszitis. Die gewonnenen Daten tragen zur Etablierung praxisnaher Handlungsempfehlungen bei und verdeutlichen die Notwendigkeit weiterführender Forschung, um individualisierte Behandlungsstrategien weiter zu präzisieren und eine standardisierte, qualitätsgesicherte Therapie zu gewährleisten.

Im folgenden Kapitel wird zunächst der klinische und wissenschaftliche Hintergrund spinaler Infektionen dargestellt, bevor dann die wissenschaftlichen Originalarbeiten in aufeinander aufbauender Weise präsentiert und im Kontext des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes diskutiert werden.

3 Klinischer und wissenschaftlicher Hintergrund

3.1 Historische Aspekte

Die pyogene Spondylodiszitis ist eine zunehmend häufiger diagnostizierte schwerwiegende infektiöse Erkrankung der Wirbelsäule, die primär die Grund- und Deckplatten der Wirbelkörper sowie die angrenzenden Bandscheiben betrifft. Sie entsteht meist durch eine hämatogene Streuung von Erregern, kann jedoch in seltenen Fällen auch sekundär nach operativen Eingriffen auftreten. Trotz signifikanter Fortschritte in der Diagnostik und Therapie geht die Erkrankung mit hohen Morbiditäts- und Mortalitätsraten einher (Kokabu et al., 2017, Yagdiran et al., 2021, Kehrner et al., 2015).

Erste Beschreibungen spinaler Infektionen finden sich bereits in der antiken medizinischen Literatur, wobei insbesondere die tuberkulöse Spondylitis – bekannt als *Malum Pottii* – historisch gut dokumentiert ist. Bereits im 18. Jahrhundert beschrieb Percivall Pott die charakteristische Kyphose infolge einer destruktiven Tuberkulose der Wirbelsäule (Sternbach, 1996). Während die tuberkulöse Form lange Zeit im Vordergrund stand, wurde die pyogene Spondylodiszitis erst im 20. Jahrhundert als eigenständige Entität intensiver untersucht. Mit der Einführung moderner bildgebender Verfahren und mikrobiologischer Diagnostik verbesserte sich die Detektion der Erkrankung, doch blieben die therapeutischen Herausforderungen bestehen (Cheung and Luk, 2012).

Die seit Jahrzehnten kontroverse Interpretation der optimalen Behandlungsstrategie und die wahrnehmbare Zunahme der Fallzahlen hat zu einer intensivierten wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit der Erkrankung geführt. In jüngeren Studien wurden monozentrische Outcomeanalysen präsentiert, Scoring-Systeme zur besseren Klassifikation der Krankheitspräsentation untersucht und der Fallzahlenanstieg objektiviert (Conan et al., 2021, Hadjipavlou et al., 2000, Krogsgaard et al., 1998, Lener et al., 2022, Pluemer et al., 2023, Rutges et al., 2016, Scheyerer et al., 2021, Schomig et al., 2022, Heuer et al., 2022, Appalanaidu et al., 2019). Der monozentrische Ansatz vieler Arbeiten mit Fokus auf die Analyse eigener Behandlungsstrategien engt jedoch deren Aussagekraft und Generalisierbarkeit ein und verdeutlicht die Notwendigkeit internationaler Vergleichsanalysen unterschiedlicher therapeutischer Konzepte.

3.2 Definition und Pathogenese

Die Spondylodiszitis wird in eine spezifische und eine unspezifische Form untergliedert, wobei sich diese Varianten hinsichtlich ihrer Ätiologie und der verursachenden Erreger unterscheiden:

Die unspezifische Form ist die häufigste Variante und wird vorwiegend durch pyogene Erreger wie *Staphylococcus aureus*, Streptokokken und gramnegative Bakterien verursacht. Diese Variante tritt meist aufgrund einer hämatogenen Streuung von Bakterien aus einem entfernten Infektionsherd (häufig Harnwegsinfektionen, Hautinfektionen) auf. In seltenen Fällen kann auch eine direkte Inokulation, beispielsweise durch chirurgische Eingriffe, zu einer unspezifischen Spondylodiszitis führen, wobei dann von einer sekundären pyogenen Spondylodiszitis gesprochen wird. Die unspezifische Form ist in ihrer Symptomatik und klinischen Präsentation variabler und erfordert eine differenzierte Diagnostik, da der Nachweis eines bestimmten Erregers oft erschwert ist (Malawski and Lukawski, 1991).

Die spezifische Spondylodiszitis hingegen wird durch Erreger wie *Mycobacterium tuberculosis* (Pott'sche Erkrankung), Brucellen oder Pilze verursacht. Diese Erreger führen zu einer typischen granulomatösen Entzündungsreaktion, die sich klinisch und radiologisch von der unspezifischen Form unterscheidet. Die spezifische Spondylodiszitis ist vor allem in Regionen mit hoher Tuberkuloseprävalenz von Bedeutung und zeichnet sich durch eine langsame Progression und eine Neigung zu chronischen Verläufen mit ausgeprägten Destruktionen und Weichteilabszessen aus.

Beide Formen der Spondylodiszitis führen unbehandelt zu einer progredienten Zerstörung der betroffenen Wirbelsäulenstrukturen und können zu schweren Komplikationen wie einer spinalen Instabilität, Deformität und neurologischen Defiziten führen, die die Lebensqualität der Erkrankten signifikant beeinflussen (Kokabu et al., 2017, Yagdiran et al., 2021). Die frühzeitige Identifikation des Erregers ist daher essenziell, da sowohl die spezifische als auch die unspezifische Form eine lang andauernde antimikrobielle Therapie erfordern, deren Erfolg bei Vorliegen des Erregertyps und seiner antibiogrammgerechten Testung am größten ist (Jung et al., 2004).

3.3 Infektionswege

Die pyogene Spondylodiszitis weist eine komplexe und multifaktorielle Pathogenese auf. Häufig erfolgt die Infektion über die hämatogene Streuung von Bakterien aus einem entfernten Primärfokus, wie Harnwegs- oder Hautinfektionen. Ein weiterer wesentlicher Infektionsweg ist die venöse Verbreitung über den Plexus venosus vertebralis nach Batson, ein valvenloses venöses Geflecht, das die Wirbelsäule mit den Beckenorganen und dem Abdomen verbindet. Diese anatomische Besonderheit ermöglicht eine retrograde Verbreitung von Erregern in die Wirbelsäule, insbesondere bei erhöhtem intraabdominellen Druck, was die Spondylodiszitis bei Patienten mit gastrointestinalen oder urogenitalen Infektionen begünstigt (Ratcliffe, 1985, Skaf et al., 2010a).

In selteneren Fällen erfolgt die Infektion eines Wirbelsäulensegmentes per continuitatem. Infektionen der abdominellen oder Beckenorgane, wie beispielsweise intraabdominelle Abszesse, Fistelbildungen oder entzündliche Prozesse nach interventionellen Prozeduren wie einem Aortenaneurysmastenting können durch direkte Ausbreitung der Erreger zur Besiedelung eines Wirbelsäulensegments führen. Diese Infektionsausbreitung tritt über direkte anatomische Lagebeziehungen oder durch den retroperitonealen Raum auf und zeigt häufig einen besonders schweren und komplikationsträchtigen Verlauf mit hohem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko (Dreimann et al., 2022).

Eine sekundäre Form der pyogenen Spondylodiszitis tritt durch eine direkte mikrobielle Kontamination auf, was selten nach chirurgischen Eingriffen, Infiltrationsbehandlungen an der Wirbelsäule oder bei penetrierenden Verletzungen vorkommt (Fang et al., 2005). Durch die Standardisierung operativer Abläufe und die Entwicklung minimal-invasiver Techniken konnte das chirurgische Infektionsrisiko und das Auftreten dieser Form der Spondylodiszitis insgesamt gesenkt werden (O'Toole et al., 2009).

In der Frühphase der Erkrankung ist die Entzündung meist auf die Endplatten der Wirbelkörper sowie die angrenzenden Bandscheiben beschränkt. Diese Inflammation führt zu einer verminderten Perfusion und einer Knochenresorption, was die Entwicklung einer Osteomyelitis begünstigt. Im weiteren Verlauf kann sich die Entzündung auf die Wirbelkörper sowie das paraspinale Gewebe ausbreiten, wodurch es zu einer ausgedehnten ossären Destruktion, Deformitäten und einer spinalen Instabilität kommt. Greift die Infektion auf den epiduralen

spinalen Raum über, entsteht ein Empyem und es können eine Myelon- oder Nervenwurzelkompression und eine Durchwanderungsmeningitis resultieren. Unbehandelt drohen schwerwiegende neurologische Defizite bis hin zur Paraplegie sowie lebensbedrohliche systemische Komplikationen (Cheung and Luk, 2012).

3.4 Klinische Präsentation und Diagnostik

Die klinische Präsentation der pyogenen Spondylodiszitis variiert stark und reicht von unspezifischen Rückenschmerzen als häufigstes Symptom bis hin zu ausgeprägten neurologischen Ausfällen. Weiterhin treten regelhaft Fieber und Gewichtsverlust auf. Aufgrund der unspezifischen Symptomatik wird die Erkrankung oft erst spät diagnostiziert, was folglich die therapeutischen Möglichkeiten einschränkt. Die Diagnosestellung erfolgt in der Regel durch eine Kombination aus klinischer Untersuchung, bildgebenden Verfahren und mikrobiologischen Analysen (Berbari et al., 2015, Herren et al., 2017, Skaf et al., 2010a).

Die MRT hat sich dabei als Goldstandard in der bildgebenden Diagnostik etabliert. Sie ermöglicht eine hochauflösende Darstellung der betroffenen Wirbelsäulensegmente und liefert detaillierte Informationen zur Lokalisation und Ausbreitung der Infektion. Neben der präzisen Abgrenzung des Entzündungsherdens bietet die MRT zudem die Möglichkeit, den Zustand der benachbarten Weichteilstrukturen wie paravertebrale Muskeln, den epiduralen Raum und eventuelle Abszessformationen zu beurteilen (Arbelaez et al., 2014, Ledermann et al., 2003, Dunbar et al., 2010). Weiterhin wird eine Computertomographie (CT) zur Beurteilung des Ausmaßes knöcherner Destruktionen empfohlen (Arbelaez et al., 2014, Heyde et al., 2023). Art und Ausmaß einer möglichen spinalen Instabilität werden idealerweise mithilfe einer Röntgendiagnostik im Stehen beurteilt, was aufgrund immobilisierender Schmerzen der Erkrankten in der klinischen Realität jedoch häufig nicht durchführbar ist. Ergänzend kann die FDG-PET/CT, insbesondere in diagnostisch unklaren Fällen oder zur Verlaufsbeurteilung bei konservativer Therapie, hilfreich sein. Sie weist eine hohe Sensitivität und Spezifität auf und ermöglicht auch bei negativen MRT- oder Laborbefunden den Nachweis persistierender Infektionsaktivität (Altini et al., 2020).

Weitere Schlüsselfunktionen kommen der mikrobiologischen und histopathologischen Diagnostik zu, da nur bei gesicherter Diagnose und Identifikation des Erregers eine

Resistenzbestimmung und damit die gezielte antiinfektive Therapie möglich sind. Blutkulturen sollten stets als erster diagnostischer Schritt durchgeführt werden, da sie bei bis zu 60 % der Patienten einen Erregernachweis ermöglichen. Bei ausbleibendem mikrobiologischen Befund wird eine Probenentnahme aus dem infizierten Gewebe empfohlen. Diese kann bildgesteuert (CT- oder MRT-gestützte Biopsie) oder im Rahmen einer operativen Sanierung erfolgen (Gouliouris et al., 2010). Die offene Biopsie bietet den Vorteil einer Entnahme größerer Proben aus nekrotischem oder granulierendem Gewebe unter direkter Sicht und zeigt in vielen Studien höhere Erregernachweisraten. Neben klassischen Kulturverfahren hat die histopathologische Untersuchung einen großen Stellenwert, insbesondere zur Abgrenzung spezifischer Infektionsformen oder nichtinfektiöser Differenzialdiagnosen wie inflammatorischer oder neoplastischer Prozesse (Iwata et al., 2019). Neue diagnostische Verfahren wie die massenspektrometrische Analyse mittels Matrix-Assisted Laser Desorption/Ionization – Time of Flight Mass Spectrometry (MALDI-TOF MS) oder die Next-Generation-Sequenzierung (NGS) bieten vielversprechende Ansätze zur Identifikation schwer kultivierbarer oder atypischer Erreger (Clark et al., 2013, Cheng et al., 2023). Derzeit befinden sich diese Verfahren jedoch noch in der Evaluierung und sind bislang nicht Bestandteil der Routinediagnostik – sie zeigen jedoch Potenzial für die zukünftige klinische Anwendung.

3.5 Risikofaktoren

Risikofaktoren für die Entwicklung einer pyogenen Spondylodiszitis umfassen sowohl systemische als auch lokale Faktoren, die typischerweise mit einem geschwächten Immunsystem einhergehen, wobei die genaue Kausalität im klinischen Alltag aufgrund der häufig multifaktoriellen Genese nicht immer sicher identifiziert werden kann (Gasbarrini et al., 2005, Geisler Crone et al., 2021).

Diabetes mellitus ist als eine in westlichen Industrienationen hochprävalente systemische Erkrankung besonders relevant, bei der die Anfälligkeit für Haut – und Weichgewebsschäden sowie eine generell verminderte Immunantwort auf Infektionen das Risiko für eine hämatogene bakterielle Keimverschleppung in Wirbelsäulensegmente erhöhen (Berbudi et al., 2020, Polk et al., 2021, Khan et al., 2020).

Bei chronischer Niereninsuffizienz kommt es durch Retention ausscheidungspflichtiger Moleküle wie Indoxylsulfat, p-Kresylsulfat und Harnstoff zur urämischen Toxizität und damit zu einer Beeinträchtigung der Leukozytenfunktion. In der Folge wird die Phagozytose und Chemotaxis von Leukozyten gestört, wodurch die körpereigene Abwehr gegen pathogene Mikroorganismen geschwächt wird (Vanholder et al., 2003, Webster et al., 2017).

Mangelernährung stellt einen weiteren relevanten Risikofaktor dar, der mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen und einer verschlechterten Immunantwort assoziiert ist. Insbesondere eine Hypoalbuminämie als Marker für ein chronisches Ernährungsdefizit wurde mit einer erhöhten Mortalität und einem erhöhten Risiko für stationäre Wiederaufnahmen bei Patienten mit Spondylodiszitis in Verbindung gebracht (Gerstmeyer et al., 2025).

Besonders für die spezifischen Formen der pilzbedingten Spondylodiszitis sind Patientinnen und Patienten anfällig, die infolge von Autoimmunerkrankungen oder onkologischen Therapien eine stark reduzierte Immunabwehr aufweisen (Jorge et al., 2012, Joshi, 2012, Kelesidis and Tsiodras, 2012, Skaf et al., 2010b).

Ein fortgeschrittenes Lebensalter stellt ebenfalls einen relevanten Risikofaktor dar. Neben degenerativen Veränderungen der Wirbelsäule, wie Osteoporose und Spondylarthrose, die die strukturelle Integrität der Wirbelkörper schwächen und Infektionen begünstigen, gehen altersbedingte physiologische Veränderungen mit einer erhöhten Anfälligkeit für Infektionen einher. Die Immunoseneszenz, ein schrittweiser Funktionsverlust des Immunsystems mit steigendem Lebensalter, führt zu einer reduzierten T-Zell-Proliferation, einer beeinträchtigten humoralen Immunantwort sowie einer abgeschwächten systemischen Entzündungsreaktion. Dies erschwert die frühzeitige Erkennung der Erkrankung, da typische Infektionszeichen wie Fieber oder stark erhöhte Entzündungsparameter bei älteren Patienten oft weniger ausgeprägt sind. Zudem ist das höhere Lebensalter häufig mit Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie, chronischer Herzinsuffizienz und vaskulären Erkrankungen assoziiert, die das Risiko einer hämatogenen Keimstreuung zusätzlich erhöhen (Herren et al., 2023, Santoro et al., 2021).

Ein zusätzlicher Risikofaktor ist der intravenöse Drogenkonsum, der eine kontinuierliche Keimbelastung durch unsterile Injektionsbedingungen mit sich bringt (Nagar et al., 2015, Koppel et al., 1988). Auch hospitalisierte Patienten mit zentralvenösen Kathetern oder Langzeitdrainagen sind aufgrund der kontinuierlichen Infektionsgefahr besonders gefährdet. Vorangegangene systemische Infektionen, wie eine bakterielle Sepsis oder Endokarditis,

können das Risiko einer sekundären hämatogenen Streuung und somit einer Spondylodiszitis ebenso deutlich erhöhen (Skaf et al., 2010b).

Ein umfassendes Verständnis dieser Risikofaktoren ist essenziell, um einerseits präventive Maßnahmen durchzuführen und um andererseits eine präzise Diagnostik der ursächlichen Grunderkrankung mit daraus resultierender effektiver Therapie zu ermöglichen.

4 Eigene Arbeiten

4.1 Epidemiologie und aktuelle Herausforderungen

Projekt 1: Kramer, Andreas et al. "Epidemiological trends of pyogenic spondylodiscitis in Germany: an EANS Spine Section Study." *Scientific Reports* vol. 13,1 20225. 18 Nov. 2023, doi:10.1038/s41598-023-47341-z

Hintergrund und Methodik

Im ersten Projekt dieser Habilitationsschrift wird die epidemiologische Entwicklung der pyogenen Spondylodiszitis in Deutschland untersucht, die bislang nur unzureichend beschrieben war. Die Studie zielte darauf ab, aktuelle Trends in der Inzidenz, Mortalität und Therapie der Erkrankung zu analysieren. Hierzu wurden Patientendaten aus stationären Krankenhausaufenthalten des Statistischen Bundesamtes für den Zeitraum von 2005 bis 2021 ausgewertet. Die Identifikation relevanter Fälle erfolgte anhand der spezifischen ICD-10-Codes. Die Erfassung operativer Eingriffe erfolgte anhand der entsprechenden OPS-Codes. Dies ermöglichte eine detaillierte Analyse der allgemeinen und altersgruppenabhängigen Inzidenzentwicklung.

Ergebnisse

Die Analyse ergab einen markanten Anstieg der hospitalisierten Fälle pyogener Spondylodiszitis, mit einer Verdopplung der Inzidenz auf 11,0 Fälle pro 100.000 Einwohner im Jahr 2021. Der höchste Wert wurde 2019 mit 12,2 Fällen pro 100.000 Einwohner erreicht. Besonders hohe Inzidenzraten fanden sich in geriatrischen Patientengruppen – bei den 70–79-Jährigen lag sie 2021 bei 36,5 und bei den 80–89-Jährigen bei 49,7 pro 100.000 Einwohner (Abb. 1).

Entscheidend ist, dass dieser Anstieg nicht allein auf den demografischen Wandel zurückzuführen ist. Die Analyse der altersadjustierten Inzidenzrate belegte, dass deren Zunahme in nahezu allen Altersgruppen über die demografisch erwarteten Werte hinausging – besonders ausgeprägt in den Altersgruppen über 70 Jahren, aber auch in mittleren Alterskohorten. Diese Ergebnisse weisen auf einen echten epidemiologischen Trend mit zunehmender Krankheitslast in Deutschland hin.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abb. 1 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Kramer A, Thavarajasingam SG, Neuhoff J, Ponniah HS, Ramsay DSC, Demetriades AK, Davies BM, Shiban E, Ringel F. Epidemiological trends of pyogenic spondylodiscitis in Germany: an EANS Spine Section Study. Sci Rep. 2023 Nov 18;13(1):20225. doi: 10.1038/s41598-023-47341-z. PMID: 37980371; PMCID: PMC10657388.

Abb. 1: Flächendiagramm zur Darstellung der Anzahl der Diagnosen einer pyogenen Spondylodiszitis (ICD-10-Codes: M46.2, M46.3, M46.4) in Deutschland im Zeitraum von 2005 bis 2021. Die farblich differenzierten Flächen repräsentieren verschiedene Altersgruppen und verdeutlichen deren jeweilige Anteile an der Gesamtinzidenz. Die y-Achse zeigt die Zahl der Diagnosen pro 100.000 Einwohner, die x-Achse die betrachteten Kalenderjahre.

Auch die Zahl der im Krankenhaus Verstorbenen nahm im Untersuchungszeitraum zu. Zwischen 2005 und 2021 stieg die Zahl der gemeldeten jährlichen Todesfälle im Zusammenhang mit pyogener Spondylodiszitis von 153 auf 684 an. Besonders betroffen waren die älteren Patientengruppen, in denen die absolute Zahl der Todesfälle am stärksten zunahm.

Die Studie stellt damit eine der bislang umfassendsten Analysen zur altersbereinigten Entwicklung der pyogenen Spondylodiszitis in Deutschland dar. Die Kombination von ICD- und OPS-Codes erlaubte eine differenzierte Betrachtung der nationalen Versorgungspraxis, einschließlich des dokumentierten Anstiegs operativer Stabilisierungseingriffe um 153,6 % im Beobachtungszeitraum. Die Häufigkeit von Wirbelkörperersatzverfahren nahm ebenfalls um 30,7 % zu, was einen Trend zu komplexen Behandlungsstrategien widerspiegelt.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die Ergebnisse dieser Studie belegen einen signifikanten Anstieg der Inzidenz der pyogenen Spondylodiszitis in Deutschland innerhalb der letzten anderthalb Jahrzehnte. Dieser Trend zeigt

sich nicht nur in absoluten Zahlen, sondern auch in altersadjustierten Raten, die in nahezu allen Altersgruppen über dem demografisch erklärbaren Maß ansteigen. Besonders auffällig ist der Zuwachs bei älteren Patientinnen und Patienten, was unter anderem mit der steigenden Komorbiditätslast in dieser Population in Zusammenhang steht. Eine vergleichbare Entwicklung wurde für die Bevölkerung Englands beschrieben, wo die Inzidenz von 5,9 auf 11,6 pro 100.000 Einwohner anstieg (Thavarajasingam et al., 2023a).

Neben dem demografischen Wandel dürften auch verbesserte diagnostische Verfahren – insbesondere die zunehmende Verfügbarkeit der Magnetresonanztomographie – zur höheren Erkennungsrate beigetragen haben. Darüber hinaus wird diskutiert, dass die Zunahme interventioneller Eingriffe, die hämatogene Streuung im Rahmen von Fremdmaterialimplantationen sowie eine wachsende Zahl immunsupprimierter Patientinnen und Patienten infolge onkologischer oder rheumatologischer Erkrankungen die Erkrankungshäufigkeit weiter begünstigen (Harpaz et al., 2016). Die ebenfalls gestiegenen Mortalitätszahlen im Beobachtungszeitraum erfordern trotz medizinischer Fortschritte eine verstärkte klinische Aufmerksamkeit für Hochrisikopopulationen.

Auffällig ist zudem der markante Anstieg operativ stabilisierender Maßnahmen, der auf eine zunehmende Etablierung chirurgischer Therapieoptionen hinweist. Die häufigere Anwendung komplexer rekonstruktiver Verfahren wie der Wirbelkörperersatzoperationen deutet auf einen therapeutischen Wandel hin (Neuhoff et al., 2023). Inwieweit spezifische Subgruppen von einer chirurgischen Therapie besonders profitieren, sollte Gegenstand zukünftiger vergleichender Outcome-Analysen von konservativ und operativ behandelten Kohorten sein.

Die hier gewonnenen epidemiologischen Erkenntnisse bilden die Grundlage für die in den folgenden Kapiteln dargestellten Arbeiten zur differenzierten Bewertung therapeutischer Strategien bei pyogener Spondylodiszitis.

4.2 Unterschiedliche Strategien zur Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis im internationalen Vergleich

Projekt 2: Kramer, Andreas et al. "Variation of practice in the treatment of pyogenic spondylodiscitis: a European Association of Neurosurgical Societies Spine Section study." *Journal of neurosurgery. Spine* vol. 41,2 263-272. 17 May. 2024, doi:10.3171/2024.2.SPINE231202

Hintergrund und Ziel der Untersuchung

Die Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis ist nicht standardisiert und zeigt erhebliche internationale Unterschiede. Im vorliegenden Projekt wurden die unterschiedlichen Behandlungsstrategien zur Therapie der Erkrankung in einem internationalen Kontext analysiert. Ziel war es, länderspezifische Unterschiede in der Bevorzugung konservativer oder operativer Behandlungsansätze zu erfassen und die zugrunde liegenden Entscheidungsprozesse im therapeutischen Vorgehen systematisch zu analysieren.

Methodik

Die Befragung umfasste drei zentrale Abschnitte: die beruflichen Hintergründe und Erfahrungen der Teilnehmer, allgemeine Aspekte des Managements der Spondylodiszitis sowie sieben spezifische Fallvignetten (Abb. 2). Diese Fallvignetten, die klinische, labortechnische und bildgebende Daten beinhalteten, deckten eine Vielzahl pyogener Spondylodiszitis-Fälle ab und waren darauf ausgelegt, die Entscheidungsprozesse der Teilnehmer in unterschiedlichen klinischen Szenarien zu beleuchten. Die Vignetten enthielten präzise formulierte Fragen zu Behandlungsoptionen, der Dauer der Antibiotikatherapie und Überwachungsstrategien. Einige bildgebende Befunde wurden bewusst mehrfach in unterschiedlichen Kontexten verwendet, um zu evaluieren, wie klinische Kontexte das therapeutische Vorgehen beeinflussen.

Für die Erhebung und Analyse der Daten wurde der Index of Qualitative Variation (IQV) verwendet, um die Variabilität der Antworten zu quantifizieren. Ein IQV-Wert von 1 deutet auf maximale Variabilität hin, während ein Wert von 0 auf eine vollständige Übereinstimmung hinweist. Ein IQV-Wert von über 0,7 gilt als Hinweis auf eine hohe Antwortvariabilität. Die Umfrage wurde online über Google Forms im Zeitraum von Juni bis September 2022 durchgeführt und anonym ausgewertet.

Ergebnisse

Die Umfrage verdeutlichte erhebliche Unterschiede in den therapeutischen Ansätzen zur Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis im internationalen Vergleich. Während in einigen Regionen Europas konservative Therapieansätze bevorzugt wurden, setzten andere Länder verstärkt auf operative Verfahren. Diese Unterschiede betrafen sowohl die grundsätzliche Operationsindikation als auch die Auswahl spezifischer chirurgischer und konservativer Strategien.

In Ländern mit einem konservativen Behandlungsschwerpunkt stand häufig eine verlängerte Antibiotikatherapie und eine engmaschige klinische Überwachung im Vordergrund. Demgegenüber wurde in Ländern mit einem operativen Ansatz auf eine frühzeitige Stabilisierung und ein Debridement der betroffenen Wirbelsäulenregion Wert gelegt, um die Infektionskontrolle zu verbessern und eine strukturelle Stabilität wiederherzustellen.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abb. 2 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Kramer A, Thavarajasingam SG, Neuhoff J, Davies BM, Demetriades AK, Shiban E, Ringel F. Variation of practice in the treatment of pyogenic spondylodiscitis: a European Association of Neurosurgical Societies Spine Section study. *J Neurosurg Spine*. 2024 May 17;41(2):263-272. doi: 10.3171/2024.2.SPINE231202. PMID: 38759237.

Abb. 2: Balkendiagramm zur Darstellung des IQV für jede fallspezifische Fragestellung. Die horizontalen Balken zeigen den IQV-Wert der jeweiligen Frage, sortiert nach Höhe. Je höher der IQV-Wert, desto ausgeprägter war die Heterogenität der Antworten.

Die Ergebnisse der IQV-Analyse bestätigten die Vielfalt der Behandlungsstrategien: Die Gesamt-IQV-Werte lagen zwischen 0,88 und 0,99, was eine hohe Variabilität und geringe Einigkeit unter

den Befragten widerspiegelt. National hingegen fiel die Variabilität etwas geringer aus, mit Werten wie 0,73 für Deutschland und 0,6 für Belgien.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abb. 3 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Kramer A, Thavarajasingam SG, Neuheff J, Davies BM, Demetriades AK, Shiban E, Ringel F. Variation of practice in the treatment of pyogenic spondylodiscitis: a European Association of Neurosurgical Societies Spine Section study. J Neurosurg Spine. 2024 May 17;41(2):263-272. doi: 10.3171/2024.2.SPINE231202. PMID: 38759237.

Abb. 3: Balkendiagramm mit den durchschnittlichen IQV-Werten pro Land, absteigend sortiert. NA = Nordamerika.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die Untersuchung der länderspezifischen Unterschiede in der Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis zeigt eine bemerkenswerte Spannweite therapeutischer Ansätze und verdeutlicht das Fehlen einer einheitlichen globalen Praxis. Die Werte des Index of Qualitative Variation (IQV) über 0,7 unterstreichen die hohe Variabilität der Antworten und weisen auf das Fehlen eines internationalen Konsens bezüglich der optimalen Therapie hin. Ähnliche Beobachtungen wurden auch in anderen Studien gemacht, die auf ein uneinheitliches diagnostisches und therapeutisches Vorgehen in verschiedenen Gesundheitssystemen hinweisen (Hadjipavlou et al., 2000, Rutges et al., 2016).

Bemerkenswert ist, dass die Variabilität innerhalb einzelner Länder geringer ausfiel als im Gesamtkollektiv der Befragten. Dies spricht für den Einfluss nationaler Leitlinien, Versorgungsstrukturen und Ausbildungssysteme auf die Behandlungspraxis. Gleichzeitig zeigt

der hohe Gesamt-IQV, dass trotz solcher nationalen Kohärenz ein international einheitlicher Therapieansatz bislang fehlt.

Die Auswertung der Fallvignetten unterstreicht, dass die therapeutische Entscheidung stark von spezifischen klinischen Parametern abhängig ist. So wurde bei Vorliegen schwerer neurologischer Defizite oder ausgedehnter Destruktionen häufiger eine operative Strategie gewählt. Diese Beobachtungen decken sich der 2015 publizierten IDSA Leitlinie, die eine Operation generell bei neurologischer Verschlechterung, progredienter Instabilität oder Therapieversagen empfiehlt (Berbari et al., 2015).

Gleichzeitig wurde in bestimmten Fällen auch bei ausgeprägten Zerstörungen ein konservatives Vorgehen gewählt – was auf unterschiedliche Bewertungskriterien, Erfahrungswerte und möglicherweise auch Versorgungsrealitäten hinweist. Die individuelle Erfahrung, lokale Ressourcenverfügbarkeit und kulturelle Unterschiede in der medizinischen Entscheidungsfindung dürften hier maßgeblich sein.

Diese Ergebnisse unterstreichen die Notwendigkeit einer verstärkten internationalen Zusammenarbeit sowie einer standardisierten Datenerhebung, um den Erfolg unterschiedlicher Behandlungsstrategien in vergleichbaren klinischen Situationen zu bewerten. Ziel sollte es sein, über robuste prospektive Studien und Registerdaten verlässliche Erkenntnisse zu gewinnen, die als Grundlage für international konsentierten Handlungsempfehlungen dienen können. Die im vorliegenden Projekt gezeigte erhebliche Variabilität der therapeutischen Entscheidungsfindung macht deutlich, wie groß der Bedarf an solchen standardisierten und evidenzbasierten Leitlinien ist, um eine qualitätsgesicherte und vergleichbare Versorgung von Patientinnen und Patienten mit pyogener Spondylodiszitis weltweit zu gewährleisten.

4.3 Vergleich konservativer und operativer Behandlungskonzepte der pyogenen Spondylodiszitis

Projekt 3: Neuhoff, Jonathan/ Kramer, Andreas et al. "Comparing Conservative and Early Surgical Treatments for Pyogenic Spondylodiskitis: An International Propensity Score-Matched Retrospective Outcome Analysis." *Neurosurgery*, vol. 96,5 1008–1022. 17 Oct. 2024, doi:10.1227/neu.0000000000003223

Einleitung

Die pyogene Spondylodiszitis stellt aufgrund hoher Mortalitätsraten und uneinheitlicher Behandlungsstrategien weiterhin eine bedeutende klinische Herausforderung dar. Während in einigen Ländern, wie im Vereinigten Königreich, die konservative Therapie favorisiert wird, zeichnet sich in Deutschland eine Tendenz zur frühen operativen Therapie ab. Eine systematische Übersichtsanalyse unserer Arbeitsgruppe ergab, dass eine frühe chirurgische Behandlung im Vergleich zur konservativen Therapie mit einer signifikant reduzierten Mortalität (39 %) und Rezidivrate (40 %) sowie einer kürzeren Krankenhausaufenthaltsdauer assoziiert war (Thavarajasingam et al., 2023b). Auf Grundlage dieser Erkenntnisse und zur Validierung der Ergebnisse anhand robuster Originaldaten wurde in der folgenden Studie die Effektivität der unterschiedlichen Ansätze verglichen.

Methodik

Diese retrospektive Analyse umfasste 392 Patientinnen und Patienten mit gesicherter Diagnose einer pyogenen Spondylodiszitis, die im Zeitraum 2017 bis 2022 in Deutschland und dem Vereinigten Königreich behandelt wurden. Es erfolgte eine Gruppierung nach Therapieansatz in konservativ und operativ behandelte Fälle. Um potenzielle Verzerrungen zwischen den Gruppen zu minimieren, wurde ein Propensity-Score-Matching (PSM) durchgeführt, unter Berücksichtigung von Faktoren wie Alter, CRP-Wert, dem Vorhandensein eines epiduralen Abszesses, neurologischer Defizite und septischer Zustände. Zur Strukturierung der Daten erfolgte eine Principal Component Analysis (PCA), während ein Directed Acyclic Graph (DAG) der Identifikation kausaler Zusammenhänge zwischen Variablen diente. Primärer Endpunkt der Studie war die Mortalitätsrate. Sekundäre Endpunkte umfassten die Krankenhausaufenthaltsdauer, das Infektionsrezidiv und den neurologischen Status bei Entlassung.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abb. 4 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Neuhoff J, Kramer A, Thavarajasingam SG, Sutherland RK, McCaughan H, Joerger AK, Wostrack M, Lyell B, Berkulian O, Ponniah HS, Ramsay DSC, Meyer B, Kandziora F, Shibani E, Davies B, Demetriades AK, Ringel F. Comparing Conservative and Early Surgical Treatments for Pyogenic Spondylodiskitis: An International Propensity Score-Matched Retrospective Outcome Analysis. *Neurosurgery*. 2024 Oct 17;96(5):1008–22. doi: 10.1227/neu.0000000000003223. Epub ahead of print. PMID: 39471086; PMCID: PMC11970889.

Abb. 4: Flowchart zu Datenquellen, Einschluss- und Ausschlusskriterien sowie statistischem Workflow mit Propensity-Score-Matching

Ergebnisse

Vor der PSM Analyse zeigte die konservativ behandelte Gruppe eine signifikant höhere Mortalität (24,2%) im Vergleich zur operativ behandelten Gruppe (6,7%) ($P < 0,001$). Die mittlere Verweildauer im Krankenhaus war bei operativ behandelten Patientinnen und Patienten ebenfalls signifikant kürzer (29,2 Tage gegenüber 45,6 Tage; $P < 0,01$). Nach PSM umfassten die Vergleichsgruppen jeweils 95 Patientinnen und Patienten. Weiterhin fand sich in der konservativen Gruppe eine signifikant höhere Mortalitätsrate (24,2 % vs. 4,2 %; $P < 0,001$).

Bezüglich der sekundären Endpunkte zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Infektionsrezidive oder des neurologischen Status bei Entlassung zwischen den Gruppen.

Diskussion und Schlussfolgerung

Die vorliegende Studie vergleicht erstmals in einem multizentrischen, internationalen Setting die konservative und operative Therapie der primären pyogenen Spondylodiszitis anhand klinischer Routinedaten aus dem Vereinigten Königreich und Deutschland. Die Untersuchung

erfolgt vor dem Hintergrund einer weltweit steigenden Inzidenz spinaler Infektionen, die durch demografische Veränderungen und zunehmende Komorbiditätsraten in westlichen Industrienationen bedingt ist (Conan et al., 2021, Kramer et al., 2023, Thavarajasingam et al., 2023a).

Zentraler Befund der Studie ist eine signifikant erhöhte Mortalität in der konservativ behandelten Kohorte, die sowohl in der unadjustierten als auch in der propensity-score-gematchten Analyse sowie in der multivariaten Regressionsanalyse konsistent nachgewiesen werden konnte (jeweils $p < .001$). Dieser Zusammenhang deutet darauf hin, dass der Verzicht auf eine operative Sanierung in bestimmten Patientengruppen mit einem ungünstigeren Verlauf einhergehen kann. Als mögliche Erklärungsansätze werden der septische Progress mit nachfolgender Organinsuffizienz sowie eine unzureichende Kontrolle der Infektlast bei konservativer Therapie diskutiert. Die operative Sanierung ermöglicht dagegen eine direkte Entfernung des infizierten Gewebes und könnte so zur rascheren Sepsis-Kontrolle beitragen, ohne dabei nach bisherigen Daten das Risiko für Implantatversagen zu erhöhen (Lener et al., 2020, Rutges et al., 2016, Neuhoff et al., 2023, Shiban et al., 2014).

In Bezug auf die Infektrezidivrate zeigte sich kein signifikanter Vorteil der operativen Therapie. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines strukturierten, interdisziplinären Nachsorgekonzepts, unabhängig vom gewählten Therapiepfad. Die tendenziell kürzere Verweildauer der operativ behandelten Patientinnen und Patienten lässt sich möglicherweise durch eine schnellere Mobilisation infolge der operativen Stabilisierung erklären und steht im Einklang mit bestehenden Studien, die diesem Aspekt einen positiven Einfluss auf das Behandlungsergebnis zuschreiben (Pola et al., 2017, Zarghooni et al., 2012).

Zusammenfassend zeigen die Daten, dass chirurgische Interventionen – sofern sie frühzeitig und gezielt erfolgen – mit einem signifikant niedrigeren Mortalitätsrisiko assoziiert sind. Gleichwohl muss betont werden, dass Überlebensraten nicht alleiniger Entscheidungsfaktor für oder gegen eine Operation sind. Auch funktionelle Aspekte wie Schmerz, Mobilität, Pflegeabhängigkeit und Lebensqualität spielen eine zentrale Rolle im partizipativen Entscheidungsprozess zwischen ärztlichem Team und Patientin bzw. Patient. Künftige Studien sollten daher differenzierte Subgruppenanalysen vornehmen, um evidenzbasierte Therapiepfade für unterschiedliche klinische Präsentationen zu definieren und zur Entwicklung international konsentierter Behandlungsalgorithmen beizutragen.

4.4 Behandlungsstrategie bei septischem Verlauf der pyogenen Spondylodiszitis

Projekt 4: Kramer, Andreas et al. "Management of severe pyogenic spinal infections: the 2SICK study by the EANS spine section." *The spine journal : official journal of the North American Spine Society* vol. 25,5 (2025): 876-885. doi:10.1016/j.spinee.2024.12.018

Einleitung

Ein schwerer septischer Verlauf der pyogenen Spondylodiszitis stellt insbesondere bei vorerkrankten Patientinnen und Patienten eine lebensbedrohliche Situation dar und ist nach wie vor eine erhebliche Herausforderung für die klinische Versorgung. Der optimale Zeitpunkt für eine operative Therapie sowie ihr potenzieller Nutzen für diese Patientengruppe bleiben umstritten. Die 2SICK-Studie untersucht retrospektiv die Effektivität verschiedener Therapieansätze, einschließlich früher und verzögerter Operationen im Vergleich zur konservativen Behandlung, mit einem besonderen Fokus auf die 30-Tage-Mortalität.

Methodik

Diese internationale, multizentrische retrospektive Kohortenstudie wurde in 24 Zentren, hauptsächlich in Europa, durchgeführt. Eingeschlossen wurden 192 kritisch kranke Patientinnen und Patienten mit pyogener Spondylodiszitis, definiert durch einen Anstieg des CRP >200 mg/l oder das Vorliegen von zwei der vier SIRS-Kriterien bei Aufnahme. Die Patienten wurden in drei Gruppen unterteilt:

1. Frühe Operation (innerhalb von drei Tagen),
2. Verzögerte Operation (nach drei Tagen),
3. Konservative Therapie.

Zur Minimierung potenzieller Unterschiede in den Ausgangsmerkmalen der Gruppen wurden ein Propensity-Score-Matching sowie multivariate Regressionsanalysen durchgeführt (Abb. 4). Primärer Endpunkt war die 30-Tage-Mortalität. Sekundäre Endpunkte umfassten die Verweildauer auf der Intensivstation, die Gesamtdauer des Krankenhausaufenthalts und die Rezidivrate.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abb. 5 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Kramer A, Thavarajasingam SG, Neuhoﬀ J, Lange F, Ponniah HS, Lener S, Thomé C, Stengel FC, Fischer G, Hostettler IC, Stienen MN, Jemna M, Gousias K, Nedeljkovic A, Grujicic D, Nedeljkovic Z, Poluga J, Schär RT, Urbanski W, Sousa C, Casimiro CDO, Harmer H, Ladisich B, Matt M, Simon M, Pai D, Doenitz C, Mongardi L, Lofrese G, Buchta M, Grassner L, Trávníček P, Hosszú T, Wissels M, Bamps S, Hamouda W, Panico F, Garbossa D, Barbato M, Barbarisi M, Pantel T, Gempt J, Kasula TS, Desai S, Vitowanu JM, Rovčanin B, Omerhodzic I, Demetriades AK, Davies B, Shiban E, Ringel F. Management of severe pyogenic spinal infections: the 2SICK study by the EANS spine section. Spine J. 2025 May;25(5):876-885. doi: 10.1016/j.spinee.2024.12.018. Epub 2024 Dec 12. PMID: 39672206.

Abb. 5: Balancierung der Kovariablen nach Propensity-Score-Matching: Die Darstellung zeigt, inwieweit das Matching zu einem Ausgleich der Kovariablen zwischen den Gruppen geführt hat. Standardisierte Unterschiede vor (rote Punkte) und nach dem Matching (blaue Punkte) werden gegenübergestellt und verdeutlichen die Effektivität des Verfahrens zur Reduktion von Verzerrungen.

Ergebnisse

Die verzögerte Operationsstrategie ab dem dritten Tag nach stationärer Aufnahme war mit einer signifikant niedrigeren 30-Tages-Mortalität assoziiert (4,05 %) im Vergleich zur frühen Operationsstrategie (27,85 %) und zur konservativen Therapie (27,78 %) ($p < 0,001$).

Zudem war die Intensiv- und Krankenhausverweildauer in der verzögerten Operationsgruppe signifikant kürzer (Intensivstation: 4,52 Tage, Krankenhaus: 42,76 Tage) als in den Vergleichsgruppen ($p < 0,001$). Das optimale Operationszeitfenster wurde zwischen Tag 10 und 14 nach Aufnahme identifiziert ($p = 0,02$, Abb. 5).

Ein Multiorganversagen sowie eine zervikale Lokalisation waren mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko assoziiert, während das Vorliegen eines epiduralen Abszesses mit reduzierter Mortalität assoziiert war ($p < 0,05$).

Diskussion Schlussfolgerung

Die 2SICK-Studie unterstreicht die Bedeutung des optimalen chirurgischen Timings bei einem schweren Verlauf einer pyogenen Spondylodiszitis. Die signifikante Mortalitätsreduktion bei verzögerter Operation deutet darauf hin, dass eine initiale Stabilisierung des Allgemeinzustands

das operative Risiko senkt und zu besseren klinischen Ergebnissen führt. Zudem war die verzögerte Chirurgie mit einer kürzeren Verweildauer auf der Intensivstation und im Krankenhaus assoziiert.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abb. 6 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Kramer A, Thavarajasingam SG, Neuhoff J, Lange F, Ponniah HS, Lener S, Thomé C, Stengel FC, Fischer G, Hostettler IC, Stienen MN, Jemna M, Gousias K, Nedeljkovic A, Grujicic D, Nedeljkovic Z, Poluga J, Schär RT, Urbanski W, Sousa C, Casimiro CDO, Harmer H, Ladisich B, Matt M, Simon M, Pai D, Doenitz C, Mongardi L, Lofrese G, Buchta M, Grassner L, Trávníček P, Hosszú T, Wissels M, Bamps S, Hamouda W, Panico F, Garbossa D, Barbato M, Barbarisi M, Pantel T, Gempt J, Kasula TS, Desai S, Vitowanu JM, Rovčanić B, Omerhodžić I, Demetriades AK, Davies B, Shiban E, Ringel F. Management of severe pyogenic spinal infections: the 2SICK study by the EANS spine section. *Spine J.* 2025 May;25(5):876-885. doi: 10.1016/j.spinee.2024.12.018. Epub 2024 Dec 12. PMID: 39672206.

Abb. 6: Analyse des Operationszeitpunkts und der Patientensterblichkeit: Die roten Punkte stellen die individuellen Verläufe der operierten Patientinnen und Patienten dar – die oberen Punkte kennzeichnen Todesfälle, die unteren Punkte Überlebende. Die blaue Trendlinie zeigt das modellierte Mortalitätsrisiko in Abhängigkeit vom Zeitpunkt der operativen Versorgung nach Aufnahme. Der stärkste Rückgang des Risikos ist innerhalb der ersten zehn Tage zu beobachten; danach verbleibt das Risiko auf einem niedrigen Plateau. Ein Operationszeitpunkt zwischen dem 10. und 14. Tag ist mit einem anhaltend niedrigen Mortalitätsrisiko assoziiert, was auf ein optimales Zeitfenster für chirurgische Interventionen hinweist.

Diese Erkenntnisse erweitern die bestehende Literatur, die bislang vor allem Vergleiche zwischen konservativen und operativen Strategien bei weniger kritisch Kranken thematisiert hat. Frühere Arbeiten betonten die Notwendigkeit subgruppenspezifischer Analysen und bemängeln das Fehlen direkter Vergleiche zwischen den Therapieansätzen (Rutges et al., 2016).

Ein Vergleich früher versus später chirurgischer Eingriffe bei lumbaler Spondylodiszitis zeigte etwa eine Verkürzung der Krankenhausverweildauer nach früher Operation, bezog sich aber nicht auf kritisch Kranke und ist daher nur eingeschränkt übertragbar (Hohenberger et al., 2022). Die 2SICK-Studie schließt diese Lücke, indem sie sich explizit auf eine kritisch kranke Subgruppe fokussiert und dabei die Vorteile einer verzögerten Operation aufzeigt.

Weitere Untersuchungen zu frühen, limitierten chirurgischen Eingriffen bei kritisch Kranken legen zwar nahe, dass diese eine rasche Infektkontrolle und günstige Langzeitergebnisse ermöglichen können, sind jedoch durch kleine Fallzahlen limitiert (Al-Afif et al., 2023). Im Gegensatz dazu empfiehlt unsere Studie eine weniger aggressive Strategie mit Operation nach Stabilisierung, bei gleichzeitig deutlicher Reduktion der Mortalität. Auch frühere Arbeiten, die operative Eingriffe nach Versagen der konservativen Therapie untersuchten, bestätigen die Relevanz chirurgischer Maßnahmen, lassen aber aufgrund ihres monozentrischen Designs keine generalisierbaren Aussagen zu (Hempelmann et al., 2010).

In unserer Kohorte bestätigte sich die Relevanz systemischer Faktoren wie Multiorganversagen und Sepsis, die bereits in anderen Arbeiten als Prädiktoren einer erhöhten Mortalität bei Spondylodiszitis beschrieben wurden (Lener et al., 2020, Lener et al., 2022).

Insgesamt unterstreichen die vorliegenden Daten die Notwendigkeit strukturierter Behandlungsstrategien für kritisch kranke Patientinnen und Patienten mit spinaler Infektion.

4.5 Progression von spinalen Deformitäten bei pyogener Spondylodiszitis und konservativer Therapie

Projekt 5: Kramer, Andreas et al. "Evaluation of spinal deformity and its progression in pyogenic spondylodiscitis: A retrospective MRI study of 59 cases." *Brain & spine* vol. 5 104204. 4 Feb. 2025, doi:10.1016/j.bas.2025.104204

Einleitung

Bei der Wahl des konservativen Therapiepfades bleibt bislang unklar wie sich dieser langfristig auf das Risiko einer progressiven Deformität und die damit verbundenen funktionellen Einschränkungen auswirkt. Eine progrediente Deformität gilt als anerkannte Indikation für eine chirurgische Stabilisierung mit Profilkorrektur. Systematische Daten zur Häufigkeit und zu Risikofaktoren dieser Komplikation unter konservativer Therapie sind jedoch nicht publiziert.

Diese Studie untersuchte daher Inzidenz, Risikofaktoren und strukturelle Ausprägung der Deformitätsprogression anhand von MRT-Daten bei konservativ behandelten Patientinnen und Patienten mit pyogener Spondylodiszitis.

Methodik

Eingeschlossen wurden 59 Patientinnen und Patienten aus zwei tertiären Zentren, die MRT-Aufnahmen sowohl zur Diagnosestellung als auch im Verlauf aufwiesen. Die durchschnittliche Nachbeobachtungszeit betrug 10,75 Monate. Zur Objektivierung des Krankheitsverlaufs auf Grundlage von MRT-Daten und zur Identifikation von Risikofaktoren für eine fortschreitende Deformität wurde eine neue Klassifikation entwickelt (Abb. 6), die vier Schweregrade differenziert.

- Typ 1: Progredientes Knochenödem und Endplattenerosion
- Typ 2: Progredienter Kollaps des Bandscheibenfachs
- Typ 3: Progrediente Zerstörung des Wirbelkörpers oder leichte Translation
- Typ 4: Schwere segmentale Kyphosierung oder schwere Translation

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abb. 7 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Kramer A, Neuhoff J, Thavarajasingam SG, Sutherland R, McCaughan H, Davies B, Shiban E, Ringel F, Demetriades AK. Evaluation of spinal deformity and its progression in pyogenic spondylodiscitis: A retrospective MRI study of 59 cases. *Brain Spine*. 2025 Feb 4;5:104204. doi: 10.1016/j.bas.2025.104204. PMID: 40007800; PMCID: PMC11850779.

Abb. 7: Progressionstypen bei konservativ behandelter pyogener Spondylodiszitis. Die Abbildung zeigt die Klassifikation der im MRT beobachteten progredienten Deformität. Typ 1 umfasst frühe Veränderungen wie ein Knochenmarködem und die Erosion der Deckplatten. Typ 2 ist durch einen zusätzlichen Kollaps der Bandscheibe gekennzeichnet. Typ 3 zeigt eine fortschreitende Destruktion der Wirbelkörper sowie eine leicht- bis mäßiggradige Translationen (Meyerding Grad 1 und 2). Typ 4 beschreibt die schwerste Ausprägung mit deutlicher kyphotischer

Deformierung (>20°) des betroffenen Segments oder einer schweren Translation (Meyerding Grad 3 und 4). Die Pfeile kennzeichnen die zeitliche Entwicklung zwischen Ausgangs- und Verlaufs-MRT anhand beispielhafter sagittaler Aufnahmen.

Ergebnisse

Von den 59 konservativ behandelten Patientinnen und Patienten zeigten 66 % eine strukturelle Progression der spinalen Deformität im Verlaufs-MRT. Dabei kam es mit 29 % am häufigsten zur schwersten Form der Typ 4 – Progression. Ähnlich häufig zeigte sich eine Progression im Sinne des Typ 3 (22 %) und weniger häufig zu den Typen 2 und 1 (12 % und 3 %).

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abb. 8 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Kramer A, Neuhoﬀ J, Thavarajasingam SG, Sutherland R, McCaughan H, Davies B, Shiban E, Ringel F, Demetriades AK. Evaluation of spinal deformity and its progression in pyogenic spondylodiscitis: A retrospective MRI study of 59 cases. Brain Spine. 2025 Feb 4;5:104204. doi: 10.1016/j.bas.2025.104204. PMID: 40007800; PMCID: PMC11850779.

Abb. 8: *Sankey-Diagramm zu Ausgangsparametern und Progressionstypen bei pyogener Spondylodisitis. Die Abbildung zeigt die Zusammenhänge zwischen initialen bildgebenden Merkmalen und den im Verlauf beobachteten Deformitätsprogressionstypen.*

Die multivariate Regressionsanalyse identifizierte dabei zwei signifikante Risikofaktoren für das Auftreten einer schweren Deformitätsprogression (Typ 4, Abb. 7). Zum einen waren dies die Zerstörung von über 50 % des Wirbelkörpers (OR = 13,7; $p < 0,01$) und zum anderen das Vorliegen eines epiduralen Abszesses bei Behandlungsbeginn (OR = 13,5; $p < 0,05$).

Interessanterweise kam es bei nur 37 % der Patientinnen und Patienten zur einer MRT-morphologischen segmentalen Fusion unter konservativer Therapie. Das Fehlen einer Fusion

war dabei signifikant mit Infektionen im Bereich der Lendenwirbelsäule assoziiert (OR = 0,18; $p < 0,05$).

Ein paravertebraler Abszess war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von Wirbelfrakturen im Verlauf assoziiert (OR = 6,85; $p < 0,05$), was auf eine mögliche strukturelle Schwächung der betroffenen Segmente durch das Auftreten des paravertebralen Abszesses hinweist.

Diskussion und Schlussfolgerung

Diese Studie zeigt eindrücklich, dass Patientinnen und Patienten mit pyogener Spondylodiszitis unter konservativer Therapie einem erheblichen Risiko für die Entwicklung progressiver Deformitäten ausgesetzt sind. In der Verlaufs-MRT zeigten sich eine mediane Zunahme der segmentalen Kyphose um 92 % sowie eine Zunahme der Translation um 167 %. Besonders häufig kam es zu schweren Deformitäten (Typ 4), wenn zu Behandlungsbeginn bereits eine Wirbelkörperzerstörung von mehr als 50 % oder ein epiduraler Abszess vorlag. Diese Parameter erwiesen sich in der multivariaten Analyse als signifikante Prädiktoren. Damit wird deutlich, dass die strukturelle Integrität bei Diagnosestellung maßgeblich den weiteren Verlauf bestimmt und die Erfolgsaussichten einer konservativen Behandlung beeinflusst.

Klassische Konzepte der konservativen Therapie wie Immobilisation mittels Bettruhe oder Orthesen wurden lange Zeit als geeignete Mittel zur Verhinderung struktureller Folgeschäden angesehen. Vorangegangene Studien legten nahe, dass unter konservativer Therapie Spontanfusionen auftreten können (Bettini et al., 2009, Frederickson et al., 1978), belastbare Evidenz für eine effektive Verhinderung von Deformitäten wurde bislang jedoch nicht vorgelegt. Im Gegensatz dazu zeigte unsere Studie vielmehr, dass eine knöcherne Fusion bei lediglich 37 % der Patientinnen und Patienten erreicht wurde, was die ebenfalls beobachtete hohe Rate der progressiven Deformitäten zum Teil erklärt. Besonders kritisch ist die Situation im Bereich der Lendenwirbelsäule, wo bei ausbleibender Fusion eine erhöhte Instabilität anzunehmen ist – bedingt durch die hohe Mobilität und axiale Belastung. Auch das Vorliegen paravertebraler Abszesse war mit strukturellen Komplikationen wie Wirbelkörperfrakturen assoziiert, was die Notwendigkeit einer differenzierten Risikobewertung bei Therapiebeginn unterstreicht. Insgesamt legt unsere Analyse nahe, dass konservative Strategien bei strukturell vorgeschädigten Segmenten oder epiduraler Ausbreitung der Infektion kritisch zu hinterfragen sind. Im Einklang damit zeigte eine Arbeit von Kowalski et al., dass persistierende pathologische

Befunde in der bildgebenden Verlaufskontrolle mit relevanten klinischen Beschwerden einhergehen (Kowalski et al., 2006).

Die Befunde der vorliegenden Arbeit betonen entsprechend die Notwendigkeit sorgfältiger Verlaufskontrollen unter konservativer Therapie, um frühzeitig das Risiko einer relevanten Progression zu erkennen. Eine rein immobilisierende Therapie erscheint bei strukturell kompromittierten Segmenten unzureichend. Inwiefern eine frühzeitige operative Stabilisierung nicht nur die strukturelle Integrität erhalten, sondern auch Spätkomplikationen verhindern kann, muss Gegenstand weiterer Arbeiten zum Thema sein. Dabei müssen operative Strategien unter Berücksichtigung möglicher Komplikationen wie Implantatversagen oder angrenzender Segmentdegeneration betrachtet werden (Abboud et al., 2023). Der Weiterentwicklung und Anwendung minimal-invasiver operativer Techniken sollte eine zentrale Bedeutung in der effektiven und risikoarmen Behandlung der Erkrankung zukommen (Schwendner et al., 2023, Viezens et al., 2017).

In zukünftigen vergleichenden Studien sollten die Auswirkungen unterschiedlicher Behandlungskonzepte auf die funktionellen Ergebnisse und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten im Mittelpunkt stehen. Eine Neubewertung konservativer Strategien erscheint vor dem Hintergrund der in dieser Arbeit dargestellten Ergebnisse dringend erforderlich, um das Risiko struktureller Spätfolgen bei pyogener Spondylodiszitis gezielter steuern zu können.

4.6 Konsensusprojekt der European Association of Neurosurgical Societies (EANS)

Projekt 6: Kramer, Andreas et al. "Diagnosis and management of de novo non-specific spinal infections: European Association of Neurosurgical Societies (EANS) Spine Section Delphi consensus recommendations." *Brain & spine* vol. 5 104178. 31 Dec. 2024, doi:10.1016/j.bas.2024.104178

Einleitung

Angesichts der aktualisierten Evidenzlage und der teils uneinheitlichen Auslegung bestehender Leitlinien – etwa der IDSA-Empfehlung zur Diagnostik und Therapie der pyogenen Spondylodiszitis aus dem Jahr 2015 (Berbari et al., 2015) – sowie der daraus resultierenden Unsicherheit in der klinischen Entscheidungsfindung war es Ziel des hier vorgestellten EANS-

Konsensusprojekts, fundierte und praxisrelevante Empfehlungen zu erarbeiten. In einem Delphi-Prozess wurden 62 Statements zu diagnostischen, therapeutischen und Nachsorgestrategien vorgeschlagen und diskutiert.

Methodik

Für das vorliegende Konsensusprojekt wurden 26 erfahrene Wirbelsäulenexpertinnen und -experten der Spine Section der EANS in einem mehrstufigen Delphi-Verfahren zu diagnostischen, therapeutischen und nachsorgenden Aspekten der pyogenen Spondylodiszitis befragt. Die Konsensbildung erfolgte in drei Runden: In der ersten Runde wurden offene Fragen gestellt, deren Antworten zur Formulierung konkreter Statements führten. Diese wurden in der zweiten Runde zur Bewertung vorgelegt. Statements, die hierbei keine ausreichende Zustimmung erhielten, wurden inhaltlich überarbeitet und in einer dritten Runde erneut zur Abstimmung gestellt. Ein Konsens galt als erreicht, wenn mindestens 80 % der Teilnehmenden einem Statement zustimmten.

Aufgrund bestehender Urheberrechtsrestriktionen kann Abb. 9 der Originalpublikation nicht abgedruckt werden und es wird auf die Originalpublikation verwiesen.

Kramer A, Thavarajasingam SG, Neuhoﬀ J, Davies B, Barbagallo G, Debono B, Depreitere B, Eicker SO, Gabrovsky N, Gandia-Gonzalez ML, Ivanov M, Kaiser R, Kaprovoy S, Konovalov N, Lafuente J, Maciejczak A, Meyer B, Pereira P, Petrova Y, Peul WC, Reizinho C, Ryang YM, Sampron N, Schär R, Tessitore E, Thomé C, Timothy J, Vleggeert-Lankamp C, Demetriades AK, Shiban E, Ringel F. Diagnosis and management of de novo non-specific spinal infections: European Association of Neurosurgical Societies (EANS) Spine Section Delphi consensus recommendations. *Brain Spine*. 2024 Dec 31;5:104178. doi: 10.1016/j.bas.2024.104178. PMID: 39866360; PMCID: PMC11763570.

Abb. 9: Synopse der vier Schritte des Delphi-Prozesses.

Ergebnisse

Von den 62 entwickelten Statements wurde nach Abschluss des dreistufigen Delphi-Prozesses bei insgesamt 53 eine Konsenszustimmung erreicht (Abb. 8). In der zweiten Runde hatten zunächst 38 Statements einen unmittelbaren Konsens erzielt; in der dritten Runde kamen durch überarbeitete und erneut bewertete Formulierungen 15 weitere Konsensstatements hinzu.

Die Ergebnisse umfassen Empfehlungen zu folgenden Hauptbereichen:

1. Diagnostische Modalitäten

- *MRT*: Die kontrastmittelgestützte MRT wurde als Goldstandard der Bildgebung bestätigt und soll gezielt zur initialen Diagnostik der pyogenen Spondylodiszitis eingesetzt werden.
- *Wirbelsäulen-MRT*: Es wurde kein Konsens für eine routinemäßige MRT der gesamten spinalen Achse zur Erkennung multifokaler Läsionen erreicht (77% Zustimmung). Ihr Einsatz sollte jedoch abhängig von Verfügbarkeit und klinischem Kontext erwogen werden.
- *CT und FDG-PET*: Eine CT-Bildgebung ist zur Beurteilung ossärer Destruktionen empfohlen, während eine FDG-PET nur in speziellen Fällen als ergänzende Methode angewendet werden sollte, etwa bei unklaren MRT-Ergebnissen.

2. Mikrobiologische und histologische Diagnostik

Eine Blutkulturentnahme vor Beginn der Antibiotikatherapie sowie – bei negativem Ergebnis – eine CT-gesteuerte Biopsie werden mehrheitlich empfohlen, um den Erregernachweis zu sichern.

3. Operationsindikationen und Stabilität

- Neu aufgetretene neurologische Defizite – insbesondere motorische Schwächen (MRC-Score < 4) oder Blasen-/Darmfunktionsstörungen – gelten als Indikation zur Operation.

- Als strukturelle Instabilitätszeichen gelten kyphotische Fehlstellungen $> 20^\circ$, skoliotische Abweichungen $> 10^\circ$ sowie ein Wirbelkörperkollaps von über 50 %. Diese Parameter sollen die Indikationsstellung zur Stabilisierung unterstützen.

4. Chirurgische Technik und minimal-invasive Verfahren

- Minimal-invasive Techniken werden bevorzugt, während bei ausgeprägter Destruktion oder ausgedehnter Abszessbildung eine offene Operation empfohlen wird. Die gründliche intraoperative Spülung wird als wichtiger Bestandteil zur Infektionskontrolle hervorgehoben.

5. Antibiotikatherapie

- Für komplizierte Verläufe (z. B. bei multiresistenten Erregern, älteren oder immunsupprimierten Patientinnen und Patienten) wird eine 12-wöchige Therapie empfohlen, eingeleitet durch mindestens zwei Wochen intravenöser Antibiotikagabe.
- Bei unkomplizierten Verläufen wird in der Regel eine sechswöchige Gesamttherapie als ausreichend erachtet.

6. Nachsorge und Monitoring

- Regelmäßige CRP-Kontrollen und die Beurteilung der Schmerzsymptomatik dienen der Therapiekontrolle. Nach Beendigung der antibiotischen Behandlung wird eine engmaschige Nachsorge im Zwei- bis Vierwochenintervall empfohlen, um Rezidive frühzeitig zu erkennen.

Diskussion und Schlussfolgerung

Unterschiedliche Auslegungen internationaler Leitlinien – wie etwa der IDSA-Guidelines von 2015 (Berbari et al., 2015) – erschweren die Standardisierung klinischer Entscheidungen, insbesondere in Bezug auf chirurgische Indikationen bei neurologischen Ausfällen, Instabilität und Deformität. Das hier vorgestellte Delphi-Konsensusprojekt der EANS stellt den bislang umfassendsten europäischen Expertenkonsens zur Diagnostik, operativen Therapie und

Nachsorge dieser Erkrankung dar. Dabei wurden insgesamt 62 Statements erarbeitet, von denen 53 eine Konsenszustimmung erhielten.

Die MRT mit Kontrastmittel wurde als diagnostischer Goldstandard bestätigt und die CT der betroffenen Segmente zur Beurteilung des Ausmaßes der knöchernen Destruktion empfohlen (Arbelaez et al., 2014, Dunbar et al., 2010). Die ergänzende FDG-PET wird selektiv empfohlen, vor allem bei unklaren MRT-Befunden oder in speziellen Situationen (Heyde et al., 2023, Treglia et al., 2012). Bei der Wahl einer operativen Therapie bestand Einigkeit, dass neu aufgetretene neurologische Ausfälle, insbesondere motorische Defizite (MRC-Score <4) und Blasen-/Mastdarmstörungen, klare Operationsindikationen darstellen (Guerado and Cervan, 2012, Herren et al., 2017). Erstmals wurden auch strukturelle Parameter wie eine Kyphose >20°, eine Skoliose >10° oder ein Wirbelkörperereinbruch >50 % als Kriterien für eine operative Stabilisierung konsensbasiert definiert. Minimalinvasive Operationstechniken werden aufgrund ihrer potenziellen Vorteile bevorzugt, offene Verfahren sind bei ausgedehnter Destruktion indiziert oder Abszessbildung indiziert (Neuhoff et al., 2023, Scheyerer et al., 2021).

Hinsichtlich der Antibiotikatherapie zeigte sich ein pragmatischer Konsens: Bei unkomplizierten Infektionen wird eine sechswöchige Gesamttherapie, bei komplizierten Verläufen (z. B. bei multiresistenten Erregern, älteren oder immunsupprimierten Patientinnen und Patienten) eine zwölfwöchige Therapie empfohlen, beginnend mit einer mindestens zweiwöchigen intravenösen Phase. Hierin unterscheiden sich die Empfehlungen der Expertinnen und Experten von der publizierten Literatur, in der eine sechswöchige Antibiotikatherapie als ausreichend identifiziert wurde (Bernard et al., 2015).

Die Nachsorge sollte regelmäßige CRP-Kontrollen und eine klinische Evaluation beinhalten. Die Rolle der MRT im Verlauf blieb kontrovers, da sich kein Konsens zur routinemäßigen Verlaufsbildgebung ergab.

Zusammenfassend ergänzt das vorliegende Konsensusprojekt die Evidenz zur pyogenen Spondylodiszitis durch standardisierte, international abgestimmte Handlungsempfehlungen und legt damit ein robustes Fundament für die Weiterentwicklung konsistenter Behandlungspfade. Zugleich werden Forschungslücken deutlich: Prospektive Studien, welche die strukturellen, funktionellen und patientenzentrierten Langzeitergebnisse verschiedener Therapiestrategien erfassen, sind dringend notwendig. Auch die Validierung prädiktiver Scores zur individuellen Risikostratifikation stellt ein relevantes Ziel künftiger Forschung dar. Insgesamt

trägt der Konsensus maßgeblich dazu bei, Unsicherheiten zu reduzieren, die Versorgungsqualität zu verbessern und wissenschaftlich begründete Standards für eine zunehmend heterogene Patientengruppe mit pyogener Spondylodiszitis zu etablieren.

5 Schlussbetrachtung und Ausblick

Die vorliegende Habilitationsschrift liefert relevante Beiträge zur klinischen und wissenschaftlichen Auseinandersetzung mit der pyogenen Spondylodiszitis – einer Erkrankung, die sowohl durch lokale Destruktionen der Wirbelsäule als auch durch systemische Beteiligungen zu teils gravierenden Krankheitsverläufen führt. Die hier präsentierten Arbeiten schließen zentrale Wissenslücken und schaffen eine belastbare Grundlage für evidenzbasierte Therapieentscheidungen. Vor diesem Hintergrund tragen die in diesem Habilitationsprojekt enthaltenen Studien dazu bei, wesentliche Aspekte der Erkrankung systematisch aufzuarbeiten und Impulse für eine standardisierte, qualitätsgesicherte Versorgung zu geben.

Die hier vorgestellten epidemiologischen Analysen verdeutlichen den kontinuierlichen Anstieg der Inzidenz sowie der Mortalität insbesondere bei älteren Patientengruppen und unterstreichen die klinische Relevanz der Erkrankung. Gleichzeitig zeigen sich in den internationalen Analysen erhebliche Unterschiede im therapeutischen Vorgehen, sowohl im Hinblick auf die grundsätzliche Wahl zwischen konservativer und operativer Behandlung als auch in Bezug auf konkrete Aspekte des Managements wie die Dauer der Antibiotikatherapie oder die chirurgische Technik.

Durch den systematischen Vergleich konservativer und operativer Therapieansätze sowie die Analyse definierter Subgruppen – etwa kritisch kranker Patientinnen und Patienten oder solcher mit strukturell progredientem Befund – konnten neue Erkenntnisse zur Risikostratifizierung, Prognoseabschätzung und Therapieeffektivität gewonnen werden. Der Nachweis signifikanter Outcome-Vorteile durch frühe chirurgische Interventionen bei bestimmten Verlaufsformen unterstreicht die Bedeutung des Behandlungszeitpunkts als prognostischen Faktor.

Mit der Entwicklung eines europäischen Konsensdokuments im Rahmen eines strukturierten Delphi-Verfahrens wurde ein entscheidender Schritt zur Harmonisierung und

wissenschaftlichen Fundierung klinischer Entscheidungsprozesse vollzogen. Gleichwohl bleibt die Durchführung prospektiver, multizentrischer Studien unerlässlich, um die bestehende Evidenzbasis zu erweitern und Unsicherheiten im diagnostischen und therapeutischen Vorgehen weiter zu reduzieren.

Künftige Forschungsprojekte sollten sich auf die Validierung klinischer Scores, die Entwicklung standardisierter diagnostischer Algorithmen sowie auf randomisierte Studien zu konservativen, offenen und minimal-invasiven chirurgischen Strategien konzentrieren. Ziel muss es sein, auf Basis differenzierter Krankheitsmerkmale individuell zugeschnittene Behandlungskonzepte zu etablieren, die eine bestmögliche Balance aus Therapieeffektivität, Sicherheit und funktionellem Langzeitergebnis gewährleisten.

Die in dieser Arbeit präsentierten Ergebnisse bilden hierfür eine wesentliche Grundlage und liefern Impulse für die Weiterentwicklung diagnostischer und therapeutischer Standards in der Behandlung der pyogenen Spondylodiszitis.

6 Literaturverzeichnis

- ABBOUD, T., MELICH, P., SCHEITHAUER, S., ROHDE, V. & SCHATLO, B. 2023. Complications, Length of Hospital Stay, and Cost of Care after Surgery for Pyogenic Spondylodiscitis. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 84, 52-57.
- AL-AFIF, S., ATALLAH, O., SCHEINICHEN, D., PALMAERS, T., CINIBULAK, Z., ROLLNIK, J. D. & KRAUSS, J. K. 2023. Surgical treatment of spondylodiscitis in critically ill septic patients. *Acta Neurochir (Wien)*, 165, 3601-3612.
- ALTINI, C., LAVELLI, V., NICCOLI-ASABELLA, A., SARDARO, A., BRANCA, A., SANTO, G., FERRARI, C. & RUBINI, G. 2020. Comparison of the Diagnostic Value of MRI and Whole Body (18)F-FDG PET/CT in Diagnosis of Spondylodiscitis. *J Clin Med*, 9.
- APPALANAIDU, N., SHAFIFY, R., GEE, C., BROGAN, K., KARMANI, S., MORASSI, G. & ELSAYED, S. 2019. Predicting the need for surgical intervention in patients with spondylodiscitis: the Brighton Spondylodiscitis Score (BSDS). *Eur Spine J*, 28, 751-761.
- ARBELAEZ, A., RESTREPO, F. & CASTILLO, M. 2014. Spinal infections: clinical and imaging features. *Top Magn Reson Imaging*, 23, 303-14.
- BERBARI, E. F., KANJ, S. S., KOWALSKI, T. J., DAROUICHE, R. O., WIDMER, A. F., SCHMITT, S. K., HENDERSHOT, E. F., HOLTOM, P. D., HUDDLESTON, P. M., 3RD, PETERMANN, G. W., OSMON, D. R. & INFECTIOUS DISEASES SOCIETY OF, A. 2015. 2015 Infectious Diseases Society of America (IDSA) Clinical Practice Guidelines for the Diagnosis and Treatment of Native Vertebral Osteomyelitis in Adults. *Clin Infect Dis*, 61, e26-46.
- BERBUDI, A., RAHMADIKA, N., TIAHJADI, A. I. & RUSLAMI, R. 2020. Type 2 Diabetes and its Impact on the Immune System. *Curr Diabetes Rev*, 16, 442-449.
- BERNARD, L., DINH, A., GHOUT, I., SIMO, D., ZELLER, V., ISSARTEL, B., LE MOING, V., BELMATOUG, N., LESPRIT, P., BRU, J. P., THERBY, A., BOUHOUR, D., DENES, E., DEBARD, A., CHIROUZE, C., FEVRE, K., DUPON, M., AEGERTER, P., MULLEMAN, D. & DURATION OF TREATMENT FOR SPONDYLODISCITIS STUDY, G. 2015. Antibiotic treatment for 6 weeks versus 12 weeks in patients with pyogenic vertebral osteomyelitis: an open-label, non-inferiority, randomised, controlled trial. *Lancet*, 385, 875-82.
- BETTINI, N., GIRARDO, M., DEMA, E. & CERVELLATI, S. 2009. Evaluation of conservative treatment of non specific spondylodiscitis. *Eur Spine J*, 18 Suppl 1, 143-50.
- CHENG, H., WU, H., TAN, N., LIU, Z., WANG, N., CHEN, N. & LI, C. 2023. Diagnostic Efficacy of Metagenomic Next-Generation Sequencing in Patients with Spinal Infections: A Retrospective Study. *Infect Drug Resist*, 16, 7613-7620.
- CHEUNG, W. Y. & LUK, K. D. 2012. Pyogenic spondylitis. *Int Orthop*, 36, 397-404.
- CLARK, A. E., KALETA, E. J., ARORA, A. & WOLK, D. M. 2013. Matrix-assisted laser desorption ionization-time of flight mass spectrometry: a fundamental shift in the routine practice of clinical microbiology. *Clin Microbiol Rev*, 26, 547-603.
- CONAN, Y., LAURENT, E., BELIN, Y., LACASSE, M., AMELOT, A., MULLEMAN, D., ROSSET, P., BERNARD, L. & GRAMMATICO-GUILLON, L. 2021. Large increase of vertebral osteomyelitis in France: a 2010-2019 cross-sectional study. *Epidemiol Infect*, 149, e227.
- DREIMANN, M., RYANG, Y. M., SCHOOF, B., THIESSEN, D., EICKER, S. O., STRUBE, P. & STANGENBERG, M. 2022. Destructive per continuitatem spondylodiscitis after endovascular abdominal or thoracic aneurysm repair (EVAR/TEVAR): rare and untreatable? *Arch Orthop Trauma Surg*, 142, 591-598.
- DUNBAR, J. A., SANDOE, J. A., RAO, A. S., CRIMMINS, D. W., BAIG, W. & RANKINE, J. J. 2010. The MRI appearances of early vertebral osteomyelitis and discitis. *Clin Radiol*, 65, 974-81.
- FANG, A., HU, S. S., ENDRES, N. & BRADFORD, D. S. 2005. Risk factors for infection after spinal surgery. *Spine (Phila Pa 1976)*, 30, 1460-5.
- FREDERICKSON, B., YUAN, H. & OLANS, R. 1978. Management and outcome of pyogenic vertebral osteomyelitis. *Clin Orthop Relat Res*, 160-7.

- GASBARRINI, A. L., BERTOLDI, E., MAZZETTI, M., FINI, L., TERZI, S., GONELLA, F., MIRABILE, L., BARBANTI BRODANO, G., FURNO, A., GASBARRINI, A. & BORIANI, S. 2005. Clinical features, diagnostic and therapeutic approaches to haematogenous vertebral osteomyelitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 9, 53-66.
- GEISLER CRONE, C., MOSE TETENS, M., BENGGAARD ANDERSEN, A., OBEL, N. & LEBECH, A. M. 2021. Clinical characteristics of pyogenic vertebral osteomyelitis, and factors associated with inadequate treatment response. *Int J Infect Dis*, 108, 487-493.
- GERSTMAYER, J., PIERRE, C., SCHILDHAUER, T. A., ABDUL-JABBAR, A., OSKOUIAN, R. J. & CHAPMAN, J. R. 2025. Malnutrition in spondylodiscitis: an overlooked risk factor. *J Orthop Surg Res*, 20, 17.
- GOULIOURIS, T., ALIYU, S. H. & BROWN, N. M. 2010. Spondylodiscitis: update on diagnosis and management. *J Antimicrob Chemother*, 65 Suppl 3, iii11-24.
- GUERADO, E. & CERVAN, A. M. 2012. Surgical treatment of spondylodiscitis. An update. *Int Orthop*, 36, 413-20.
- HADJIPAVLOU, A. G., MADER, J. T., NECESSARY, J. T. & MUFFOLETTO, A. J. 2000. Hematogenous pyogenic spinal infections and their surgical management. *Spine (Phila Pa 1976)*, 25, 1668-79.
- HARPAZ, R., DAHL, R. M. & DOOLING, K. L. 2016. Prevalence of Immunosuppression Among US Adults, 2013. *JAMA*, 316, 2547-2548.
- HEMPELMANN, R. G., MATER, E. & SCHON, R. 2010. Septic hematogenous lumbar spondylodiscitis in elderly patients with multiple risk factors: efficacy of posterior stabilization and interbody fusion with iliac crest bone graft. *Eur Spine J*, 19, 1720-7.
- HERREN, C., JUNG, N., PISHNAMAZ, M., BREUNINGER, M., SIEWE, J. & SOBOTTKE, R. 2017. Spondylodiscitis: Diagnosis and Treatment Options. *Dtsch Arztebl Int*, 114, 875-882.
- HERREN, C., VON DER HOEH, N. H., ZWINGENBERGER, S., SAUER, D., JUNG, N., PIEROH, P., DRANGE, S., PUMBERGER, M., SCHEYERER, M. J., AND SPINE SECTION OF THE GERMAN SOCIETY FOR, O. & TRAUMA 2023. Spondylodiscitis in Geriatric Patients: What Are the Issues? *Global Spine J*, 13, 73S-84S.
- HEUER, A., STRAHL, A., VIEZENS, L., KOEPKE, L. G., STANGENBERG, M. & DREIMANN, M. 2022. The Hamburg Spondylodiscitis Assessment Score (HSAS) for Immediate Evaluation of Mortality Risk on Hospital Admission. *J Clin Med*, 11.
- HEYDE, C. E., SPIEGL, U. J. A., VOELKER, A., VON DER HOEH, N. & HENKELMANN, J. 2023. Imaging in the Diagnosis of Nonspecific Pyogenic Spondylodiskitis. *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 84, 69-76.
- HOHENBERGER, C., SCHMIDT, N. O., DOENITZ, C., ULLRICH, O. W. & SCHEBESCH, K. M. 2022. Infectious Spondylodiscitis of the Lumbar Spine: Conservative Antibiotic Therapy vs. Antibiotic Therapy with Surgery, and the Time of Surgery. *Neurol India*, 70, 155-159.
- IWATA, E., SCARBOROUGH, M., BOWDEN, G., MCNALLY, M., TANAKA, Y. & ATHANASOU, N. A. 2019. The role of histology in the diagnosis of spondylodiscitis: correlation with clinical and microbiological findings. *Bone Joint J*, 101-B, 246-252.
- JORGE, V. C., CARDOSO, C., NORONHA, C., SIMOES, J., RISO, N. & VAZ RISCADO, M. 2012. 'Fungal spondylodiscitis in a non-immunocompromised patient'. *BMJ Case Rep*, 2012.
- JOSHI, T. N. 2012. Candida albicans spondylodiscitis in an immunocompetent patient. *J Neurosci Rural Pract*, 3, 221-2.
- JUNG, N. Y., JEE, W. H., HA, K. Y., PARK, C. K. & BYUN, J. Y. 2004. Discrimination of tuberculous spondylitis from pyogenic spondylitis on MRI. *AJR Am J Roentgenol*, 182, 1405-10.
- KEHRER, M., PEDERSEN, C., JENSEN, T. G., HALLAS, J. & LASSEN, A. T. 2015. Increased short- and long-term mortality among patients with infectious spondylodiscitis compared with a reference population. *Spine J*, 15, 1233-40.
- KELESIDIS, T. & TSODRAS, S. 2012. Successful treatment of azole-resistant Candida spondylodiscitis with high-dose caspofungin monotherapy. *Rheumatol Int*, 32, 2957-8.
- KHAN, M. A. B., HASHIM, M. J., KING, J. K., GOVENDER, R. D., MUSTAFA, H. & AL KAABI, J. 2020. Epidemiology of Type 2 Diabetes - Global Burden of Disease and Forecasted Trends. *J Epidemiol Glob Health*, 10, 107-111.

- KOKABU, T., TAKAHATA, M., ISHIGURO, N. & IWASAKI, N. 2017. Long-term prognosis of hematogenous vertebral osteomyelitis: Mortality, quality of life, and pain. *J Orthop Sci*, 22, 822-827.
- KOPPEL, B. S., TUCHMAN, A. J., MANGIARDI, J. R., DARAS, M. & WEITZNER, I. 1988. Epidural spinal infection in intravenous drug abusers. *Arch Neurol*, 45, 1331-7.
- KOWALSKI, T. J., BERBARI, E. F., HUDDLESTON, P. M., STECKELBERG, J. M. & OSMON, D. R. 2006. Do Follow-Up Imaging Examinations Provide Useful Prognostic Information in Patients with Spine Infection? *Clinical Infectious Diseases*, 43, 172-179.
- KRAMER, A., THAVARAJASINGAM, S. G., NEUHOFF, J., PONNIAH, H. S., RAMSAY, D. S. C., DEMETRIADES, A. K., DAVIES, B. M., SHIBAN, E. & RINGEL, F. 2023. Epidemiological trends of pyogenic spondylodiscitis in Germany: an EANS Spine Section Study. *Sci Rep*, 13, 20225.
- KROGSGAARD, M. R., WAGN, P. & BENGTSOON, 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, 513-7.
- LEDERMANN, H. P., SCHWEITZER, M. E., MORRISON, W. B. & CARRINO, J. A. 2003. MR imaging findings in spinal infections: rules or myths? *Radiology*, 228, 506-14.
- LENER, S., WIPPLINGER, C., LANG, A., HARTMANN, S., ABRAMOVIC, A. & THOME, C. 2022. A scoring system for the preoperative evaluation of prognosis in spinal infection: the MSI-20 score. *Spine J*, 22, 827-834.
- LENER, S., WIPPLINGER, C., STOCSTITS, A., HARTMANN, S., HOFER, A. & THOME, C. 2020. Early surgery may lower mortality in patients suffering from severe spinal infection. *Acta Neurochir (Wien)*, 162, 2887-2894.
- MALAWSKI, S. K. & LUKAWSKI, S. 1991. Pyogenic infection of the spine. *Clin Orthop Relat Res*, 58-66.
- NAGAR, V. R., SPRINGER, J. E. & SALLES, S. 2015. Increased Incidence of Spinal Abscess and Substance Abuse after Implementation of State Mandated Prescription Drug Legislation. *Pain Med*, 16, 2031-5.
- NEUHOFF, J., BERKULIAN, O., KRAMER, A., THAVARAJASINGAM, S., WENGERT, A., SCHLEICHER, P., PINGEL, A. & KANDZIORA, F. 2023. Single- and Multilevel Corpectomy and Vertebral body replacement for treatment of spinal infections. A retrospective single-center study of 100 cases. *Brain and Spine*, 102721.
- O'TOOLE, J. E., EICHHOLZ, K. M. & FESSLER, R. G. 2009. Surgical site infection rates after minimally invasive spinal surgery. *J Neurosurg Spine*, 11, 471-6.
- PLUEMER, J., FREYVERT, Y., PRATT, N., ROBINSON, J. E., COOKE, J. A., TATARYN, Z. L., PIERRE, C. A., GODOLIAS, P., FRIELER, S., VON GLINSKI, A., YILMAZ, E., DAHER, Z. A., AL-AWADI, H. A., YOUNG, M. H., OSKOUIAN, R. J. & CHAPMAN, J. R. 2023. A novel scoring system concept for de novo spinal infection treatment, the Spinal Infection Treatment Evaluation Score (SITE Score): a proof-of-concept study. *J Neurosurg Spine*, 38, 396-404.
- POLA, E., AUTORE, G., FORMICA, V. M., PAMBIANCO, V., COLANGELO, D., CAUDA, R. & FANTONI, M. 2017. New classification for the treatment of pyogenic spondylodiscitis: validation study on a population of 250 patients with a follow-up of 2 years. *Eur Spine J*, 26, 479-488.
- POLK, C., SAMPSON, M. M., ROSHDY, D. & DAVIDSON, L. E. 2021. Skin and Soft Tissue Infections in Patients with Diabetes Mellitus. *Infect Dis Clin North Am*, 35, 183-197.
- RATCLIFFE, J. F. 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, 137-43.
- RUTGES, J. P., KEMPEN, D. H., VAN DIJK, M. & ONER, F. C. 2016. Outcome of conservative and surgical treatment of pyogenic spondylodiscitis: a systematic literature review. *Eur Spine J*, 25, 983-99.
- SANTORO, A., BIENTINESI, E. & MONTI, D. 2021. Immunosenescence and inflammaging in the aging process: age-related diseases or longevity? *Ageing Res Rev*, 71, 101422.
- SCHEYERER, M. J., HERREN, C., KÜHNE, C., NEUFANG, J., PIEROH, P. & VON DER HÖH, N. H. 2021. Surgical Treatment Strategies for Pyogenic Spondylodiscitis of the Thoracolumbar Spine. *Z Orthop Unfall*, 160, 621-628.

- SCHOMIG, F., LI, Z., PERKA, L., VU-HAN, T. L., DIEKHOFF, T., FISHER, C. G. & PUMBERGER, M. 2022. Georg schmorr prize of the German spine society (DWG) 2021: Spinal Instability Spondylodiscitis Score (SISS)-a novel classification system for spinal instability in spontaneous spondylodiscitis. *Eur Spine J*, 31, 1099-1106.
- SCHWENDNER, M., LIANG, R., BUTENSCHON, V. M., MEYER, B., ILLE, S. & KRIEG, S. M. 2023. The one-stop-shop approach: Navigating lumbar 360-degree instrumentation in a single position. *Front Surg*, 10, 1152316.
- SHIBAN, E., JANSSEN, I., WOSTRACK, M., KRIEG, S. M., RINGEL, F., MEYER, B. & STOFFEL, M. 2014. A retrospective study of 113 consecutive cases of surgically treated spondylodiscitis patients. A single-center experience. *Acta Neurochir (Wien)*, 156, 1189-96.
- SKAF, G. S., DOMLOJ, N. T., FEHLINGS, M. G., BOUCLAOUS, C. H., SABBAGH, A. S., KANAFANI, Z. A. & KANJ, S. S. 2010a. Pyogenic spondylodiscitis: an overview. *J Infect Public Health*, 3, 5-16.
- SKAF, G. S., KANAFANI, Z. A., ARAJ, G. F. & KANJ, S. S. 2010b. Non-pyogenic infections of the spine. *Int J Antimicrob Agents*, 36, 99-105.
- STERNBACH, G. 1996. Percivall Pott: tuberculous spondylitis. *J Emerg Med*, 14, 79-83.
- THAVARAJASINGAM, S. G., PONNIAH, H. S., PHILIPPS, R., NEUHOFF, J., KRAMER, A., DEMETRIADES, A. K., EHAB, S., RINGEL, F. & DAVIES, B. 2023a. Increasing incidence of spondylodiscitis in England: An analysis of the national health service (NHS) hospital episode statistics from 2012 to 2021. *Brain and Spine*, 101733.
- THAVARAJASINGAM, S. G., VEMULAPALLI, K. V., VISHNU K, S., PONNIAH, H. S., VOGEL, A. S.-M., VARDANYAN, R., NEUHOFF, J., KRAMER, A., SHIBAN, E., RINGEL, F., DEMETRIADES, A. K. & DAVIES, B. M. 2023b. Conservative versus early surgical treatment in the management of pyogenic spondylodiscitis: a systematic review and meta-analysis. *Scientific Reports*, 13, 15647.
- TREGLIA, G., FOCACCI, C., CALDARELLA, C., MATTOLI, M. V., SALSANO, M., TARALLI, S. & GIORDANO, A. 2012. The role of nuclear medicine in the diagnosis of spondylodiscitis. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 16 Suppl 2, 20-5.
- VANHOLDER, R., DE SMET, R., GLORIEUX, G., ARGILES, A., BAURMEISTER, U., BRUNET, P., CLARK, W., COHEN, G., DE DEYN, P. P., DEPPISCH, R., DESCAMPS-LATSCHA, B., HENLE, T., JORRES, A., LEMKE, H. D., MASSY, Z. A., PASSLICK-DEETJEN, J., RODRIGUEZ, M., STEGMAYR, B., STENVINKEL, P., TETTA, C., WANNER, C., ZIDEK, W. & EUROPEAN UREMIC TOXIN WORK, G. 2003. Review on uremic toxins: classification, concentration, and interindividual variability. *Kidney Int*, 63, 1934-43.
- VIEZENS, L., SCHAEFER, C., HELMERS, R., VETTORAZZI, E., SCHROEDER, M. & HANSEN-ALGENSTAEDT, N. 2017. Spontaneous Pyogenic Spondylodiscitis in the Thoracic or Lumbar Spine: A Retrospective Cohort Study Comparing the Safety and Efficacy of Minimally Invasive and Open Surgery Over a Nine-Year Period. *World Neurosurg*, 102, 18-27.
- WEBSTER, A. C., NAGLER, E. V., MORTON, R. L. & MASSON, P. 2017. Chronic Kidney Disease. *Lancet*, 389, 1238-1252.
- YAGDIRAN, A., OTTO-LAMBERTZ, C., LINGSCHIED, K. M., SIRCAR, K., SAMEL, C., SCHEYERER, M. J., ZARGHOONI, K., EYSEL, P., SOBOTTKE, R., JUNG, N. & SIEWE, J. 2021. Quality of life and mortality after surgical treatment for vertebral osteomyelitis (VO): a prospective study. *Eur Spine J*, 30, 1721-1731.
- ZARGHOONI, K., ROLLINGHOFF, M., SOBOTTKE, R. & EYSEL, P. 2012. Treatment of spondylodiscitis. *Int Orthop*, 36, 405-11.

7 Publikationsverzeichnis

Originalarbeiten als Erst- oder Letztautor

- **Kramer A**, Neuhoff J, Thavarajasingam SG, Sutherland R, McCaughan H, Davies B, Shiban E, Ringel F, Demetriades AK. Evaluation of spinal deformity and its progression in pyogenic spondylodiscitis: A retrospective MRI study of 59 cases. *Brain Spine*. 2025 Feb 4;5:104204. doi: 10.1016/j.bas.2025.104204. PMID: 40007800; PMCID: PMC11850779. **Impact Factor (2024): 1.9**
- **Kramer A**, Thavarajasingam SG, Neuhoff J, Davies B, Barbagallo G, Debono B, Depreitere B, Eicker SO, Gabrovsky N, Gandia-Gonzalez ML, Ivanov M, Kaiser R, Kaprovoy S, Konovalov N, Lafuente J, Maciejczak A, Meyer B, Pereira P, Petrova Y, Peul WC, Reizinho C, Ryang YM, Sampron N, Schär R, Tessitore E, Thomé C, Timothy J, Vleggeert-Lankamp C, Demetriades AK, Shiban E, Ringel F. Diagnosis and management of de novo non-specific spinal infections: European Association of Neurosurgical Societies (EANS) Spine Section Delphi consensus recommendations. *Brain Spine*. 2024 Dec 31;5:104178. doi: 10.1016/j.bas.2024.104178. PMID: 39866360; PMCID: PMC11763570. **Impact Factor (2023): 1.9**
- Thavarajasingam SG, Salih A, Namireddy SR, Ringel F, **Kramer A**. Increasing incidence of normal pressure hydrocephalus in Germany: an analysis of the Federal Statistical Office Database from 2005 to 2022. *Sci Rep*. 2024 Dec 23;14(1):30623. doi: 10.1038/s41598-024-79569-8. PMID: 39715845; PMCID: PMC11666604. **Impact Factor (2023): 3.8**
- **Kramer A**, Thavarajasingam SG, Neuhoff J, Lange F, Ponniah HS, Lener S, Thomé C, Stengel FC, Fischer G, Hostettler IC, Stienen MN, Jemna M, Gousias K, Nedeljkovic A, Grujicic D, Nedeljkovic Z, Poluga J, Schär RT, Urbanski W, Sousa C, Casimiro CDO, Harmer H, Ladisich B, Matt M, Simon M, Pai D, Doenitz C, Mongardi L, Lofrese G, Buchta M, Grassner L, Trávníček P, Hosszú T, Wissels M, Bamps S, Hamouda W, Panico F, Garbossa D, Barbato M, Barbarisi M, Pantel T, Gempt J, Kasula TS, Desai S, Vitowanu JM, Rovčanin B, Omerhodzic I, Demetriades AK, Davies B, Shiban E, Ringel F. Management of severe pyogenic spinal infections: the 2SICK study by the EANS spine section. *Spine J*. 2025 May;25(5):876-885. doi: 10.1016/j.spinee.2024.12.018. Epub 2024 Dec 12. PMID: 39672206. **Impact Factor (2024): 4.9**
- **Neuhoff J, Kramer A**, Thavarajasingam SG, Sutherland RK, McCaughan H, Joerger AK, Wostrack M, Lyell B, Berkulian O, Ponniah HS, Ramsay DSC, Meyer B, Kandziora F, Shiban E, Davies B, Demetriades AK, Ringel F. Comparing Conservative and Early Surgical Treatments for Pyogenic Spondylodiskitis: An International Propensity Score-Matched Retrospective Outcome Analysis. *Neurosurgery*. 2024 Oct 17;96(5):1008–22. doi: 10.1227/neu.0000000000003223. Epub ahead of print. PMID: 39471086; PMCID: PMC11970889. **Impact Factor (2023): 3.9**
- **Kramer A**, Thavarajasingam SG, Neuhoff J, Davies BM, Demetriades AK, Shiban E, Ringel F. Variation of practice in the treatment of pyogenic spondylodiscitis: a European Association of Neurosurgical Societies Spine Section study. *J Neurosurg Spine*. 2024 May 17;41(2):263-272. doi: 10.3171/2024.2.SPINE231202. PMID: 38759237. **Impact Factor (2023): 2.9**
- **Kramer A**, Naisan M, Kindel S, Richter M, Ringel F, Hartung P. Retrospective evaluation of percutaneous 3D-navigated screw fixation for fragility fractures of the sacrum: technical notes and four-year experience. *Sci Rep*. 2023 Jul 28;13(1):12254. doi: 10.1038/s41598-023-39165-8. PMID: 37507446; PMCID: PMC10382507. **Impact Factor (2022): 3.8**

- **Kramer A, Thavarajasingam SG**, Neuhoﬀ J, Ponniah HS, Ramsay DSC, Demetriades AK, Davies BM, Shiban E, Ringel F. Epidemiological trends of pyogenic spondylodiscitis in Germany: an EANS Spine Section Study. *Sci Rep.* 2023 Nov 18;13(1):20225. doi: 10.1038/s41598-023-47341-z. PMID: 37980371; PMCID: PMC10657388. **Impact Factor (2022): 3.8**
- **Kramer A**, Coßmann T, Jägersberg M, Preuß A, Meyer B, Ringel F. The Oswestry Spinal Risk Index (OSRI) in assessing prognosis of patients with spinal metastases. *Brain Spine.* 2022 Feb 26;2:100875. doi: 10.1016/j.bas.2022.100875. PMID: 36248120; PMCID: PMC9560541. **Impact Factor (2021): 1.9**
- **Kramer A, Selbach M**, Kerz T, Neulen A, Brockmann MA, Ringel F, Brockmann C. Continuous Intraarterial Nimodipine Infusion for the Treatment of Delayed Cerebral Ischemia After Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Retrospective, Single-Center Cohort Trial. *Front Neurol.* 2022 Mar 15;13:829938. doi: 10.3389/fneur.2022.829938. PMID: 35370871; PMCID: PMC8964957. **Impact Factor (2021): 3.77**
- **Kramer A**, Degenhardt X, Gutenberg A, Ringel F. Risk factors for postoperative seizures in patients with chronic subdural haematomas. *Neurosurg Rev.* 2022 Oct;45(5):3291-3298. doi: 10.1007/s10143-022-01858-5. Epub 2022 Sep 12. PMID: 36097085; PMCID: PMC9492576. **Impact Factor (2021): 2.8**

Originalarbeiten als Koautor

- Naisan M, **Kramer A**, Noufal Y, Afghanyar Y, Richter M, Drees P, Hartung P. CT-derived bone density as an adjunct predictor of sacral fracture complexity in older adults. *Injury.* 2025 Jun 30;56(8):112576. doi: 10.1016/j.injury.2025.112576. Epub ahead of print. PMID: 40618422. **Impact Factor (2024): 2.3**
- Naisan M, **Kramer A**, Kindel S, Richter M, Ringel F, Hartung P. Comparing different minimally invasive screw osteosyntheses methods for the stabilization of the sacral fractures. *Injury.* 2025 Apr 8;56(6):112317. doi: 10.1016/j.injury.2025.112317. Epub ahead of print. PMID: 40245455. **Impact Factor (2024): 3.1**
- Thavarajasingam SG, Kilgallon JL, Ramsay DSC, Aval LM, Tewarie IA, **Kramer A**, Van Vuurden D, Broekman MLD. Methodological and ethical challenges in the use of focused ultrasound for blood-brain barrier disruption in neuro-oncology. *Acta Neurochir (Wien).* 2023 Dec;165(12):4259-4277. doi: 10.1007/s00701-023-05782-5. Epub 2023 Sep 6. PMID: 37672093; PMCID: PMC10739192. **Impact Factor (2022): 2.0**
- Neuhoﬀ J, Berkulian O, **Kramer A**, Thavarajasingam S, Wengert A, Schleicher P, Pingel A, Kandziora F. Single- and Multilevel Corpectomy and Vertebral body replacement for treatment of spinal infections. A retrospective single-center study of 100 cases. *Brain Spine.* 2023 Nov 30;4:102721. doi: 10.1016/j.bas.2023.102721. PMID: 38510622; PMCID: PMC10951701. **Impact Factor (2022): 1.9**
- Thavarajasingam SG, Subbiah Ponniah H, Philipps R, Neuhoﬀ J, **Kramer A**, Demetriades AK, Shiban E, Ringel F, Davies B. Increasing incidence of spondylodiscitis in England: An analysis of the national health service (NHS) hospital episode statistics from 2012 to 2021. *Brain Spine.* 2023 May 4;3:101733. doi: 10.1016/j.bas.2023.101733. PMID: 37383429; PMCID: PMC10293225. **Impact Factor (2022): 1.9**

- Won SY, Walter J, Hernandez-Duran S, Alhalabi OT, Behmanesh B, Bernstock JD, Czabanka M, Dinc N, Dubinski D, Flüh C, Freiman TM, Grosch AS, Herrmann E, Kang YS, Konczalla J, **Kramer A**, Lehmann F, Lemcke J, Melkonian R, Mielke D, Müller L, Ringel F, Rohde V, Schneider M, Senft C, Schuss P, Turgut MÖ, Synowitz M, Ullmann JM, Vatter H, Zweckberger K, Kilinc F, Gessler F. Reappraisal of Intracerebral Hemorrhages and Intracerebral Hemorrhage Grading Scale Score in Surgically and Medically Managed Cerebellar Intracerebral Hemorrhage. *Neurosurgery*. 2023 May 1;92(5):1021-1028. doi: 10.1227/neu.0000000000002318. Epub 2022 Dec 21. PMID: 36700686. **Impact Factor (2022): 4.8**
- Schwandt E, Kockro R, **Kramer A**, Glaser M, Ringel F. Presurgical selection of the ideal aneurysm clip by the use of a three-dimensional planning system. *Neurosurg Rev*. 2022 Aug;45(4):2887-2894. doi: 10.1007/s10143-022-01794-4. Epub 2022 May 12. PMID: 35546216; PMCID: PMC9349090. **Impact Factor (2021): 2.8**
- Keiner D, von Pein H, Szczygielski J, **Kramer A**, Heimann A, Kempinski O, Sommer C, Oertel J. Does granulocyte-colony stimulating factor stimulate peripheral nerve regeneration? An experimental study on traumatic lesion of the sciatic nerve in rats. *Neurol Neurochir Pol*. 2021;55(5):469-478. doi: 10.5603/PJNNS.a2021.0075. Epub 2021 Oct 19. PMID: 34664711. **Impact Factor (2021): 1.1**
- Neulen A, Pantel T, Kosterhon M, **Kramer A**, Kunath S, Petermeyer M, Moosmann B, Lotz J, Kantelhardt SR, Ringel F, Thal SC. Neutrophils mediate early cerebral cortical hypoperfusion in a murine model of subarachnoid haemorrhage. *Sci Rep*. 2019 Jun 11;9(1):8460. doi: 10.1038/s41598-019-44906-9. PMID: 31186479; PMCID: PMC6560094. **Impact Factor (2019): 4.0**
- Neulen A, Meyer S, **Kramer A**, Pantel T, Kosterhon M, Kunzelmann S, Goetz H, Thal SC. Large Vessel Vasospasm Is Not Associated with Cerebral Cortical Hypoperfusion in a Murine Model of Subarachnoid Hemorrhage. *Transl Stroke Res*. 2018 Jul 12;10(3):319–26. doi: 10.1007/s12975-018-0647-6. Epub ahead of print. PMID: 30003500; PMCID: PMC6526146. **Impact Factor (2018): 5.84**

Kasuistiken/Case Reports

Ottenhausen M, Kalasauskas D, **Kramer A**, Neuhoﬀ J, Serrano L, Schwandt E, Ringel F. Bone Flap Necrosis due to Low Grade Infection with *Propionibacterium Acnes*. *World Neurosurg*. 2018 Dec 24:S1878-8750(18)32878-X. doi: 10.1016/j.wneu.2018.12.055. Epub ahead of print. PMID: 30590219. **Impact Factor (2018): 1.8**

Übersichtsartikel/Reviews

- Gill SS, Ponniah HS, Giersztejn S, Anantharaj RM, Namireddy SR, Killilea J, Ramsay DC, Salih A, Thavarajasingam A, Scurtu D, Jankovic D, Russo S, **Kramer A**, Thavarajasingam SG. The diagnostic and prognostic capability of artificial intelligence in spinal cord injury: A systematic review. *Brain Spine*. 2025 Feb 5;5:104208. doi: 10.1016/j.bas.2025.104208. PMID: 40027293; PMCID: PMC11871462. **Impact Factor (2024): 1.9**

- Fernandes RT, Fernandes FW, Kundu M, Ramsay DSC, Salih A, Namireddy SN, Jankovic D, Kalasauskas D, Ottenhausen M, **Kramer A**, Ringel F, Thavarajasingam SG. Artificial Intelligence for Prediction of Shunt Response in Idiopathic Normal Pressure Hydrocephalus: A Systematic Review. *World Neurosurg.* 2024 Dec;192:e281-e291. doi: 10.1016/j.wneu.2024.09.087. Epub 2024 Oct 10. PMID: 39313190. **Impact Factor (2023): 2.0**
- Namireddy SR, Gill SS, Peerbhai A, Kamath AG, Ramsay DSC, Ponniah HS, Salih A, Jankovic D, Kalasauskas D, Neuhoﬀ J, **Kramer A**, Russo S, Thavarajasingam SG. Artificial intelligence in risk prediction and diagnosis of vertebral fractures. *Sci Rep.* 2024 Dec 19;14(1):30560. doi: 10.1038/s41598-024-75628-2. PMID: 39702597; PMCID: PMC11659610. **Impact Factor (2023): 4.6**
- Salih A, Arif A, Varadpande M, Fernandes RT, Jankovic D, Kalasauskas D, Ottenhausen M, **Kramer A**, Ringel F, Thavarajasingam SG. The effectiveness of various CSF diversion surgeries in idiopathic normal pressure hydrocephalus: a systematic review and meta-analysis. *EClinicalMedicine.* 2024 Oct 30;77:102891. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102891. PMID: 39539993; PMCID: PMC11558045. **Impact Factor (2023): 15.1**
- Thavarajasingam SG, Vemulapalli KV, Vishnu K S, Ponniah HS, Vogel AS, Vardanyan R, Neuhoﬀ J, **Kramer A**, Shibani E, Ringel F, Demetriades AK, Davies BM. Conservative versus early surgical treatment in the management of pyogenic spondylodiscitis: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2023 Sep 20;13(1):15647. doi: 10.1038/s41598-023-41381-1. PMID: 37730826; PMCID: PMC10511402. **Impact Factor (2022): 3.8**

Buchkapitel

- Co-Autorenschaft mit Prof. Dr. Florian Ringel: Planning of Craniotomies at the Skull Convexity without the Use of Navigation. In: Raabe A, ed. *The Craniotomy Atlas*. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2019. ISBN: 9783132057913.

Sonstige Veröffentlichungen

- Thavarajasingam SG, El-Khatib M, Vemulapalli KV, Ramsay DSC, Ponniah HS, Fernandes RT, **Kramer A**, Eide PK. Inadequacies in iNPH diagnosis: envisioning a paradigm shift towards integrated, multi-modal testing, and consensus-driven research for improved patient outcomes. *Acta Neurochir (Wien).* 2023 Dec;165(12):4055-4058. doi: 10.1007/s00701-023-05754-9. Epub 2023 Aug 14. PMID: 37578505. **Impact Factor (2022): 2.0**

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt an erster Stelle Herrn Prof. Dr. Florian Ringel. Er hat als Mentor und Vorgesetzter meine berufliche Entwicklung entscheidend geprägt. Seine klinische Expertise und sein wissenschaftlicher Enthusiasmus ebenso wie sein Engagement in der Ausbildung, Motivation und internationalen Zusammenarbeit waren und sind mir ein Vorbild. Als Mitbegründer und Vorsitzender unserer Forschungsgruppe war er maßgeblich an der konzeptionellen Ausrichtung und kontinuierlichen Weiterentwicklung unserer wissenschaftlichen Arbeiten beteiligt. Seine Erfahrung, Weitsicht und wertvollen Impulse haben den Weg für zahlreiche Projekte geebnet, die in dieser Habilitationsschrift ihren Ausdruck finden.

Ich danke außerdem den Mitgliedern meines Fachmentorats, Herrn Prof. Dr. med. Christian Schichor und Herrn Prof. Dr. med. Thomas Liebig, für die zielführende und wohlwollende Unterstützung bei der Fertigstellung dieser Arbeit.

Mein aufrichtiger Dank gilt den weiteren Mitgliedern unserer Forschungsgruppe, insbesondere Herrn Dr. Jonathan Neuhoff und Herrn Santhosh Thavarajasingam, mit denen gemeinsam die Idee einer systematischen klinisch-wissenschaftlichen Aufarbeitung der pyogenen Spondylodiszitis entstanden ist. In freundschaftlicher Zusammenarbeit, mit inhaltlicher Schärfe sowie ausdauernder und verlässlicher Arbeit konnten richtungsweisende Ideen realisiert und unsere Studien erfolgreich umgesetzt werden.

Neben der fachlichen Unterstützung konnte ich stets auf den Rückhalt meiner Familie zählen. Ich danke besonders meinen Eltern, Gabriele und Dr. Thomas Kramer, für ihre stetige Unterstützung, Ermutigung und ihr anhaltendes Interesse an meinen Arbeiten.

Nicht zuletzt gilt mein tiefster Dank meiner Frau Dr. Denise Linsmayer. Ihre aufmerksame Begleitung, ihr ehrliches Interesse und ihre Geduld in Phasen hoher Arbeitsbelastung haben diese Arbeit grundlegend ermöglicht. Ihr Verständnis und ihre Unterstützung waren und sind von unschätzbarem Wert.