

Redaktion

U. Müller-Ladner, Bad Nauheim
 U. Lange, Bad Nauheim

Histopathologie und Mikrobiologie bei Gelenkinfekten

Erweiterung der Diagnostikssicherheit bei Patienten mit chronischer Polyarthrit

Hintergrund und Fragestellung

Aufgrund der Herabsetzung der Immunkompetenz unterliegen Patienten mit einer chronischen Polyarthrit einer erhöhten Infektionsgefahr. Zusätzlich kommt es zu einer Erhöhung der Infektionsgefahr durch die Einnahme der Basistherapeutika bis hin zur Entstehung von Spontaninfektionen [1, 2]. Hierbei ist zwischen den verschiedenen Basistherapeutika und der Einnahme von Cortison zu unterscheiden, um das individuelle Risiko eines Patienten abzuschätzen [1]. Sind operative Interventionen erforderlich, muss dieses Risiko zwingend im Vorfeld der Operation abgeklärt und mit dem Patienten besprochen werden. Leider liegen zu den einzelnen Basistherapeutika keine validen klinischen Studien im Hinblick auf das perioperative Infektionsrisiko vor. Erschwerend kommt intraoperativ hinzu, dass erstens durch die chronische Polyarthrit selbst eine Synovialitis und Entzündungsreaktion mit Ergussbildung hervorgerufen werden, die makroskopisch einer bakteriellen Infektion sehr ähnlich sein kann, insbesondere wenn es sich um chronisch subakute Infektionen handelt. Oft sind intraartikuläre Injektionen mit Cortison oder auch Radiosynoviorthesen vorangegangen, sodass die Möglichkeit einer Infektion immer im Raum

steht. Die Entnahme von mikrobiologischen Abstrichen ist in solchen Fällen zu empfehlen, und der direkte Erregernachweis stellt nach wie vor den Goldstandard zur Erkennung und Behandlung einer Infektion von Weichteil, Knochen oder Gelenk dar [6]. Dann kann resistogrammgerecht behandelt werden. Allerdings kann der Erregernachweis bis zu 14 Tage dauern, was eine kalkulierte Antibiose erforderlich machen kann. Dies geht mit der Gefahr einer Über- oder Fehltherapie und auch mit der Gefahr der Verschiebung des Selektionsdruckes und somit einer opportunistischen Infektion sowie den Nebenwirkungen einer Antibiose (z. B. einer pseudomembranösen Enterokolitis) einher. Zusätzlich muss kritisch angemerkt werden, dass heutzutage aufgrund der sensiblen Nachweismethoden teilweise erst nach Anreicherung niedrig virulente Keime nachgewiesen werden, deren klinische Relevanz im Einzelfall fraglich bleiben kann.

Es muss grundsätzlich unterschieden werden zwischen einer akuten bakteriellen sequestrierenden Osteomyelitis und einer chronisch infektiösen bakteriellen Osteomyelitis.

Die akute bakterielle sequestrierende Osteomyelitis ist histopathologisch definiert als eine bakterielle Infektionserkrankung des Knochengewebes [wichtigster

Krankheitserreger von Osteomyelitiden: *Staphylococcus* (*S.* *aureus*)] wobei eine Osteitis (Kortikalis) von einer Osteomyelitis im engeren Sinn (Spongiosa, Myelon) unterschieden werden kann.

Der Nachweis von intramedullären, gruppiert gelagerten neutrophilen Granulozyten mit verplumpter Chromatinstruktur (Apoptose) sowie der Nachweis rarefizierter unregelmäßig konturierter Knochen trabekel (Knochen destruction) mit optisch leeren Osteozytenlakunen stellen die Kriterien einer floriden bakteriellen Osteomyelitis dar. Aufgrund geringer Keimquantität oder antibiotischer Behandlung können mikrobiologische Langzeitkultivationen erforderlich sein. Hierdurch bietet die histopathologische Diagnostik trotz möglicher Zeitverzögerung durch die Entkalkung einen zeitlichen Vorteil. Die diagnostischen Kriterien von bakteriellen Infektionen im Generellen basieren im Wesentlichen auf dem Nachweis eines charakteristischen, leukozytären Infiltrats in Kombination mit weiteren, additiven, geweblichen und zellulären Infiltratmerkmalen [7], somit nicht bzw. weniger auf dem direkten Erregernachweis. Ein histopathologischer Erregernachweis durch enzym-histochemische Spezialfärbungen ist prinzipiell durchführbar, jedoch im Allgemeinen nur eingeschränkt möglich. Ausnah-

Tab. 1 Patientendaten	
N	20
Männer	10
Frauen	10
Alter	61,7 Jahre
Chronische Polyarthrit	20

Tab. 2 Intraoperativer Erregernachweis	
<i>S. aureus</i>	10
<i>S. epidermidis</i>	3
<i>S. lugdunensis</i>	1
<i>S. warneri</i>	1
<i>S. auricularis</i>	1
β-hämolisierende Staphylokokken	1
Koagulasenegative Kokken	1
Mehrere Keime	2
Kein Keimnachweis	4

men sind hier die Pilzinfektionen, mykobakterielle Infektionen und Infektionen durch sog. Makroorganismen (z. B. Wurminfektionen). „Polymerase chain reaction“ (PCR)-basierte Verfahren von Gewebeprobe mit Sequenzierung/Hybridisierung der Amplifikate ermöglichen eine definitive Keimtypisierung [4]. Neuere Daten aus der Literatur belegen die Möglichkeit der PCR-analytischen Abklärung von Geweben bei infektionspathologischen Fragestellungen [4]. Somit sollte dieses Verfahren insbesondere bei unklaren Konstellationen Anwendung finden.

Die akuten bakteriellen Osteomyelitiden beinhalten im Wesentlichen eine Granulozytenreiche intramedulläre entzündliche Infiltration mit Destruktion des spongösen Knochengewebes, den Nachweis von sog. Mikroabszessen, ≥5 Granulozyten. Die Diagnose einer chronischen infektiösen bakteriellen Osteomyelitis ist histopathologisch insbesondere dann sicher, wenn ein geweblicher, kontinuierlicher Zusammenhang mit einer floriden bakteriellen Osteomyelitis besteht. Die Differenzialdiagnose chronischer Osteomyelitiden umfasst Lymphominfiltrate, Knochenmarkkarzinosen, Langerhans-Zell-Histiozytose, Lipoidgranulomatose und aseptische Knochennekrose. Bei einem gelenknahen Bezug stellen die Pseudarthrose und die sog. Charcot-Arthropathie die wichtigste Differenzialdiagnose dar. Die Kriterien einer bakteriellen Synovialitis basieren ebenfalls auf dem Granulozytennachweis. Charakteristisch

Tab. 3 Korrelation histologischer Befund und Keimnachweis		
Keimnachweis positiv n=16	Histologie positiv n=15	Positiver prädiktiver Wert =93,8%
Keimnachweis negativ n=4	Histologie negativ n=1	Negativer prädiktiver Wert =25%
Keimnachweis positiv n=6	Histologie negativ n=1	Falsch negative Histologie =6,2%
Keimnachweis negativ n=4	Histologie positiv n=3	Falsch positive Histologie =75%

Mit exaktem Test nach Fisher: p=0,368 (nicht signifikant).

Tab. 4 Klinischer Verlauf, Laborbefunde und Synovialanalysen der Patienten mit histologischem Nachweis einer Infektion, aber negativem Erregernachweis								
Patient	Pathologie	Mikrobiologie	Synovialanalyse	Anzahl Revisionen	Leukozyten/µl	CRP mg/dl	Leukozyten/µl Revision	CRP mg/dl Revision
A	Positiv	Negativ	Keine	0	7200	0,28		
B	Positiv	Negativ	72.000 Zellen, 94% Granulozyten, P-LDH 632 U/l, Gram-neg	1	14.500	16,8	13.300	11,9
C	Positiv	Negativ	60.650 Zellen, 88% Granulozyten, P-LDH 1287 U/l, Gram-neg	1	13.300	14,8	8700	4,39
D	Negativ	Negativ	Keine	3	5300	1,03	5300	1,06

istisch ist ein entzündliches Infiltrat aus gruppiert positionierten neutrophilen Granulozyten, die Zellkerne zeigen eine verplumpte, pyknotische Chromatintextur als ein zytologische Substrat der Granulozytenapoptose bei Keimphagozytose. Weitere Kriterien umfassen die Deckzellschicht-Ulzerationen sowie Fibrininsudationen und Fibrinauflagerungen. Die Sensitivität und Spezifität der histopathologischen, bakteriellen Infektionsdiagnostik kann durch die Detektion von CD15⁺-neutrophilen Granulozyten im Gewebe gesteigert werden [5].

Deswegen empfehlen wir speziell für rheumaorthopädische Patienten in solchen Fällen standardmäßig mehrere Gewebeprobe von verschiedenen Gewebetypen und Stellen des Situs, die histopathologisch aufgearbeitet werden. Der Vorteil der Histologie besteht darin, dass hier die Gewebereaktionen einer bakteriellen Entzündung nachgewiesen werden und einerseits von einer Kontamination, die keine zelluläre Reaktion hervorruft, und andererseits einer rheumatischen Synovialitis unterschieden werden können [3,

7]. Leider existierten bisher auch hierzu keine validen klinischen Studien, welche die Korrelation von mikrobiologischem Erregernachweis und histopathologischem Nachweis von Entzündungszeichen beweisen. Da dieses Thema aber eine enorme klinische Bedeutung und direkten Einfluss auf die Behandlungsstrategie in diesem Hochrisikopatientengut hat, wurde diese Studie in Kooperation mit dem Medizinischen Zentrum für Histologie, Zytologie und molekularer Diagnostik in Trier initiiert.

Hypothese der Studie ist, dass ein hoher prädiktiver Wert für einen mikrobiologischen Erregernachweis durch histopathologischen Nachweis von Entzündungszeichen bei intraoperativ entnommenen Gewebeprobe bei Patienten mit chronischer Polyarthrit besteht, aber sich gleichzeitig diese Methoden in den Ergebnissen unterscheiden können und so in der Zusammenschau falsch positive sowie falsch negative Diagnosen insbesondere einer Low-grade-Infektion vermindert werden können, die lediglich auf einem mikrobiologischen Nachweis ba-

sieren. Deswegen ist eine Differenzierung in den Ergebnissen zu erwarten.

Studiendesign und Untersuchungsmethoden

Alle Patienten mit klinisch eindeutigem Verdacht auf eine Infektion von Gelenk, Knochen oder Weichteil mit nachgewiesener chronischer Polyarthrit, die im Zeitraum von April bis August 2011 deswegen operiert werden mussten, wurden in die Studie eingeschlossen. An 20 Patienten wurden intraoperativ sowohl mikrobiologische Abstriche als auch Gewebeproben zur histologischen Aufarbeitung entnommen.

Die formale Zustimmung der Patienten wurde eingeholt, und die Kriterien von Helsinki wurden befolgt. Die weitere Auswertung erfolgte verschlüsselt und anonym.

Einschlusskriterien waren hochgradiger klinischer und laborchemischer Verdacht auf eine Infektion an einem nativen Gelenk oder Weichteil sowie chronische Polyarthrit als Grunderkrankung.

Ausgeschlossen wurden Patienten mit Endoprothesen-assoziierten Infektionen, da wir dies als eine eigene Entität betrachten, sowie Patienten ohne chronische Polyarthrit.

Die Korrelation von histologischem Befund und Keimnachweis wurde mit exaktem Test nach Fisher analysiert, und die Odds Ratio (OR) wurde berechnet. Dazu wurde IBM SPSS Statistics Software für Windows Release 20.0.0 (2011, Chicago) verwendet. Das Signifikanzniveau ist zweiseitig und bei dem p-Wert kleiner als 0,05 getestet.

Ergebnisse

Es wurden 20 Patienten in die Studie eingeschlossen (10 Männer und 10 Frauen, **Tab. 1**). Das Durchschnittsalter betrug zum Untersuchungszeitpunkt 61,7 Jahre.

An 20 Patienten wurden insgesamt 18-mal Keime nachgewiesen (2-mal mehrere Keime in einer Probe). Bei 4 Operationen gelang kein Keimnachweis. Am häufigsten wurde *S. aureus* nachgewiesen, gefolgt von *S. epidermidis* (**Tab. 2**).

Konnte ein Keimnachweis erbracht werden, sprach auch in über 93% der Fäl-

Z Rheumatol 2013 · 72:709–713 DOI 10.1007/s00393-013-1173-2
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

U. Illgner · V. Krenn · N. Osada · L. Bause Histopathologie und Mikrobiologie bei Gelenkinfekten. Erweiterung der Diagnostik-sicherheit bei Patienten mit chronischer Polyarthrit

Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung. Die Unterscheidung zwischen einer Synovialitis und einem bakteriellen Infekt ist schwierig. Der mikrobiologische Nachweis eines Bakteriums ist nicht immer erfolgreich, und die klinische Relevanz eines wenig virulenten Keims bleibt unklar. Deswegen ist der histopathologische Nachweis einer Entzündungsreaktion wichtig. **Studiendesign und Untersuchungsmethoden.** Von allen Patienten mit klaren Infektionszeichen und chronischer Polyarthrit, die von April bis August 2011 operiert wurden, wurden intraoperativ Proben entnommen. Die histopathologische Diagnose wurde durch konventionelle Enzym- und immunhistochemische Techniken auf der Basis von definierten Kriterien einer bakteriellen Infektion von Weichteilgewebe und Knochen geführt.

Ergebnisse. Es wurden 20 Patienten eingeschlossen, 10 Männer und 10 Frauen, mittleres Alter 61,7 Jahre. *Staphylococcus aureus* war der häufigste Keim, in 4 Fällen wurde kein Keim nachgewiesen. Die Korrelation von histologischem und mikrobiologischem Keimnachweis betrug 93,3%. **Schlussfolgerung.** Bei Patienten mit chronischer Polyarthrit erhöht die Kombination von histologischem und mikrobiologischem Befund die Sicherheit eines Infektionsnachweises oder eines Kontaminationsausschlusses.

Schlüsselwörter

Infektion · Rheumatoide Arthritis · Synovialitis · Histopathologie · Bakterieller Infekt

Histopathology and microbiology of joint infections. Extension of diagnostic safety in patients with chronic polyarthrit

Abstract

Background. It can be difficult to distinguish between synovitis due to rheumatism and synovitis due to a bacterial infection. Microbiological detection of bacteria is not always successful and the clinical significance of low virulent bacteria often remains uncertain. Therefore, the histopathological finding of inflammatory reactions is very important. **Study design and methods.** From patients with clinically clear signs of infections and rheumatoid arthritis who underwent surgery between April and August 2011, samples were taken during surgery. Histopathological diagnosis was carried out by conventional enzyme and immunohistochemical techniques based on defined criteria of bacterial infection in tissues, synovial tissue and bone.

Results. A total of 20 patients were included, 10 males and 10 females with a mean age of 61.7 years. *Staphylococcus aureus* was the most commonly detected bacteria and in 4 cases bacteria could not be demonstrated. The correlation between the histopathological signs of an infection and microbiological detection of bacteria was 93.3%. **Conclusions.** In patients with rheumatoid arthritis the combination of histopathology and microbiology significantly increased the safety of detecting an infection or contamination.

Keywords

Infection · Rheumatoid arthritis · Synovitis · Histopathology · Bacterial infections

le der histologische Befund für eine Infektion (**Tab. 3**).

In einem Fall waren übereinstimmend entgegen der klinischen Vermutung der Erregernachweis und der histologische Befund unauffällig (**Tab. 4**).

In 3 von 4 Fällen ohne erfolgreichen Erregernachweis wurde histologisch eindeutig der Verdacht auf eine Infektion übereinstimmend mit dem klinischen Befund erhoben (**Tab. 4**). Bei allen Patien-

ten bestand klinisch der Verdacht auf eine Infektion. Bei den Patienten B und C zeigte nicht nur die präoperativ durchgeführte Synovialanalyse klare Hinweise auf einen Infekt, sondern auch der weitere Verlauf mit der Notwendigkeit einer Revision mit klinisch eindeutigem Hinweis auf Persistenz eines Infektes bestätigte das Ergebnis der Histologie, obwohl kein Keimnachweis gelang (**Tab. 4**).

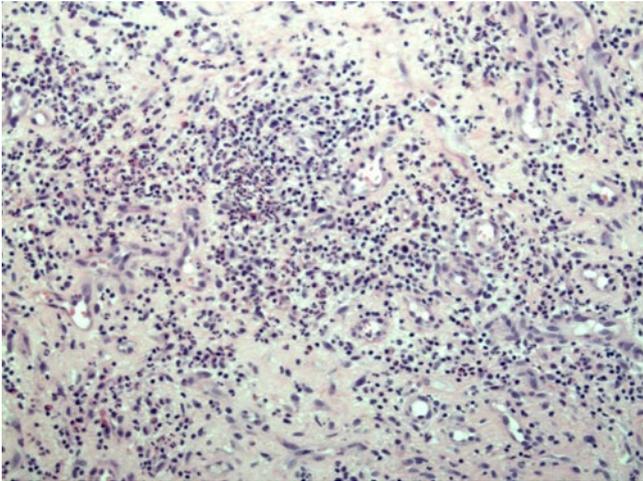


Abb. 1 ◀ Erregerverursachtes, gewebliches Reaktionsmuster. Granulozytäres entzündliches Infiltrat, bestehend aus neutrophilen Granulozyten mit Nachweis sog. Mikroabszesse (gruppierte Lagerung von neutrophilen Granulozyten teilweise mit sog. Granulozytenapoptosen) bei mikrobiologisch gesichertem Nachweis von *Staphylococcus aureus* (HE-Färbung, Vergr. 150:1)

Bei Patient D bestätigte sich der klinische Hinweis auf einen Infekt weder in Histologie noch in der Mikrobiologie, sodass von einer nicht infizierten Nekrose ausgegangen werden muss.

Lediglich in Fall A scheint sich der histologische Verdacht auf eine Low-grade-Infektion nicht zu bestätigen.

Das relative Risiko OR beträgt 20% bei einem positiven histologischen Befund mit negativem Keimnachweis (3 zu 4) im Vergleich zum positiven Keimnachweis (15 zu 1).

Histopathologische Kriterien der Infektionsdiagnostik

Akute bakterielle sequestrierende Osteomyelitis

Die diagnostischen Kriterien einer akuten bakteriellen sequestrierenden Osteomyelitis umfassen im Wesentlichen die intramedulläre, granulozytenreiche entzündliche Infiltration mit Destruktion des spongiösen Knochengewebes.

- Osteoklastennachweis (auf der Trabekeloberfläche);
- diffuse und gruppierte Lagerung (sog. Mikroabszesse, ≥ 5 Granulozyten) von segmentierten neutrophilen Granulozyten im zumeist hochgradig ödematösen Markraumgewebe. Die neutrophilen Granulozyten zeigen eine verplumpte, pyknotische Chromatintextur (Granulozytenapoptose bei bakterieller Keimphagozytose);
- in der Ethylendiamintetraacetat (EDTA)-Entkalkung sind Knochentrabekeln mit optisch leeren Osteozyten-

lakunen als Kriterium für nekrotisches Knochentrabekel (sog. Knochensequester) nachweisbar;

- Knochengewebe mit hämatopoetischer Funktion (z. B.: Axialskelett) weist eine reduzierte bzw. vollständig fehlende Hämatopoese auf.

Chronische infektiöse Osteomyelitis

Die diagnostischen Kriterien einer chronischen bakteriellen sequestrierenden Osteomyelitis umfassen im Wesentlichen

- spongiöses Knochengewebe mit reaktiver Knochenneubildung, fokalem, entzündlich bedingtem Knochenabbau,
- hochgradig fibrosierte Markräume mit teils granulozytenreichem, teils plasmazellreichem lymphozytärem und makrophagenreichem entzündlichem Infiltrat.

Bakterielle Synovialitis

Diagnostische Kriterien einer bakteriellen Synovialitis sind

- entzündliches Infiltrat, bestehend mehrheitlich aus neutrophilen Granulozyten. Die Zellkerne haben eine verplumpte, pyknotische Chromatintextur (Granulozytenapoptose bei Keimphagozytose);
- Deckzellschicht-Ulcerationen,
- Fibrinsudationen und Fibrinauflagerungen.

Die histopathologische Differenzialdiagnose besteht in

- Kristallarthritis (Gichtanfall),

- reaktiver Arthritis,
- monoartikulärer Manifestation einer rheumatoiden Arthritis.

Mithilfe der PAS-Reaktion oder der Grocott-Reaktion kann ein Nachweis einer Pilzinfektion erfolgen, die Untersuchung mit der Ziehl-Neelsen-Reaktion komplementiert die Diagnostik, da floride Synovialitiden auch durch eine initiale Mykobakterien-Infektion bedingt sein können. Der molekularpathologische, PCR-basierte Nachweis von Borrelien- und Chlamydien-DNA in der Synovialmembran kann in Abhängigkeit des Entzündungsmusters erforderlich sein [4].

Diskussion

Es konnte ein sehr hoher prädiktiver Wert eines positiven histopathologischen Befundes für einen positiven Keimnachweis gezeigt werden (■ Tab. 3). Gerade die Unterschiede in den Ergebnissen beider Methoden unterstreichen die Nützlichkeit einer zusätzlichen gezielten histopathologischen Untersuchung in Kombination mit der Mikrobiologie: In den 3 von 4 Fällen, in denen kein Keimnachweis gelang, aber der histologische Befund eindeutig eine Infektion beschrieb, waren der klinische Verlauf, der Laborbefund und die Synovialanalyse in 2 Fällen eindeutig infektiös (■ Tab. 4). Diese beiden Patienten mussten revidiert werden, und es gelang nur nach eingehendem Débridement und kalkulierter Antibiose in Rücksprache mit den klinischen Mikrobiologen, die Befunde zur Ausheilung zu bringen. Hier liegt der Verdacht sehr nahe, dass es sich, wie histologisch vermutet, um eine Low-grade (in dem anderen Falle sogar um eine High-grade)-Synovialitis handelte und der Erregernachweis misslang. Die Diskrepanz der Befunde spricht aus unserer Sicht also eher für die histologischen Befunde und nicht gegen sie.

Auch gerade beim Nachweis von niedrig virulenten Keimen erst nach Anreicherung steht immer der Verdacht der Kontamination im Raum, der durch eine histopathologische Untersuchung geklärt werden könnte.

In einem Fall waren der mikrobiologische und histologische Befund negativ und auch der weitere Verlauf unauffällig,

sodass davon ausgegangen werden muss, dass es sich in diesem Fall um eine rheumatische Synovialitis und nicht, wie klinisch initial vermutet, um einen Infekt handelte (Patient D, [Tab. 4](#)).

Die histopathologische Diagnostik von bakteriellen Infektionen ist als eine die Mikrobiologie ergänzende Diagnostik anzusehen und erfolgt in erster Linie durch die Beurteilung der erregerverursachten geweblichen Reaktionsmuster: diffuse und gruppierte Lagerung (sog. Mikroabszesse, ≥ 5 Granulozyten ([Abb. 1](#)) von segmentierten neutrophilen Granulozyten. Die neutrophilen Granulozyten zeigen zumeist eine verplumpte pyknotische Chromatintextur als ein Zeichen der Granulozytenapoptose bei bakterieller Keimphagozytose. Eine Keimtypisierung ist durch enzymhistochemische Färbungen im Allgemeinen nur eingeschränkt möglich (Ausnahmen: z. B. Pilzinfektion, TBC). Immunhistochemie und PCR-basierte Methoden vervollständigen das methodische Repertoire der histopathologischen Infektionsdiagnostik [4]. Diese Methoden ermöglichen eine definitive Keimspezifizierung. Eine PCR aus den mikrobiologischen Proben wurde nicht durchgeführt, da dies ein vergleichsweise aufwendiges und teures Verfahren darstellt. In unklaren Fällen sollte dieses Verfahren aber in Betracht gezogen werden. Ein Vorteil der histopathologischen Infektionsdiagnostik besteht insbesondere bei Infektionen mit sog. minimaler Keimquantität (Low-grade-Infektionen) in einer zeitnahen Beurteilung der Gewebeproben. Falsch positive Ergebnisse („Kontamination der Gewebeprobe“) können somit histopathologisch weitgehend ausgeschlossen werden, da die Beurteilung der geweblichen Reaktionsmuster erfolgt, die Ausdruck der sog. Erreger-Wirt-Reaktion sind und nicht durch eine Gewebekontamination hervorgerufen werden können.

Also sind gerade die differierenden Befunde beider Methoden entscheidend für den Therapieerfolg, weswegen eine signifikante Korrelation von Histopathologie und Mikrobiologie gar nicht erwünscht ist, da sich diese beiden Methoden ergänzen und so Fehldiagnosen vermindert werden können.

Fazit für die Praxis

- Die klinische Beurteilung für die richtige Behandlung von Patienten mit chronischer Polyarthrititis und Verdacht auf Infektion bleibt eine schwierige Einzelfallabwägung.
- Die histologischen intraoperativen Gewebefunde erbringen aus unserer Sicht unverzichtbare Zusatzinformationen gerade bei nicht eindeutigen Befunden und sollten aus diesem Grund standardmäßig bei Verdacht auf Infektion entnommen werden.
- Nur in der Zusammenschau aller Befund und der Klinik kann in interdisziplinärer Absprache mit den Pathologen und Mikrobiologen die optimale Therapie für den Patienten gefunden werden.

Korrespondenzadresse

Dr. U. Illgner

Klinik für Rheumaorthopädie,
St. Josef Stift Sendenhorst
Westtor 7, 48324 Sendenhorst
ulrich_illgner@web.de

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt für sich und seine Koautoren an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Heldmann F, Dybowski F, Baraliakos X (2011) Perioperativer Umgang mit Biologika bei rheumatoider Arthritis. *Z Rheumatol* 70:14–20
2. Hettenkofer HJ (2003) Infektiöse (septische) Arthritiden. In Hettenkofer HJ (Hrsg) *Rheumatologie*, 5. Aufl. Thieme, Stuttgart, S 152–155
3. Krenn V, Morawietz L, Burmester G-R et al (2006) Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology* 49:358–364
4. Kriegsmann J, Hopf T, Jacobs D et al (2009) Applications of molecular pathology in the diagnosis of joint infections. *Orthopade* 38(6):531–538
5. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M et al (2009) Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology* 54(7):847–853
6. Stengel D, Bauwens K (2001) Systematic review and meta-analysis of antibiotic therapy for bone and joint infections. *Lancet Infect Dis* 1(3):175–188
7. Krenn V, Krukemeyer MG, Seyfert C et al (2011) Infectious bone diseases. *Pathologie* 32(3):200–209



Kommentieren Sie diesen Beitrag auf springermedizin.de

► Geben Sie hierzu den Beitragstitel in die Suche ein und nutzen Sie anschließend die Kommentarfunktion am Beitragsende.