

Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
(Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Gradinger)

# **Positronen-Emissions-Tomographie mit F-18-Fluordeoxyglucose (FDG-PET) zur präoperativen Infektionsdiagnostik bei Endoprothesenlockerung**

Veronika Heizer

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Priv.-Doz. Dr. H. W. Gollwitzer

2. Univ.-Prof. Dr. H.-J. P. Wester

Die Dissertation wurde am 03.12.2009 bei der Technischen Universität  
München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 28.04.2010  
angenommen.

Meinen Eltern, in größter Dankbarkeit

## Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>ABKÜRZUNGEN UND EINHEITEN</b>   | <b>3</b>  |
| <b>1. EINLEITUNG</b>   | <b>4</b>  |
| 1.1. Endoprothetik   | 4         |
| 1.2. Versagen von Endoprothesen  | 5         |
| 1.3. Probleme der Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Prothesenlockerung   | 6         |
| 1.4. bisherige Erfahrungen mit FDG- PET bei Infektionen  | 11        |
| 1.5. Nachweis und Bedeutung positiver bakterieller Befunde bei sog. aseptischen Prothesenlockerungen                                   | 13        |
| 1.6. Fragestellung   | 14        |
| 1.6.1. Wie häufig können bei so genannten aseptischen Revisionsoperationen Bakterien mittels sensitiver Verfahren nachgewiesen werden? | 14        |
| 1.6.2. Stellt FDG- PET ein geeignetes Verfahren zur Diagnostik von Endoprotheseninfektion dar?   | 14        |
| <b>2. MATERIAL UND METHODEN</b>  | <b>15</b> |
| 2.1. Studiendesign   | 15        |
| 2.2. Einschlusskriterien   | 15        |
| 2.3. Ausschlusskriterien   | 16        |
| 2.4. Studiendurchführung   | 16        |
| 2.5. Diagnose  | 17        |
| 2.6. FDG – PET: Methode und Durchführung   | 17        |
| 2.7. Referenzmethoden und Diagnosestellung   | 20        |
| 2.7.1. Laborparameter BSG und CRP  | 20        |
| 2.7.2. Radiologische Untersuchung  | 20        |
| 2.7.3. mikrobiologische Untersuchung des Gelenkpunktats  | 23        |
| 2.7.4. Histologie: Pathologische Untersuchung  | 25        |

|   |           |
|---|-----------|
| Inhaltsverzeichnis  | 2         |
| <b>3. ERGEBNISSE</b>  | <b>28</b> |
| <b>TEIL 1: ASEPTISCHER PROTHESENWECHSEL</b>   | <b>28</b> |
| 3.1. Patienten  | 28        |
| 3.2. Übersicht der Ergebnisse   | 31        |
| <b>TEIL 2: PATIENTENKOLLEKTIV FDG- PET</b>  | <b>39</b> |
| 3.3. Patientenkollektiv FDG- PET:   | 39        |
| 3.4. Laborwerte, mikrobiologische und histologische Ergebnisse                        | 43        |
| 3.5. Ergebnisse der FDG- PET- Untersuchung:   | 47        |
| 3.6. Auswertung der PET- Untersuchungen im Vergleich zur Mikrobiologie und Pathologie | 51        |
| <b>4. DISKUSSION</b>  | <b>53</b> |
| 4.1. Aseptischer Prothesenwechsel   | 53        |
| 4.2. Die 18 F- FDG- PET in der Diagnostik der Endoprotheseninfektion                  | 56        |
| <b>5. ZUSAMMENFASSUNG</b>   | <b>61</b> |
| <b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b>  | <b>63</b> |
| <b>TABELLENVERZEICHNIS</b>  | <b>64</b> |
| <b>BILDANHANG</b>   | <b>66</b> |
| <b>LITERATURVERZEICHNIS</b>   | <b>72</b> |
| <b>DANKSAGUNG</b>   | <b>81</b> |
| <b>LEBENS LAUF</b>  | <b>82</b> |

## Abkürzungen und Einheiten

|       |                              |
|-------|------------------------------|
| Abb.  | Abbildung                    |
| bzgl. | bezüglich                    |
| bzw.  | beziehungsweise              |
| °C    | Grad Celsius                 |
| ca.   | circa                        |
| d.h.  | das heißt                    |
| DNA   | Desoxyribonukleinsäure       |
| FDG   | Fluordeoxyglucose            |
| ml    | Milliliter                   |
| PET   | Positronemmissiontomographie |
| PCR   | Polymerasekettenreaktion     |
| ROI   | region of interest           |
| rpm   | rounds per minute            |
| TEP   | Totalendoprothese            |

## 1. Einleitung

### 1.1. Endoprothetik

Die ersten Versuche zum Ersatz zerstörter Gelenke wurden bereits im 19. Jahrhundert durch Themistokles Gluck beschrieben, welche jedoch aufgrund inakzeptabel hoher Infektionsraten erfolglos blieben. Weitere Entwicklungen folgten in der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts durch Smith- Petersen (Kunststoff- bzw. Metallinterponat über dem Hüftkopf), Moore (Schenkelhalsnagel mit Vitalliumkopf), den Brüdern Judet (Schenkelhalsnagel mit Acrylkopf), Thompson (Kopf- Schaft- Prothese aus Vitallium) und Urist (Metallacetabulum) (Wroblewski et al. 1989 S. 388).

Die Ära der Hüftendoprothetik begann 1938, als Wiles die erste Hüftendoprothese implantierte (Wiles et al. 1957/58 S. 488). Nach anfänglichen Problemen, wie der kurzen Standzeit und hohen Infektionsraten (Wroblewski et al. 1989 S. 389), gewann die Endoprothetik vor allem durch die Einführung des Knochenzements und des Low Friction Prinzips mit der Kombination eines weichen und eines harten Gelenkpartners (Metall- Polyethylen) durch Charnley in den frühen 60iger Jahre an Bedeutung. (Charnley et al. 1961 S.1130). Weitere Entwicklungen durch Charnley waren für die Endoprothetik wegweisend: zum einen konnte durch den Einsatz von Reinraumtechnik die Infektionsrate deutlich gesenkt werden, zum anderen konnte durch die Einführung des Knochenzements (Polymethylmetacrylat, PMMA) eine formschlüssige Kraftübertragung vom Implantat in den acetabulären und femoralen Knochen und somit die Voraussetzung für eine stabile Verankerung der Prothese erzielt werden (Charnley et al. 1961 S.1130).

Ein immer noch relativ häufiges Versagen des Zementmantels sowie Hitznekrosen durch hohe Aushärtungstemperaturen des Polymers führten, bei gestiegenen Ansprüchen, immer noch zu relativ hohen Raten an Osteolysen und aseptischen Lockerungen.

Durch Müller, Mittelmeier und Judet (Judet R. et al. 1975 S. 828, Judet R. et al 1978 S. 76, Mittelmeier 1974 S. 27) kam es in den 70iger Jahren zur Rückkehr auf die zementfreie Prothesenverankerung, da die

Langzeitergebnisse der zementierten Techniken trotz aller Fortschritte noch unbefriedigend waren. Basierend auf der Vergrößerung der Prothesen-Implantatlager- Grenzfläche wurden zementfrei zu implantierende Prothesen mit vergrößerter Oberfläche durch Volumenzunahme und Oberflächenstrukturierung entwickelt (Mittelmeier H. 1974 S.28).

Ziel sollte die dauerhafte biologische Verankerung zwischen Prothese und Knochen, durch Einwachsen von Spongiosa in die Prothesenoberfläche, sein.

Nichts desto trotz konnte das Problem - die Lockerung-, auch durch ständige Weiterentwicklung der Endoprothesen, nicht vollständig gelöst werden.

## **1.2. Versagen von Endoprothesen**

Der Gelenkersatz hat sich inzwischen als einer der erfolgreichsten operativen Eingriffe etabliert (Simank et al. 1998 S. 39), so dass die Zahl der Endoprothesenimplantationen, 1,5 Millionen Hüfttotalendoprothesen jährlich weltweit (Simank et al. 1998 S. 38), stetig steigt.

Die langfristige Hauptkomplikation aller Endoprothesen ist die aseptische Lockerung (Simank et al. 1998 S. 39). Die subjektiven Leitsymptome der Prothesenlockerung sind Schmerzen und Gebrauchsunfähigkeit des Gelenks, allerdings schließen sich Beschwerdefreiheit und eine Lockerung der Prothese nicht gegenseitig aus.

Mit zunehmender Standzeit der Prothese lässt sich auch eine zunehmende Lockerungsrate nachweisen, was zu einem progredienten Substanzverlust des Knochens führt (Simank et al. 1998 S. 40, Willert et al 1989 S. 352). Dieser wird auf ein Ungleichgewicht zwischen Abriebprodukten der Gelenkpartner und einer Reaktion lokaler Abwehrzellen zurückgeführt (Willert et al 1989 S. 352). Übersteigt die Abriebmenge die Kapazität lokaler Histiozyten und Riesenzellen, kommt es zur Bildung von Granulomen an der Implantat-Knochengrenze, die Umbau und Resorption des Knochens zur Folge haben. Außerdem neigt das Granulomgewebe zur Bildung von Nekrosen. Beide Mechanismen führen zum osteoklastären Abbau des Knochens, der sich als

umschriebene Osteolysen in der unmittelbaren Implantatumgebung im Röntgenbild manifestiert (Willert et al. 1989 S. 353).

Malchau et al beschrieben die aseptische Lockerung als Hauptkomplikation, gefolgt von der Infektion der Totalendoprothese. Weitere Gründe für einen Prothesenwechsel sind Luxationen, periprothetische Frakturen und Implantatfrakturen (Malchau et al. 2002 S1-21).

| <b>Gründe</b>        | <b>Prozent</b> |
|----------------------|----------------|
| Aseptische Lockerung | 75,3           |
| Frühe Infektion      | 6,7            |
| Luxation             | 5,8            |
| Fraktur              | 5,1            |
| Technischer Fehler   | 3              |
| Implantatfraktur     | 1,5            |
| Späte Infektion      | 0,9            |
| Polyethylenabrieb    | 0,9            |
| andere               | 0,8            |

*Tabelle 1: Gründe für Wechseloperation ( Malchau et al 2002)*

### **1.3. Probleme der Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Prothesenlockerung**

Die periprothetische Infektion stellt eine wichtige Komplikation des operativen Gelenkersatzes dar. Genaue Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Lockerung ist entscheidend für die weitere Behandlung des Patienten und wichtig für kosteneffektives Patientenmanagement (Geipel et al. 2004 S. 1412, Mumme et al. 2005 S.2, Vanquickenborne et al. 2003 S.706).

Eine „übersehene“ Infektion mit folglich inadäquater Behandlung kann fatale Folgen haben, da es zu einer erneuten Infektion der neu implantierten Prothese kommt.



Einige Autoren klassifizieren die periprothetische Infektion in 4 Kategorien (Tsukayama et al 1996 S. 514):

1. positiver intraoperative Kultur während des Prothesenwechsels
2. frühe postoperative Infektion (< 1 Monat)
3. akute hämatogene Infektion
4. späte (chronische) Infektion (> 1 Monat)

Ebenso wird die Art der Infektion gegliedert:

1. chirurgische Kontamination
2. hämatogene Streuung
3. Wiederauftreten einer früheren Infektion der Hüfte
4. Streuung per continuitatem ausgehend von einem lokalen Herd

Einige Faktoren sind prädisponierend für eine Infektion der Prothese, wie rheumatische Erkrankungen, Diabetes mellitus, offene Wunden oder Steroidtherapie. Besonders hier ergeben sich Probleme bei der präoperativen Diagnostik, da keine Verfahren mit 100 % Spezifität und Sensitivität zur Verfügung stehen (Gollwitzer et al. 2006 S. 910). Eine exakte präoperative Diagnostik, auch unter Beachtung der Risikofaktoren, ist entscheidend für die Therapie.

### **Anamnese und klinische Symptome**

Zur Beurteilung des Protheseninfekts gehören die genaue Erhebung der Anamnese und die Durchsicht der Dokumentation der bisherigen Behandlung.

Symptome wie andauernden Schmerzen, v.a. nach einem schmerzfreien Intervall, oder neu aufgetretene Schmerzen, Rötung, Schwellung, Fistelbildung und Vorerkrankungen als Streuherde leiten den Verdacht auf eine periprothetische Infektion (Kaltsas et al. 2004 S. 268). Eine frühere Antibiotikatherapie nach Prothesenimplantation kann ebenfalls einen Hinweis auf das Vorliegen einer Infektion bzw. Wundheilungsstörungen geben.

## **Röntgendiagnostik**

Zu jeder Infektabklärung gehören eine konventionelle Röntgenaufnahme in 2 Ebenen und der Vergleich zu allen Voraufnahmen zur Beurteilung von Lockerungszeichen oder periostalen Veränderungen.

Die Radiologie kann bei der Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Prothesenlockerung mittels fokalen Osteolysen, röntgendurchlässige Linien und periostalen Knochenanbauten behilflich sein, wobei v.a. früh auftretende Osteolysen infektverdächtig sind (Maurer et al. 2006 S. 920). Zusätzliche Informationen kann die Computertomographie liefern, eine Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Lockerung ist jedoch mittels Röntgenuntersuchungen nicht möglich. Der radiologischen Diagnostik kommt, vor allem zum Ausschluss anderer, insbesondere mechanischer Schmerzursachen, Bedeutung zu.

Im Allgemeinen wird bei einem fortschreitenden periprothetischen Saum von Endoprothesenlockerung gesprochen. Radiologische Veränderungen bei Protheseninfektion sind selten und nicht beweisend. Allerdings kann ein Knochensubstanzverlust mit fokalen Osteolysen oder Knochenneubildungen auch als Zeichen einer TEP- Infektion gewertet werden (Arcq et al. 1973 S. 117, DeLEE et al. 1976 S. 29).

Stress – Shielding oder Stressprotection sind andere Phänomene, die im Röntgen erfasst werden können, d.h. eine Veränderung der periprothetischen Knochensubstanz nach der Implantation, da die Kraft – und Spannungsverteilung am Knochen verändert wird. Kortikale Atrophie und Hypertrophie werden als Zeichen der unphysiologischen Kraftverteilung beobachtet und können wie späte Osteolysen als Zeichen einer aseptischen Lockerung gewertet werden (DeLEE et al. 1976 S. 29).

## **Labordiagnostik**

Ebenso können erhöhte Laborparameter wie C- reaktives Protein, Leukozytenzahl und Blutsenkungsgeschwindigkeit bei der Differenzierung weiterhelfen. Ein über längere Zeit erhöhtes C- reaktives Protein kann auf eine Infektion hindeuten, kann aber auch bei anderen chronischen Infekten erhöht sein. Böttner et al. konnten einen Zusammenhang zwischen erhöhten Interleukin- 6-Spiegel und septischer Lockerung darstellen (Böttner et al. 2007

S. 94). Ebenso zeigten Böttner et al. einen erhöhten Procalcitonin- Spiegel, eine Vorstufe des Calcitonins, bei Patienten mit systemischen Infektionen.

Tumor-Nekrose-Faktor  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) als diagnostischer Marker für eine periprothetische Infektion zeigte eine geringere Sensitivität als CRP und eine niedrigere Spezifität als Procalcitonin (Böttner et al. 2007 S. 97).

Wenn die Klinik und die Anamnese des Patienten eine septische Lockerung vermuten lässt, ist der nächste Schritt die Punktion des Gelenks. Das Punktat sollte unmittelbar ins Labor transportiert werden und die Inkubationszeit sollte bei mindestens 10 Tagen liegen.

Mehr als 50.000 Leukozyten/ $\mu$ l in Verbindung mit mehr als 65% polymorphkernigen Zellen weisen auf eine Infektion des Gelenks hin. Wobei, insbesondere bei der mikrobiologischen Diagnostik des Punktats, auch hier Probleme wie unsterile Punktion (Kontamination durch die natürliche Hautflora) und Antibiotika- Einnahme zu falschen Ergebnissen führen können (Kraemer et al. 1993 S. 613).

Mikrobiologische Standardverfahren und Gram- Färbung führen oft zu falsch negativen Resultaten. Um dieses Problem zu umgehen ist die Polymerasekettenreaktion (PCR) als ein schnelles und genaues Verfahren entwickelt worden, das bakterienspezifische DNA detektiert. Sogar bei Infektionen mit minimaler Bakterienlast lässt sich die Amplifikation der DNA durchführen und so die Infektion erkennen (Mariani et al. 1996 S. 11). Diese Methode ist allerdings sehr unspezifisch und lässt keine Differenzierung zwischen vitalen und toten Bakterien zu.

### **Nuklearmedizinische Techniken**

Nuklearmedizinische Techniken, wie die Technetium- 99 Skelett Szintigraphie sind zwar sensitiv aber nicht ausreichend spezifisch für die Diagnose Infektion. Ebenso ist Gallium- 67 Citrat, ein Radioisotop, das sich im entzündlichen Gewebe anreichert, nicht spezifisch. Außerdem können die Skelett-Szintigraphie postoperativ ca. 1 Jahr pathologisch ausfallen und sind somit nicht geeignet für die Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Lockerung.

Ein weiteres Verfahren ist die Leukozytenszintigraphie. Hier werden die patienteneigenen Leukozyten entnommen, radioaktiv markiert und wieder reinjeziert. Hier wurden aber falsch-positive Befunde V.a. durch die postoperative Aktivierung des Knochenmarks um die Prothese gezeigt.

Die Sensitivität ist daher geringer als bei der Technetium- 99 Skelett-Szintigraphie, die Spezifität dagegen höher (Palestro et al. 1991 S. 260).

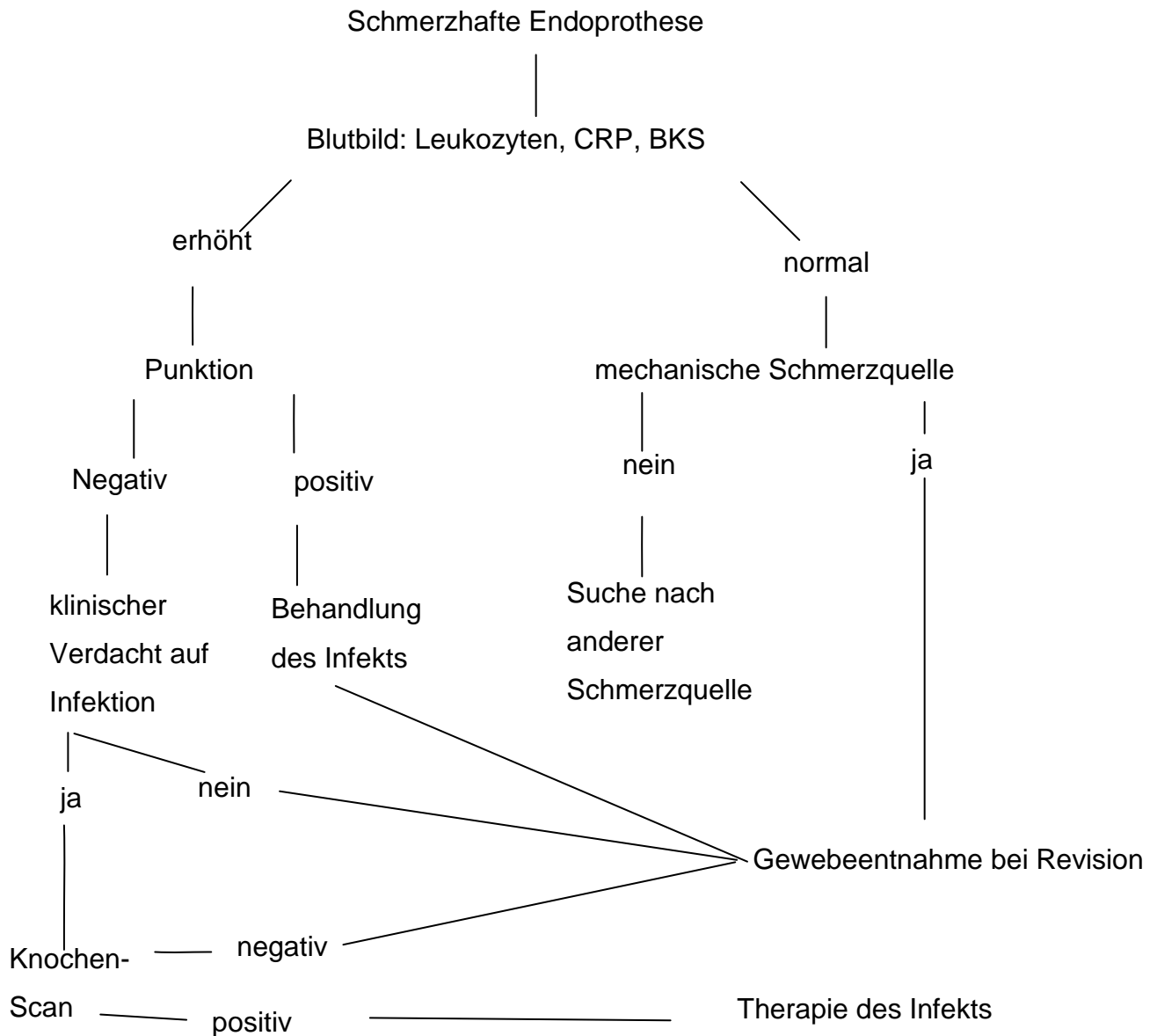
Die Antigranulozytenszintigraphie nutzt radioaktiv markierte monoklonale Antikörper gegen humane Granulozyten zum indirekten Nachweis von Infektionsherden. Allerdings zeigt sich auch eine positive Knochenmarksdarstellung. Vorteile der Antigranulozytenszintigraphie gegenüber der Leukozytenszintigraphie sind die schnelle Verfügbarkeit ohne aufwendige Leukozytenisolation und eine geringere Strahlenexposition. Nachteile sind die Gefahr einer allergischen Reaktion bzw. eines allergischen Schocks, da murine Antikörper eingesetzt werden (Klett et al. 2001 S. 418).

Eine Wechseloperation bei unerkannter Infektion in infiziertes Gewebe hat eine persistierende Infektion mit fehlerhafter Behandlung, zunehmenden Behandlungskosten und keine Verbesserung für den Patienten zu Folge (De Winter et al. 2001 S. 652, Salvati et al. 1982 S. 70, Spangehl et al.1997 S. 1578), was zu fatalen Folgen wie Knochenverlust oder einer erneuten OP führen kann.

Die ideale Behandlung bei periprothetischer Infektion umfasst frühe testgerechte Antibiotikagabe kombiniert mit Inzision und radikalem Debridement bei akutem Infekt (Salvati et al. 1982 S. 70) oder einen zweizeitigen Prothesenwechsel (Maurer et al. 2006 S. 920).

Die Differenzierung kann somit nur intraoperativ mittels Gewebeproben und mikrobiologischen Gewebekulturen erfolgen. Wobei auch hier von einigen Autoren von falsch- negativen bzw. falsch- positiven Resultaten aufgrund von präoperativer Antibiotikagabe bzw. von schlecht wachsenden Bakterien berichtet wird (Della Valle et al. 2004 S. 29, Kaltsas et al. 2004 S. 269).

Im Folgenden werden die Möglichkeiten der Differenzierung wiedergegeben:



#### 1.4. Bisherige Erfahrung mit FDG – PET bei Infektionen

Schon 1962 wurde von Rankowitz et al. und von Robertson et al. die tomographische Bilddarstellung mittels Positronenstrahlen beschrieben. Der erste industriereife Positronemissionstomograph wurde 1975 vorgestellt. Durch Verwendung des von Ido et al. 1977 synthetisierten FDG konnte zum ersten Mal der Glukosestoffwechsel zunächst an der Ratte, später auch am Menschen, untersucht werden (Wieler S. 2).

Die 2- (F- 18) fluor-2- deoxy- D- Glucose PET (FDG- PET) wird im klinischen Alltag bisher vornehmlich in der onkologischen, zerebralen und myokardialen Diagnostik eingesetzt. Falsch- positive Befunde in der Tumordiagnostik wiesen das Augenmerk auf den Einsatz von FDG in der Entzündungsdiagnostik, denn aktivierte Entzündungszellen, wie Leukozyten, Granulozyten, Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen haben im Vergleich zum umliegenden Gewebe ebenfalls einen gesteigerten Glucosemetabolismus (Mumme et al. 2003 S. 592).

Bisherige Studien zeigten, dass die FDG- PET in der Diagnostik von Infektionen v.a. zur Diagnostik der Osteomyelitis herangezogen werden kann.

Vor allem wurde gezeigt, dass hier die FDG- PET der Mehrphasenskelettszintigraphie mit SPECT in Sensitivität und Spezifität überlegen ist (Crymes et al. 2004 S. 12, Zhuang et al. 2005 S. 123).

Bisherige Studien ergaben Hinweise, dass möglicherweise die FDG- PET die Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Prothesenlockerung erlaubt. Durch die Positronemissionstomographie mit FDG konnte gezeigt werden, dass entzündliche Gewebeanteile in Folge des erhöhten Glucosemetabolismus in Entzündungszellen dargestellt werden können (Temmermann et al. 2003 S. 960, Vanquickeborne et al. 2003 S. 711, Zhuang et al. 2002 S. 47, Zhuang et al. 2005 S. 130).

Tomographische Bilder mit 18- FDG bieten eine besser räumliche Auflösung als szintigraphische Methoden. Hinzu kommt, dass die die FDG- PET innerhalb von 2 Stunden nach Injektion des Metaboliten durchgeführt werden kann, da die radioaktiv markierte Glukose in den Entzündungszellen schnell anflutet (Hamkens et al. S. 60, Vanquickeborne et al. 2003 S.710).

### **1.5. Nachweis und Bedeutung positiver bakterieller Befunde bei sog. aseptischen Prothesenlockerungen**

Die Lockerung der Totalendoprothese ist ein großes medizinisches und chirurgisches Problem und ist die größte Komplikation nach einer Totalendoprothesenimplantation.

Die Ätiologie der „aseptischen Lockerung“ ist weitgehend bekannt. Es werden neben Abrieb und Streß- Shielding auch periprothetische Osteolysen und subakute periprothetische Infektion, vor allem mit koagulasenegativen Staphylokokken, diskutiert.

Wenn man den letzten Gedanken Glauben schenken kann, würde man Keime um die Prothese selbst und im umgebenden Gewebe finden.

Tunney et al. beschrieb ein Wachstum der Bakterien auf der Prothesenoberfläche, weshalb diese in vielen Fällen nicht mittels Punktion und mikrobiologischen Standardtechniken nachgewiesen werden können.

Es ist also notwendig spezielle Verfahrenstechniken, wie PCR oder Ultraschalltechniken, die Bakterien von dem Implantat lösen, zu verwenden um eine septische von einer aseptischen Lockerung zu differenzieren (Tunney et al. 1998 S.568).

Ein positiver bakterieller Befund bei Prothesenwechsel zieht ein anderes Behandlungskonzept nach sich als bei einer aseptischen Lockerung. Eine Wechseloperation bei unerkannter Infektion in infiziertes Gewebe kann mit hoher Wahrscheinlichkeit eine persistierende Infektion zur Folge haben (De Winter et al. 2001 S. 652, Salvati et al. 1982 S. 70, Spangehl et al.1997 S. 1578). Eine korrekte präoperative Diagnostik ist somit entscheidend für die Therapie. Neue Verfahren zur präoperativen Sicherung der Diagnose Infektion sind somit notwendig.

## **1.6. Fragestellung**

### 1.6.1. Wie häufig können bei so genannten aseptischen Revisionsoperationen Bakterien mittels sensitiver Verfahren nachgewiesen werden?

Ziel ist zu untersuchen, ob bei primär aseptischen Revisionsoperationen durch Untersuchung der Implantatoberfläche oder mittels Polymerase Chain Reaction (PCR) ein Bakteriennachweis zu sichern ist.

### 1.6.2. Stellt FDG- PET ein geeignetes Verfahren zur Diagnostik von Endoprotheseninfektion dar?

Ziel dieser Studie ist es die Genauigkeit der FDG- PET in der Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Prothesenlockerung anhand von radiologischen, mikrobiologischen, laborchemischen und histopathologischen Referenz- Untersuchungen darzustellen.



## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

#### Teil 1: Bakteriennachweis bei primär aseptischen Prothesenlockerungen

Es erfolgte eine prospektive Studie an der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie der TU München, in die zwischen März 2003 und Dezember 2003 konsekutiv alle Patienten eingeschlossen wurden, bei welchen aufgrund einer Prothesenlockerung von Knie oder Hüfte eine Wechseloperation durchgeführt wurde.

#### Teil 2: FDG- PET

Wir führten eine prospektive Studie an der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie der TU München durch, in die zwischen März 2003 und Dezember 2003 alle Patienten eingeschlossen wurden, bei denen aufgrund einer Lockerung von Knie- oder Hüft- TEP eine Wechseloperation durchgeführt wurde.

Zusätzlich wurden an der BG Unfallklinik Murnau konsekutiv Patienten mit Verdacht auf Endoprotheseninfektion eingeschlossen.

Patienten, welche die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten und ihr Einverständnis schriftlich erklärten, wurden in die Studie aufgenommen.

Bei Patienten mit Knie- oder Hüftendoprothesen sollte im Rahmen der präoperativen Vorbereitung eine FDG- PET Untersuchung durchgeführt werden. Intraoperativ im Rahmen des normalen Operationsablaufs entnommenes Gewebe und Gelenkflüssigkeit, und ebenso die entnommene Gelenkendoprothese, wurden mikrobiologisch – auch mittels PCR- untersucht.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission des Klinikums rechts der Isar genehmigt.

### **2.2. Einschlusskriterien**

Patienten mit Lockerung von Totalendoprothesen, die mit einem kompletten oder partiellen Endoprothesenwechsel behandelt wurden, wurden in diese Studie aufgenommen. Zusätzlich wurde vorausgesetzt, dass die Patienten

älter als 18 Jahre waren und dass eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag.

### **2.3. Ausschlusskriterien**

Patienten, deren Implantat sich intraoperativ als fest herausstellte, wurden nachträglich aus der Studie ausgeschlossen. Patienten, die auf Grund von anderen Ursachen (Implantatbruch, rezidivierende Luxationen) mit einem Endoprothesenwechsel behandelt wurden, wurden aus der Studie ausgeschlossen.

Weitere Ausschlusskriterien waren akute bzw. chronische Infektionen anderer Körperteile, nicht am betroffenen Gelenk. Ein unzureichend eingestellter Diabetes mellitus waren ebenfalls Kontraindikationen für die Aufnahme in die FDG- PET- Studie.

### **2.4. Studiendurchführung**

Am Tag der stationären Aufnahme wurde die FDG – PET nach einem klinisch etablierten Protokoll durchgeführt. Anschließend erfolgte die stationäre Aufnahme und OP – Vorbereitung, präoperative Laboruntersuchungen (CRP, BKS, Leukozytenzahl), konventionelles Röntgen.

Während der Prothesenwechseloperation wurden Gelenkpunktat, Pseudokapsel, Implantat- Knochen- Interface und das Implantat unter sterilen Bedingungen gesammelt.

Das Gelenkpunktat wurde direkt in einem sterilen Cryogefäß in flüssigen Stickstoff bei -80 ° C gelagert und ohne Unterbrechung der Kühlkette im Institut für medizinische Mikrobiologie an der Universität Münster mittels Bakterienkultur und molekularbiologischer Verfahren (PCR) auf Bakterien untersucht.

Die Pseudokapsel wurde geteilt und jeweils in die Pathologie am Klinikum rechts der Isar zur Beurteilung nach Mirra et al. und ebenfalls in flüssigen Stickstoff tiefgefroren, bei -80 ° C gelagert und im Institut für medizinische Mikrobiologie an der Universität Münster mikrobiologisch beurteilt.

Interfacegewebe aus dem Implantat- Knochen- Interface wurde ebenfalls geteilt und beide Teile in flüssigen Stickstoff bei – 80°C tief gefroren und

im Institut für medizinische Mikrobiologie an der Universität Münster mikrobiologisch untersucht.

Das Implantat wurde in physiologischer Kochsalzlösung einem 15 minütigen sterilen Ultraschallbad, Frequenz 55kHz, bei Raumtemperatur, zur Befreiung von evtl. anhaftenden Mikroorganismen, unterzogen. Eine komplette Ablösung adhärenter Bakterien durch Ultraschall konnte in früheren Untersuchungen nachgewiesen werden (Gollwitzer et al. 2003). Je 100 ml der umgebenden Lösung wurde in zwei Flacons Tubes abgezogen und 5 Minuten bei 2000 rpm und 4 °C zentrifugiert.

Der Überstand wurde verworfen, der Bodensatz in 5 ml Nährmedium resuspendiert und in flüssigen Stickstoff bei -80 ° C gelagert und ebenfalls im Institut für medizinische Mikrobiologie an der Universität Münster mikrobiologisch beurteilt.

## 2.5. Diagnose

In die Studie aufgenommen wurden Patienten mit der Diagnose einer TEP-Lockerung. Da kein Goldstandard zur Diagnosesicherung existierte, wurde für die Diagnose „septische Endoprothesenlockerung“ gefordert: zwei positive Hauptkriterien oder ein positives Haupt- und ein positives Nebenkriterium, oder der wiederholte Nachweis desselben Keims im Rahmen einer Etappenlavage. (Tab.:2)

| <b>Hauptkriterium</b>                              | <b>Nebenkriterium</b>   |
|--|-------------------------|
| > 2 positive Gewebekulturen aus Kapsel / Interface | CRP > 1 mg/dl           |
| Positive Histologie ( Mirra et al.)                | Positive Gelenkpunktion |

Tab 2: Haupt- und Nebenkriterien zur Diagnosestellung der septischen Prothesenlockerung

## 2.6. FDG – PET: Methode und Durchführung

Mittels radioaktiv markierter F- 18- Deoxyglucose kann im PET eine Steigerung des Glukosestoffwechsels nachgewiesen werden. Der radioaktiv markierte Metabolit reichert sich in Gewebe mit erhöhtem Glucosestoffwechsel an und kann dort mittels PET nachgewiesen werden. Damit die F- 18- FDG

adäquat intrazellulär aufgenommen wird ist ein niedriger Blutglukosespiegel entscheidend (DeWinter et al. 2001 S. 654).

Am Tag der stationären Aufnahme wurde die FDG- PET nach einem klinisch etablierten Protokoll durchgeführt. Dabei wurde den nüchternen Patienten 150-200 MBq F- 18- FDG intravenös appliziert (6.07 mCi). Nach 60 min wurden die Aufnahmen der jeweiligen Gelenkregion durchgeführt.

Die Befundung der PET- Bilder erfolgte verblindet, durch einen unabhängigen erfahrenen Untersucher am Institut für Nuklearmedizin der TU München, an schwächungskorrigierten und nicht schwächungskorrigierten Aufnahmen. Die FDG- PET- Scans wurden zunächst ohne vorliegende Röntgenbilder ausgewertet. Im Anschluss erfolgte eine zweite verblindete Auswertung unter Berücksichtigung der aktuellen radiologischen Bildgebung. Die Ergebnisse beider Auswertungen wurden im Anschluss verglichen. Zur Orientierung dienten dabei die koronaren Schichtbilder, auf denen die Grenze zwischen Prothese und umgebenden Knochen bzw. Weichteilgewebe optimal getroffen wurde. Die Prothesengrenzfläche wurde für Hüfttotal-endoprothesen in je 1 Segment für die Pfanne und 5 Segmente für den Prothesenschaft unterteilt (Abb. 1). Hinzu kam je ein weiteres Segment für den lateralen und medialen Prothesenhals. Für Knieendoprothesen wurden je 3 Segmente tibial und femoral definiert. Die Patella wird separat beurteilt (Abb. 1).

| <b>ROI</b> | <b>Hüftendoprothese</b> | <b>Knieendoprothese</b> |
|------------|-------------------------|-------------------------|
| 1          | Trochanter major        | Femoraler Teil          |
| 2          | Femur lateral           | Lateraler Femurcondylus |
| 3          | Spitze Stiel            | Medialer Femurcondylus  |
| 4          | Femur medial            | Kapsel                  |
| 5          | Trochanter minor        | Laterales Tibiaplateau  |
| 6          | Medialer Hals           | Mediales Tibiaplateau   |
| 7          | Hüftpfanne              | Tibialer Teil           |
| 8          | Lateraler Hals          | Patella                 |

Tab 3. Unterteilung H-TEP, K-TEP zur Beurteilung der FDG- PET

Der FDG- Uptake wurde für jedes dieser Segmente in 6 verschiedene Dichten eingeteilt: von 0, entsprechend einer Aufnahme wie im Hintergrund, bis 4, entsprechend der FDG- Aufnahme des Urins.

Bei der Beurteilung der Hüftendoprothesen wurde der FDG- Uptake des Beckenknochens als Bezug herangezogen, wobei hier der Uptake in gering mehr als Beckenknochen (3a) und deutlich mehr als Beckenknochen (3b) unterteilt wurde (Tab. 4).

Bei den Knieendoprothesen wurde das umliegende Weichteilgewebe als Referenz herangezogen. Auch wird wieder in 3a und 3b unterteilt.

Bei Hüft- als auch Knieendoprothesen wurde ab einem FDG- Uptake von 3b von einer Infektion ausgegangen.

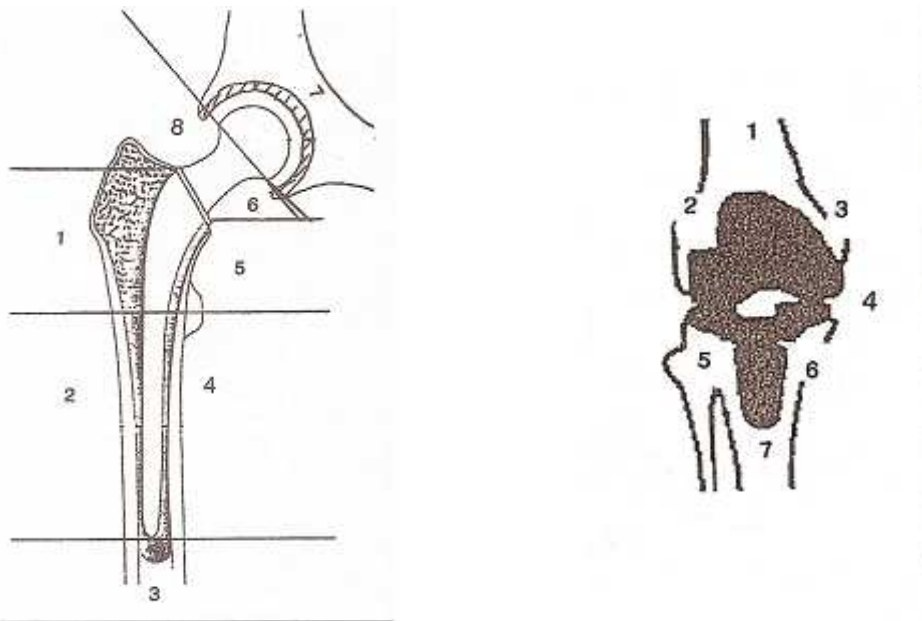


Abb. 1. Einteilung H-TEP, K-TEP

|    | <b>Hüftendoprothese</b>       | <b>Knieendoprothese</b>   |
|----|-------------------------------|---------------------------|
| 0  | Hintergrund                   | Hintergrund               |
| 1  | < Beckenknochen               | < Weichteil               |
| 2  | = Beckenknochen               | = Weichteil               |
| 3a | Gering mehr als Beckenknochen | Gering mehr als Weichteil |

|    | <b>Hüftendoprothese</b>         | <b>Knieendoprothese</b>     |
|----|---------------------------------|-----------------------------|
| 3b | Deutlich mehr als Beckenknochen | Deutlich mehr als Weichteil |
| 4  | = Urin                          | = Urin                      |

Tab. 4: Dichteeinteilung des FDG-Uptakes

## 2.7. Referenzmethoden und Diagnosestellung

Neben der FDG- PET wurden etablierte Standardverfahren zur Differenzierung und Diagnostik der Prothesenlockerung und Infektion durchgeführt. Dazu gehörten neben einer gründlichen Anamnese und klinischen Untersuchung auch laborchemischen Entzündungsparameter (BSG, CRP), Röntgen, mikrobiologische Untersuchung von Gelenkpunktat und Interfacegewebe sowie die histopathologische Untersuchung der Pseudokapsel.

### 2.7.1. Laborparameter BSG und CRP

Präoperativ wurde bei allen Patienten die Entzündungsparameter CRP und BSG bestimmt, welche nach Anamnese und klinischer Untersuchung entscheidende Faktoren in der Infektionsdiagnostik sind. Wurden die festgelegten Grenzwerte (CRP < 0,5 mg/dl, BSG < 10mm/h) überschritten, wurde dies als ein Hinweis auf ein entzündliches Geschehen gesehen. In die endgültige Diagnosestellung wurde nur der CRP- Wert aufgenommen.

### 2.7.2. Radiologische Untersuchung

Die radiologische Beurteilung der Hüfttotalendoprothesen erfolgte anhand einer konventionellen Beckenübersichtsaufnahme bzw. die der Knieendoprothesen anhand von konventionellen Röntgenbildern in 2 Ebenen.

Die Beurteilung der Lockerungszeichen wurde durch zwei unabhängige, verblindete Assistenzärzte der Orthopädischen Klinik der TU München beurteilt.

Die Einteilung erfolgte nach den im Folgenden aufgelisteten Tabellen:

**Radiologische Beurteilung zementierter Hüftpfannen nach Hodgkinson et al.** (Hodgkins et al. 1988 S. 107)

| <b>Klassifikation</b> | <b>Röntgenzeichen</b>                    |
|-----------------------|--|
| Typ 0                 | Keine Demarkation                        |
| Typ 1                 | Äußeres Drittel demarkiert               |
| Typ 2                 | Äußeres und mittleres Drittel demarkiert |
| Typ 3                 | komplett demarkiert                      |
| Typ 4                 | Migration der Pfanne                     |

Tab. 5: Beurteilung nach Hodgkinson et al.

**Radiologische Beurteilung zementierter Hüftstiele nach Harris et al.** (Harris et al. 1982 S. 1065)

| <b>Klassifikation</b>     | <b>Röntgenzeichen</b>  |
|---------------------------|--|
| Mögliche Lockerung        | Strahlendurchlässige Linie zwischen Zement und Knochen > 50% und weniger als 100% des Implantats |
| Wahrscheinliche Lockerung | Strahlendurchlässige Linie zwischen Zement und Knochen um gesamtes Implantat                     |
| Definitive Lockerung      | Definitive Migration (strahlendurchlässige Linie, Risse im Zement, Einsinken)                    |

Tab. 6: Beurteilung nach Harris et al.

**Radiologische Beurteilung zementfreier Hüftstiele nach Engh et al.** (Engh et al. 1987 S. 48)

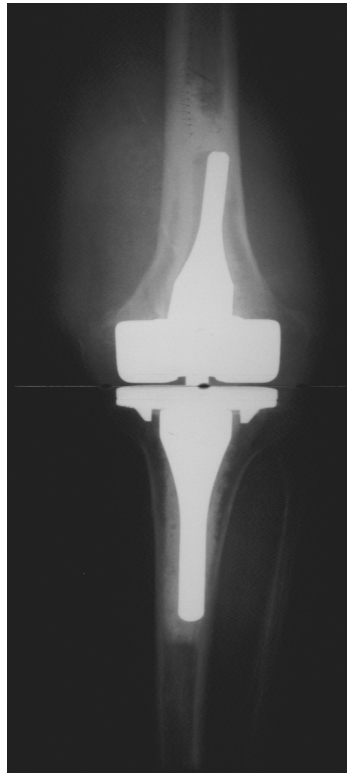
| <b>Klassifikation</b>          | <b>Röntgenzeichen</b>  |
|--------------------------------|--|
| Stabile knöchernen Integration | Kein Einsinken, keine oder minimale röntgendichte Linie entlang Stiel  |
| Stabile fibröse Integration    | Keine progressive Migration; extensive parallele röntgendichte Linie um Schaft; keine kortikale Hypertrophie |
| Instabiles Implantat           | Progressive Migration oder starkes Einsinken; divergente röntgendichte Linien; lokale kortikale Hypertrophie |

Tab. 7: Beurteilung nach Engh et al.



*Abb 2.: instabiles Implantat: Progressive Migration oder starkes Einsinken; divergente röntgendichte Linien; lokale kortikale Hypertrophie*





*Abb.3 Lockerung: Lösung des femoralen Stiels im Bereich des Implantat- Zement- Interface*

### 2.7.3. Mikrobiologische Untersuchung des Gelenkpunktats

Die Punktion des Gelenks fand unter sterilen Bedingungen, vor der Applikation der Antibiotikaprophylaxe, und während der Revisionsoperation statt. Nach Haut- und Faszieneröffnung wurde das noch nicht eröffnete Gelenk punktiert. Somit konnte von einer kontaminationsfreien Punktionstechnik ausgegangen werden. Das Punktat, direkt in einem sterilen Gefäß in flüssigen Stickstoff tief gefroren, wurde in Institut für medizinische Mikrobiologie an der Universität Münster mittels Bakterienkultur und molekularbiologischer Verfahren (PCR) auf Bakterien untersucht.

Die Gewebeanteile wurden während der Wechseloperation unter sterilen Bedingungen entnommen. Pseudokapsel und Interface wurden sofort in flüssigen Stickstoff tief gefroren.

Vom Implantat wurde nach Ultraschallbehandlung 100 ml der umgebenen Lösung abgezogen, zentrifugiert und der Bodensatz in Nährmedium suspendiert, was dann wiederum in flüssigen Stickstoff tief gefroren wurde.

Sowohl die Pseudokapsel, als auch Interface, Punktat und Implantat wurden mittels Standardkultur und PCR mikrobiologisch untersucht.

Pseudokapsel und Implantat- Interface wurden im Institut für Mikrobiologie des Universitätsklinikums Münster mindestens 12 Tage bebrütet.

|                     | <b>PCR</b> | <b>Kultur</b> | <b>Histologie</b> |
|---------------------|------------|---------------|-------------------|
| <b>Implantat</b>    | X          | X             |                   |
| <b>Pseudokapsel</b> | X          | X             | X                 |
| <b>Punktat</b>      | X          | X             |                   |
| <b>Interface</b>    | X          | X             |                   |

Tab. 8: Untersuchung der entnommenen Proben

Die PCR (Polymerase Chain Reaction) ist eine Methode zur Vermehrung von DNA. Sie ist eine thermozyklische Reaktion, wobei in jedem Zyklus theoretisch die zu Beginn bereitgestellte DNA verdoppelt wird.

Hier wurden auch Pseudokapsel, Interface, Punktat und das Implantat selbst zum Nachweis der bakteriellen DNA genutzt.

Über repetitive Sequenzen einer primergestützten DNA- Synthese gelang eine Verstärkung der Vorlagen- DNA. Der Nachweis der bakteriellen Vorlage gelang meist schon bei einer sehr geringen Bakterienmenge und erlaubt auch den Nachweis nicht mehr proliferationsfähiger Keime.

Ein Zyklus ist wie folgt aufgebaut:

### 1. Denaturierung

Doppelsträngige DNA wird bei 94 °C denaturiert, es entstehen Einzelstränge

### 2. Primer- Annealing

Ein Primer ist ein Startmolekül, von dem ausgehend die Polymerase die Einzelstrang- DNA mit den Nukleotiden, die im PCR- Ansatz enthalten sind, wieder zu einem Doppelstrang synthetisiert. Die Anlagerung des Primers erfolgt am komplementären Sequenzabschnitt im 3' Bereich der DNA und verhindert, dass sich die einzelsträngige DNA wieder selbst zusammenlagert

### 3. Extension

Hier kommen nun die restlichen Reagenzien zum Einsatz: DNA Polymerase, Nukleotide und PCR- Puffer. Die Polymerase ergänzt die Einzelstrang- DNA zur Doppelstrang- DNA.

Im letzten Schritt folgt noch die Kühlung der PCR um unspezifische Reaktionen von Primern, Nucleotiden, Polymerase zu verhindern.

Das Amplifikationsprodukt kann in einem Agarosegel nach elektrophoretischer Auftrennung sichtbar gemacht werden, indem in den Elektrophoresepuffer ein DNA – interkalierendes Agens eingeschlossen wird. Da von der Positionierung des Primers die genaue Größe des amplifizierten Abschnitts bekannt ist, kann im Vergleich zu einer DNA – Größenstandard überprüft werden, ob das erwartende Amplicon entstanden ist (Mariani et al. 1996 S. 12, Löffler et al. S.229).

#### 2.7.4. Histologie: Pathologische Untersuchung

Die histologische Analyse des periprothetischen Gewebes zeigt nach Literaturangaben eine große Übereinstimmung zwischen dem Vorkommen von akuten Entzündungszellen und von bakteriologischer Infektion und wurde deshalb zur Diagnosesicherung herangezogen (Mirra et al. 1982 S.177).

Das Kapselgewebe wurde in unserer Studie in 10 % Formalin fixiert, mit Hämatoxylin und Eosin gefärbt und mit einem normalen und polarisierenden Lichtmikroskop untersucht. Das Gewebe wurde auf akute und chronische Entzündungszellen, Metall, Polyethylen und Acrylabrieb untersucht. Die maximale Konzentration wird gezählt, der Durchschnitt ermittelt und in 5 verschiedenen mikroskopischen Feldern nach folgender semi- quantitativer Technik quantifiziert:

1.akute Entzündungszellen (polymorphe Leukozyten) und mononukleare Monozyten:

0= keine

1+ = 1- 5 Zellen in 500facher Vergrößerung

2+ = 6- 49 Zellen in 500facher Vergrößerung

3+ = 50 und mehr Zellen in 500facher Vergrößerung

2.chronische Entzündungszellen ( Lymphozyten, Plasmazellen, Lymphfollikel):

1+ = 1- 9 Zellen in 500facher Vergrößerung und/ oder ein Lymphfollikel in 100 facher Vergrößerung

2+ = 10- 49 Zellen in 500facher Vergrößerung und/ oder 2- 3 Lymphfollikel in 100facher Vergrößerung

3+ = 50 und mehr Zellen in 500facher Vergrößerung und/ oder 4 oder mehr Lymphfollikel in 100facher Vergrößerung

3.Riesenzellen:

1+ = 1- 2 Zellen in 250facher Vergrößerung

2+ = 3- 8 Zellen in 250facher Vergrößerung

3+ = 9 oder mehr Zellen in 250facher Vergrößerung

4.Metallpartikel:

1+ = 1- 19 Partikel in 500facher Vergrößerung

2+ = 20- 499 Partikel in 500facher Vergrößerung

3+ = 500 oder mehr Partikel in 500facher Vergrößerung

5.Polyethylenfaser vom kleinen Typ ( weniger als 100 µm in der Länge):

1+ = 1- 9 Fasern extrazellulär liegend und/ oder 1- 9 Histozyten, die 1 oder mehr Fasern/ Zelle enthalten in 500facher Vergrößerung

2+ = 10- 19 Fasern extrazellulär liegend und/ oder 10- 19 Histozyten, die 1 oder mehr Fasern/ Zelle enthalten in 500facher Vergrößerung

3+ = 20 oder mehr Fasern extrazellulär und/ oder 20 oder mehr Histozyten, die 1 oder mehr Fasern/ Zelle enthalten in 500facher Vergrößerung

6.Polyethylenfaser (größer als 100 µm und kleiner als 500 µm in der Länge):

1+ = 1- 3 Fasern in 45facher Vergrößerung

2+ = 4- 9 Fasern in 45facher Vergrößerung

3+ = 10 oder mehr Fasern in 45facher Vergrößerung

7. Polyethylenschuppe ( größer als 500 $\mu$  in der Länge):

1+ = 1- 2/ Gewebeabschnitt

2+ = 2- 5/ Gewebeabschnitt

3+ = 6 oder mehr/ Gewebeabschnitt

8. Zementpartikel:

1+ = 1- 3/ Gewebeabschnitt

2+ = 4- 6/ Gewebeabschnitt

3+ = 7 oder mehr/ Gewebeabschnitt

Mirra et al. gehen ab einer Häufigkeit von 2+ bei akuten Entzündungszellen von einer Infektion des periprothetischen Gewebes aus (Mirra et al. 1982. S.177, Mirra et al. 1976 S. 227).

### 3. Ergebnisse

#### Teil 1: Aseptischer Prothesenwechsel

##### 3.1. Patienten

##### Teil 1: Patientenkollektiv bei primär aseptischem Prothesenwechsel

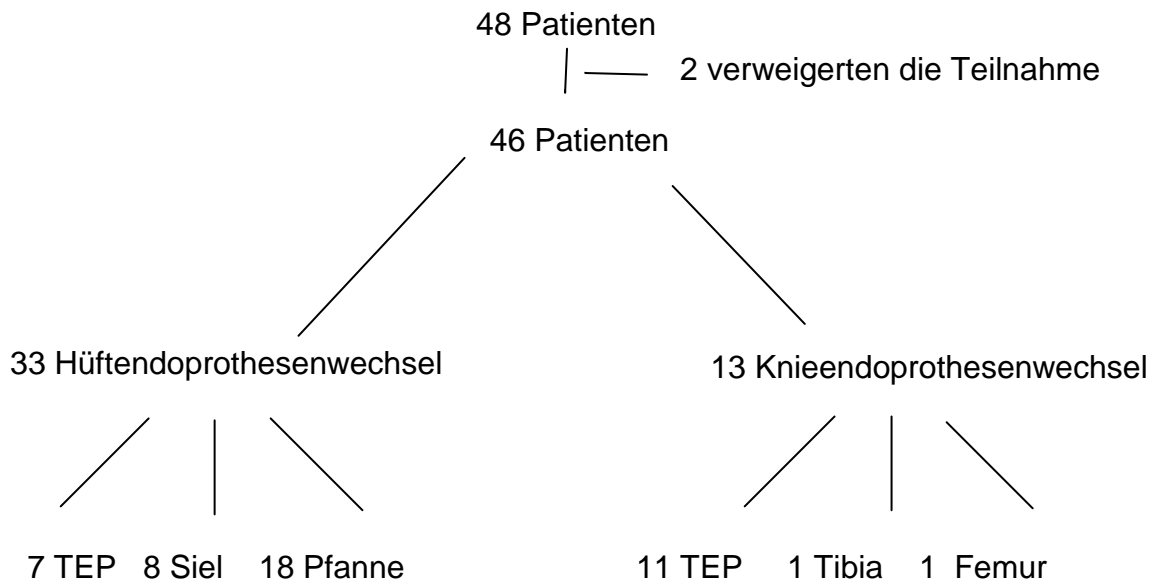


Abb.: 4 Flowchart der Patienten Teil 1

In einem Zeitraum von 10 Monaten (März 2003 - Dezember 2003) wurden insgesamt 46 Patienten in die Studie aufgenommen (20 Männer, 26 Frauen).

Bei 33 Patienten wurden die Komponenten der Hüfttotalendoprothese gewechselt: bei 18 Patienten die Pfanne, bei 8 Patienten der Stiel und bei 7 Patienten die komplette Hüfttotalendoprothese. Bei 13 Patienten wurde eine Knieendoprothese gewechselt. Hier wurde bei 11 Patienten die komplette Endoprothese erneuert und bei jeweils einem Patienten wurde nur der femorale bzw. der tibiale Teil gewechselt.

Tabelle 9 gibt das Geschlechtsverhältnis und das der zu wechselnden Komponenten wieder:

|               | Knieendoprothese | Hüftendoprothese |
|---------------|------------------|------------------|
| <b>Männer</b> | 4                | 16               |
| <b>Frauen</b> | 9                | 17               |
| <b>Summe</b>  | 13               | 33               |

Tab. 9: Geschlechtsverhältnis zu wechselnder K-TEP's, H-TEP's

Tabelle 10 gibt das Geschlechtsverhältnis und das der zur wechselnden Komponenten bei H- TEP wieder:

|               | <b>Schaft</b> | <b>Pfanne</b> | <b>Schaft und<br/>Pfanne</b> |
|---------------|---------------|---------------|------------------------------|
| <b>Männer</b> | 5             | 7             | 2                            |
| <b>Frauen</b> | 3             | 12            | 3                            |
| <b>Summe</b>  | 8             | 19            | 5                            |

Tab. 10: zu wechselnde Komponenten

Das Durchschnittsalter zum Zeitpunkt der Wechseloperation betrug bei den Frauen 61,0 Jahre, bei den Männern 61,1 Jahre. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Operation 33 Jahre, die Älteste 89 Jahre. Das Alter des jüngsten Patienten lag bei 29 Jahren, das des Ältesten bei 89 Jahren. (Abb. 4)

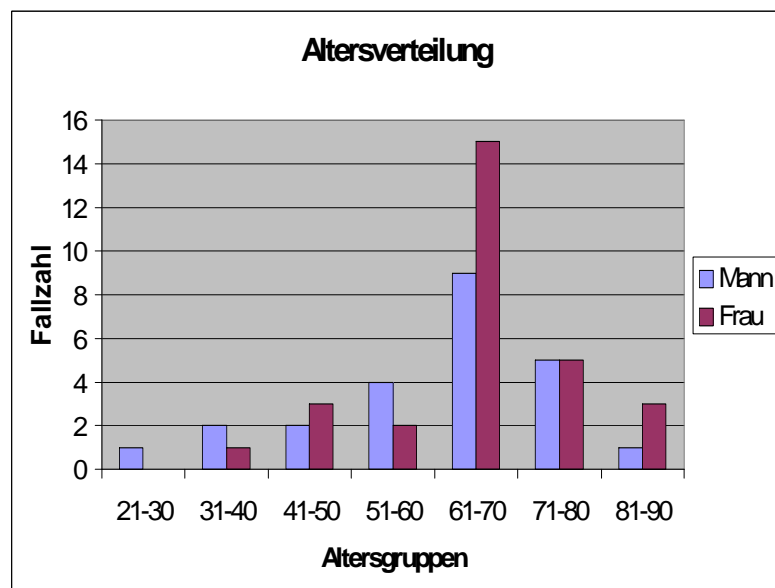


Abb 5: Altersverteilung der Patienten

Diagnosen, die zur Implantation der Primär- TEP führten:

| Diagnose                     | n = | %   |
|------------------------------|-----|-----|
| Primäre Coxarthrose          | 23  | 50% |
| Primäre Gonarthrose          | 10  | 21% |
| Tumor                        | 3   | 7%  |
| Posttraumatische Coxarthrose | 3   | 6%  |
| Coxa vara epiphysaria        | 2   | 4%  |
| M. Bechterew                 | 2   | 4%  |
| Coxitis                      | 1   | 2%  |
| Arthrofibrose                | 1   | 2%  |
| Dysplasie                    | 1   | 2%  |

Tab. 11. Primärdiagnosen

Die mittlere Standzeit der H- TEPs lag bei 7,1 Jahren (0,3- 20 Jahre)

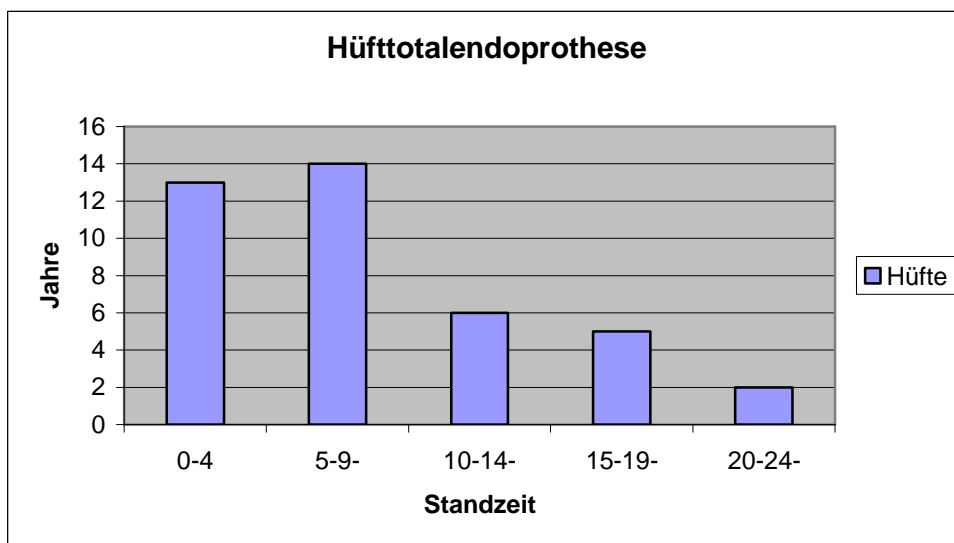


Abb. 6: Standzeit in Jahren H-TEP



Die mittlere Standzeit der K- TEPs lag bei 1,7 Jahren (0,3- 5)

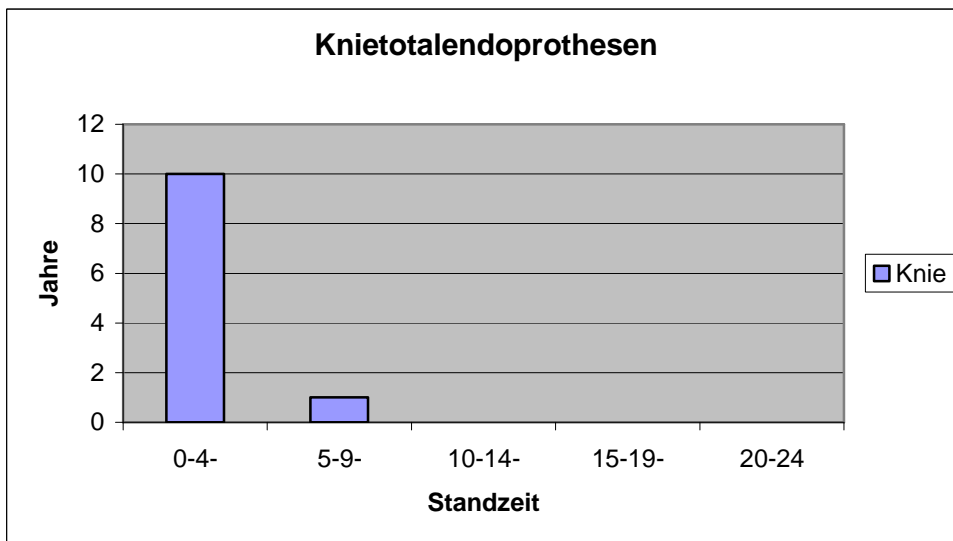


Abb. 7: Standzeit in Jahren K- TEP

Es wurden 44 zementfreie und 7 zementiert implantierte Totalendoprothesen revidiert. Bei 2 Totalendoprothesen waren die Pfannenelemente zementfrei und der Stiel zementiert, ebenso war bei einer Totalendoprothese die Pfanne zementiert und der Stiel zementlos.

### 3.2. Übersicht der Ergebnisse

#### Ergebnisse der Pathologie:

Die Pseudokapsel wurde jeweils von einem unabhängigen Untersucher nach Mirra et al. beurteilt.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung der 48 primär aseptischen Prothesenwechsel:

| <b>Einteilung</b>            | <b>keine</b> | <b>wenige</b> | <b>einige</b> | <b>viele</b> |
|------------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|
| Akute Entzündungszellen      | 18           | 11            | 0             | 0            |
| Chronische Entzündungszellen | 0            | 13            | 12            | 4            |
| Riesenzellen                 | 8            | 14            | 5             | 2            |
| Metallabrieb                 | 10           | 8             | 11            | 0            |
| Polyethylen                  | 24           | 1             | 1             | 0            |

*Tab. 12: Ergebnisse der histopath. Untersuchung bei aseptischen Wechsel*

Nach Angaben der Literatur (Mirra et al.1982 S. 179) gilt ein Nachweis von einigen oder vielen akuten Entzündungszellen als Infektion. Demnach würden keine der gewechselten Prothesenkomponenten allein aufgrund der histopathologischen Beurteilung als infiziert gelten.

#### Ergebnisse der Mikrobiologie:

Bei den 48 primär aseptischen Patienten ließ sich im intraoperativen Abstrich 2x *Staphylococcus aureus* nachweisen, 1x koagulase negative Staphylokokken im Aspirat der TEP, wobei diese auch in der Kapsel und auf dem Implantat selbst nachweisbar waren.

Im Kapselgewebe, Interface und direkt auf dem Implantat konnten bei einem anderen Patienten ebenso koagulase negative Staphylokokken nachgewiesen werden, wobei hier mittels Punktion kein Keim nachweisbar war.

Propionibakterien konnten im Interface und auf einer Endoprothese bei jeweils einem Patienten diagnostiziert werden, ebenso *Staphylococcus warneri* im Interface und *Clostridium sporium* auf einem Implantat bei jeweils einem Patienten.

Ein Schimmelpilz wurde auf einem Implantat nachgewiesen werden, wobei hier von einer Kontamination während der Materialgewinnung auszugehen ist.

Insgesamt konnten bei 8 Patienten entweder mittels intraoperativem Abstrich oder mittels Materialgewinnung (Kapselgewebe, Interface, Totalendoprothese) Keime festgestellt werden.

Bei all diesen 8 Patienten war der Entzündungsparameter BKS positiv, CRP war nur bei 2 Patienten erhöht.

Bei 2 Patienten ließ sich im Abstrich jeweils *Staphylococcus aureus* nachweisen, der Laborparameter CRP war jedoch bei beiden negativ, sodass hier von keiner Infektion ausgegangen wurde, da auch die histopathologische Untersuchung gegen einen Protheseninfekt sprach. Im Punktat eines Patienten koagulase negative Staphylokokken, wobei dieser Keim bei dem Patienten auch auf dem Implantat und in der Pseudokapsel zu finden war. Dieser Patient zeigte auch ein erhöhtes CRP, woraufhin dieser als infiziert gewertet wurde. Das Kapselgewebe der übrigen Patienten war keimfrei. Koagulase negative Staphylokokken ließen sich bei einem anderen Patienten auf dem Implantat nachweisen, auch hier war der Entzündungsparameter CRP positiv, so dass auch hier von einer Infektion ausgegangen wurde.

Im Interface ließen sich bei einem Patienten Propionibakterien nachweisen, die wiederum auch auf dem Implantat zu finden waren. Dieser Patient zeigte auch ein erhöhtes CRP, woraufhin auch hier von einer Infektion ausgegangen wurde. Ein weiterer Patient zeigte Propionibakterien nur auf dem Implantat, hier jedoch keine weiteren positiven Kriterien.

Ebenso konnte somit noch bei einem Patienten im Gewebe des Interfaces *Staphylococcus warneri* nachgewiesen werden. Auch hier zeigten sich keine weiteren positiven Kriterien, die für eine Infektion sprechen.

Auf dem Implantat konnte insgesamt bei 2 Patienten Propionibakterien, bei einem Patienten koagulase negative Staphylokokken, bei einem Patienten *Clostridium sporium* und bei einem Patienten ein Schimmelpilz nachgewiesen werden. Bei letzterem wurde von einer Kontamination ausgegangen.

| <b>Keim</b>                         | <b>Punktat</b> | <b>Pseudo-<br/>kapsel</b> | <b>Interface</b> | <b>Implantat</b> |
|-------------------------------------|----------------|---------------------------|------------------|------------------|
| Staphylococcus warneri              |                |                           | 1                |                  |
| Koagulasenegative<br>Staphylokokken | 1              | 2                         | 1                | 2                |
| Propionibakterien                   |                |                           | 1                | 2                |
| Clostridium sp.                     |                |                           |                  | 1                |
| Schimmelpilz                        |                |                           |                  | 1                |

Tab. 13: Ergebnisse der Mikrobiologie

Hier zeigte sich am häufigsten ein positiver Keimnachweis auf dem Implantat selbst und am seltensten im Punktat.

### Ergebnisse der Radiologie:

#### Ergebnisse bei Hüfttotalendoprothesen

| <b>Einteilung</b>                | <b>Schaft</b> | <b>Pfanne</b> | <b>Stiel und<br/>Pfanne</b> |
|----------------------------------|---------------|---------------|-----------------------------|
| Stabile knöcherne<br>Integration | 7             | 2             | 2                           |
| Stabile fibröse Integration      | 4             | 7             | 3                           |
| Instabiles Implantat             | 1             | 4             | 2                           |
| Wahrscheinliche Lockerung        | 1             |               |                             |

Tab. 14: Ergebnisse der Radiologie (H- TEP)

#### Ergebnisse bei Knie totalendoprothesen

| <b>Einteilung</b>                | <b>femoral</b> | <b>tibial</b> | <b>Femoral und<br/>tibial</b> |
|----------------------------------|----------------|---------------|-------------------------------|
| Stabile knöcherne<br>Integration | 1              | 3             | 3                             |
| Stabile fibröse Integration      | 2              |               |                               |
| Instabiles Implantat             | 1              | 1             |                               |
| Mögliche Lockerung               |                |               |                               |
| Wahrscheinliche Lockerung        |                |               |                               |

Tab. 15: Ergebnisse der Radiologie (K- TEP)

Bei 21 Patienten ließen sich in Röntgenbild lockere Komponenten nachweisen, 5 Totalendoprothesen zeigten das radiologische Bild einer fest im Knochen integrierten Totalendoprothese, stellten sich intraoperativ allerdings gelockert dar.

Da nicht von allen Patienten die Röntgenbilder nach Entlassung vorhanden waren, verringerte sich hier die Fallzahl auf 26.

Gesamtübersicht:

| Patient | Histologie | Mikrobiologie,<br>PCR (Keim)                    | CRP | Punktat<br>(Keim) | Bewertung          |           |
|---------|------------|---|-----|-------------------|--------------------|-----------|
|         |            |   |     |                   | Nicht<br>infiziert | Infiziert |
| 1       | -          | -   | +   | -                 | +                  |           |
| 2       | -          | -   | -   | -                 | +                  |           |
| 3       | -          | -   | -   | -                 | +                  |           |
| 4       | -          | -   | +   | -                 | +                  |           |
| 5       | -          | -   | +   | -                 | +                  |           |
| 6       | -          | -   | +   | -                 | +                  |           |
| 7       | -          | + (Staph.<br>aureus<br>Implantat,<br>Interface) | -   | -                 | +                  |           |
| 8       | -          | -   | -   | -                 | +                  |           |
| 9       | -          | + (Propioni<br>Interface,<br>Implantat)         | +   | -                 |                    | +         |
| 10      | -          | -   | +   | -                 | +                  |           |
| 11      | -          | -   | -   | -                 | +                  |           |

| Patient | Histologie         | Mikrobiologie,<br>PCR (Keim)   | CRP | Punktat<br>(Keim) | Bewertung          |           |
|---------|--------------------|--|-----|-------------------|--------------------|-----------|
|         |                    |  |     |                   | Nicht<br>infiziert | Infiziert |
| 12      | -                  | + (Propioni,<br>Implantat)   | -   | -                 | +                  |           |
| 13      | Keine<br>Teilnahme |  |     |                   |                    |           |
| 14      | -                  | + (Staph.<br>Warneri<br>Interface)   | -   | -                 | +                  |           |
| 15      | -                  | + (Clostridium<br>spurium<br>Implanat)   | -   | -                 | +                  |           |
| 16      | -                  | -  | +   | -                 | +                  |           |
| 17      | -                  | -  | -   | -                 | +                  |           |
| 18      | -                  | -  | +   | -                 | +                  |           |
| 19      | -                  | + (koagulase-<br>negative<br>Staphylococcen<br>Kapsel,<br>Interface,<br>Implantat) | +   | -                 |                    | +         |
| 20      | -                  | -  | -   | -                 | +                  |           |
| 21      | -                  | -  | -   | -                 | +                  |           |
| 22      | -                  | -  | +   | -                 | +                  |           |
| 23      | -                  | -  | -   | -                 | +                  |           |
| 24      | Keine<br>Teilnahme |  |     |                   |                    |           |
| 25      | -                  | -  | -   | -                 | +                  |           |

| Patient | Histologie | Mikrobiologie,<br>PCR (Keim)  | CRP | Punktat<br>(Keim)                                | Bewertung          |           |
|---------|------------|---|-----|--|--------------------|-----------|
|         |            |   |     |  | Nicht<br>infiziert | Infiziert |
| 26      | -          | -   | +   | -  | +                  |           |
| 27      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 28      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 29      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 30      | -          | -   | +   | -  | +                  |           |
| 31      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 32      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 33      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 34      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 35      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 36      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 37      | -          | -   | +   | -  | +                  |           |
| 38      | -          | +(koagulase-<br>negative<br>Staphylococcen<br>Kapsel,<br>Interface,<br>Implantat) | +   | +(koagulase-<br>negative<br>Staphylo-<br>coccen) |                    | +         |
| 39      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 40      | -          |   | -   | -  | +                  |           |
| 41      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 42      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |
| 43      | -          | -   | -   | -  | +                  |           |

| Patient | Histologie | Mikrobiologie,<br>PCR (Keim) | CRP | Punktat<br>(Keim) | Bewertung          |           |
|---------|------------|------------------------------|-----|-------------------|--------------------|-----------|
|         |            |                              |     |                   | Nicht<br>infiziert | Infiziert |
| 44      | -          | -                            | -   | -                 | +                  |           |
| 45      | -          | -                            | -   | -                 | +                  |           |
| 46      | -          | -                            | -   | -                 | +                  |           |
| 47      | -          | -                            | -   | -                 | +                  |           |
| 48      | -          | -                            | -   | -                 | +                  |           |

Tab. 16: Gesamtübersicht der Patienten mit primär aseptischen Prothesenwechsel

48 Patienten mit primär aseptischem Prothesenwechsel wurden in die Studie eingeschlossen, wobei 2 Patienten die Teilnahme verweigerten.

Von diesen 48 Patienten konnte in 7 Fällen mittels PCR oder Kultur entweder im periprothetischen Gewebe oder auf dem Implantat selbst Bakterien nachgewiesen werden (15%).

In 4 Fällen zeigte sich zwar eine positive Mikrobiologie (Propionibakterien und Clostridium spurius), aber keine weiteren Parameter, die auf eine Infektion hinweisen. In den restlichen 3 Fällen zeigte sich sowohl eine positive Mikrobiologie (Staphylokokkenarten) und entweder eine positive Histologie oder erhöhtes CRP.

Nach oben genannten Kriterien zeigten diese 3 der primär aseptischen Patienten eine Infektion der Totalendoprothese, dies entspricht einem Anteil von 6%. In Zusammenschau mit den Befunden war die mikrobiologische Untersuchung somit in 3 Fällen richtig positiv und in 4 Fällen falsch positiv. Daraus ergibt sich eine Sensitivität von 10% und einer Spezifität von 90%.



## Teil 2: Patientenkollektiv FDG- PET

### 3.3. Patientenkollektiv FDG- PET:

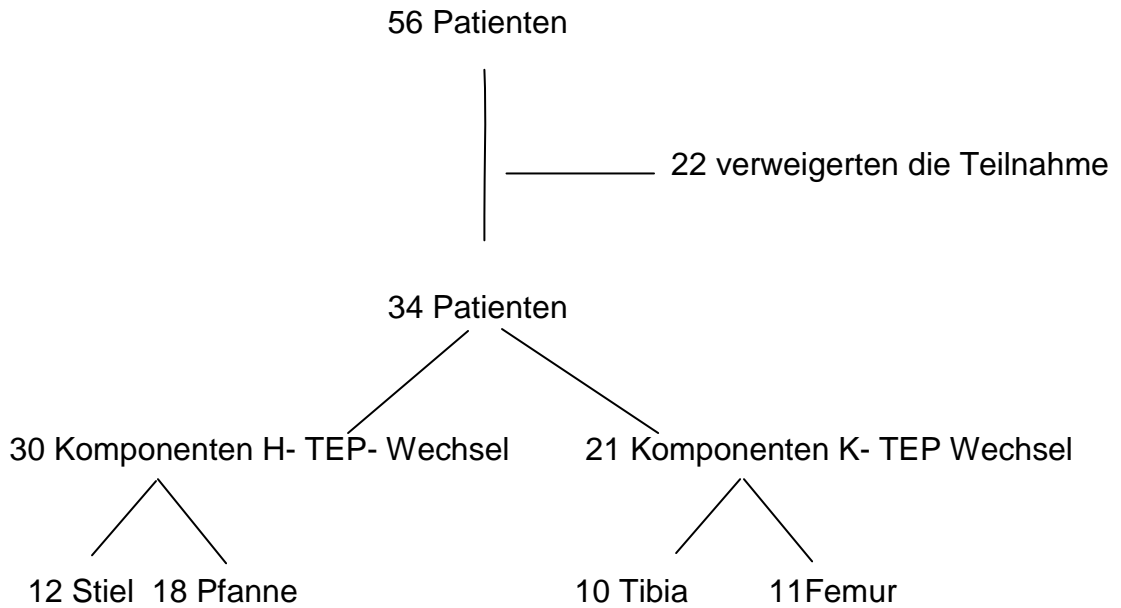


Abb. 8: Flowchart der Patienten mit FDG- PET- Untersuchung

Die mittlere Standzeit bei den H-TEPs lag hier bei 7,1 Jahren (20 – 0,5 Jahre):

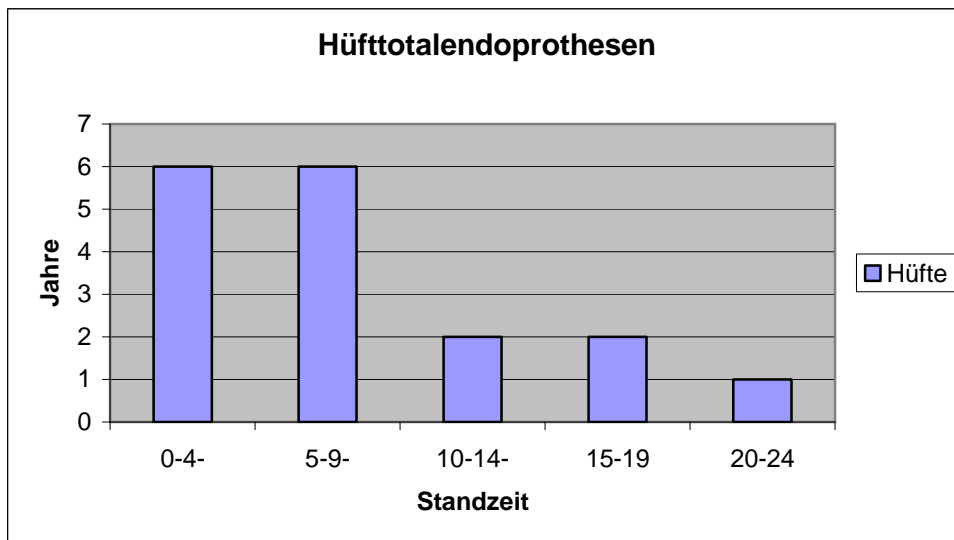


Abb. 9: Standzeit H-TEP in Jahren

Die mittlere Standzeit der K- TEPs lag bei 1,8 Jahren (0,3- 5 Jahre):

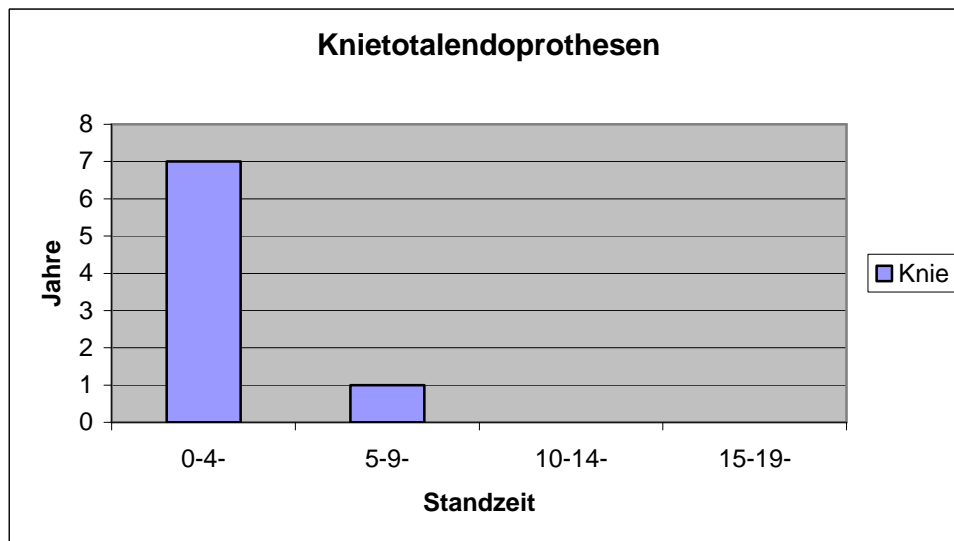


Abb.10: Standzeit K- TEP in Jahren

Die Gründe der Erstimplantation waren hier bei den H- TEPs zu 79% eine primäre Coxarthrose, zu 21 % Tumore, Hüftdysplasien und posttraumatische Coxarthrosen.

Die K-TEPs wurden zu 63% aufgrund einer primären Gonarthrose, zu 38% aufgrund anderer Diagnosen, wie Tumore, Arthrofibrosen implantiert.

Zusätzlich umfasste die Studie noch 8 Patienten aus der BG Klinik Murnau, bei denen der klinische Verdacht auf eine Infektion der Endoprothesen bestand. Die jüngste Patientin war zum Zeitpunkt der Wechseloperation 64 Jahre, die Älteste 70 Jahre (Durchschnittsalter: 66,3 Jahre). Der Altersdurchschnitt bei den männlichen Patienten lag bei 62,4 Jahre (40- 75 Jahre).

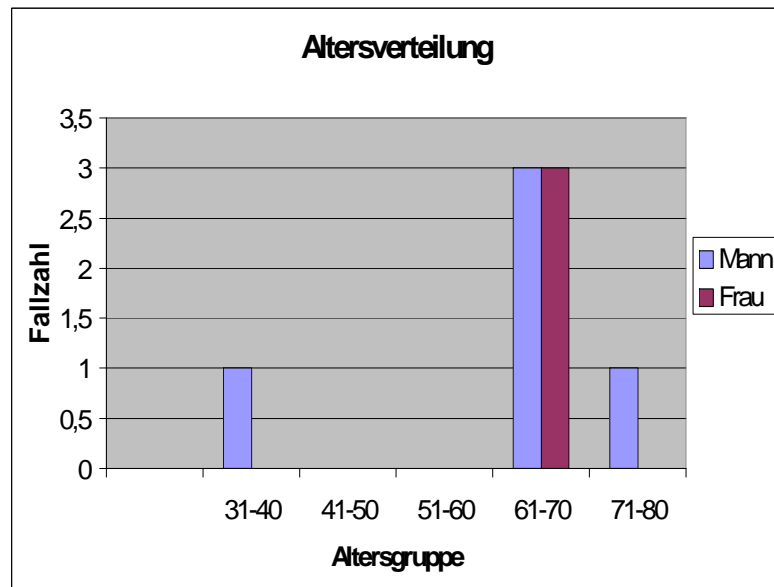


Abb. 11: Altersverteilung der Patienten BG Murnau

Bei 5 Patienten wurden die Komponenten einer Hüfttotalendoprothese gewechselt, bei 3 die Knieendoprothese.

Ursachen der primären TEP- Implantation:

| Diagnose               | n = | %  |
|------------------------|-----|----|
| Posttraumatisch        | 3   | 38 |
| Primäre Gonarthrose    | 2   | 25 |
| Protrusionscoxarthrose | 1   | 12 |
| Primäre Coxarthrose    | 1   | 12 |
| Coxa vara epiphysaria  | 1   | 12 |

Tab. 17: Primärdiagnosen der Patienten BG Murnau

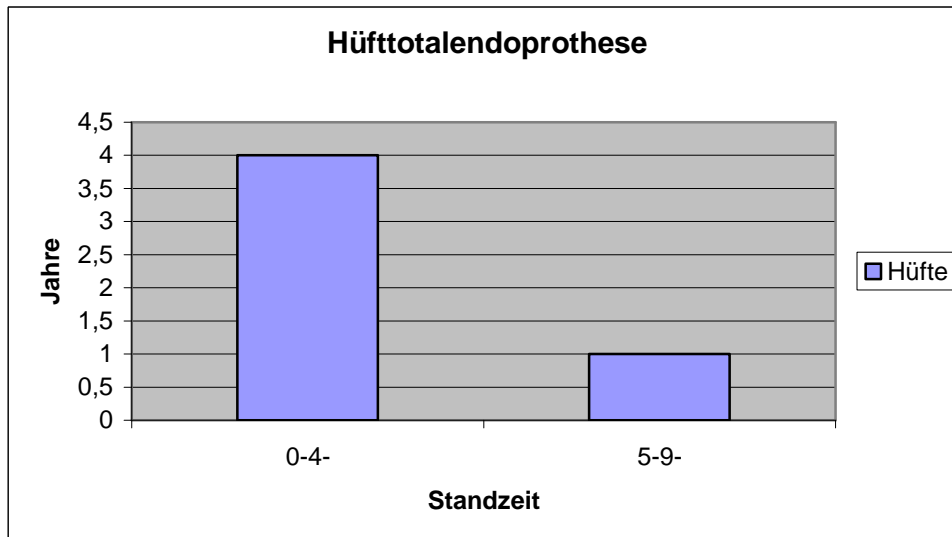


Abb. 12: Standzeit H-TEP in Jahren (BG Murnau)

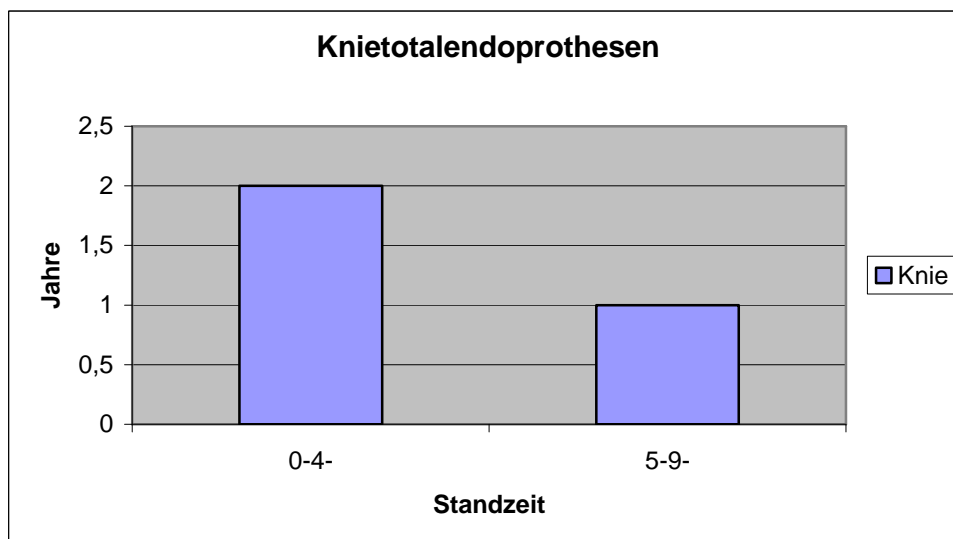


Abb. 13: Standzeit K-TEP in Jahren (BG Murnau)

Bei allen Patienten der BG Murnau fanden im Laufe der Behandlung wiederholte Revisionen mit wiederholtem positiven Keimnachweis (*Staphylococcus epidermidis*, *Staphylococcus aureus*) statt. Somit müssen sämtliche Patienten der BG Murnau als infiziert gewertet werden (Positivkontrolle). Für diese Patienten lag bei sicherem Infektionsnachweis kein histopathologischer Befund vor.

Sämtliche Patienten der Positiv- Kontrollgruppe nahmen vor der Revisionsoperation an der PET- Untersuchung teil, so dass sich die Zahl der Patienten mit TEP- Revision und FDG- PET- Untersuchung auf 34 erhöhte.

### 3.4. Laborwerte, mikrobiologische und histologische Ergebnisse:

#### Übersicht Pathologie

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Verteilung der 34 Patienten mit PET-Untersuchung auf die jeweiligen Stadien:

| <b>Einteilung</b>            | <b>keine</b> | <b>wenige</b> | <b>einige</b> | <b>viele</b> |
|------------------------------|--------------|---------------|---------------|--------------|
| Akute Entzündungszellen      | 15           | 11            |               |              |
| Chronische Entzündungszellen |              | 10            | 12            | 4            |
| Riesenzellen                 | 8            | 11            | 5             | 2            |
| Metallabrieb                 | 10           | 8             | 8             |              |
| Polyethylenfasern            | 21           | 4             | 1             |              |

*Tab. 18.: Ergebnisse der Pathologie*

Dementsprechend zeigte allein nach den histopathologischen Ergebnissen keine der Totalendoprothesen eine Infektion.

#### Ergebnisse der Mikrobiologie:

Bei den 8 Patienten mit Verdacht auf Endoprotheseninfekt aus der BG Klinik Murnau konnte die Infektion durch den Nachweis des identischen Bakterienstamms bei wiederholten Debridements bestätigt werden.

Bei den anderen 26 Patienten konnte Propionibakterien, Staphylococcus warneri, Clostridium spurium und koagulasenegative Staphylokokken jeweils auf dem Implantat nachgewiesen werden.

Koagulasenegative Staphylokokken konnte bei einem Patienten nicht nur auf dem Implantat sondern auch in der Pseudokapsel und im Punktat nachgewiesen werden.

Propionibakterien fanden sich auch bei einer TEP im Interface (Tab.: 19).

| Bakterien                  | Kapsel | Interface | Punktat | Implantat |
|----------------------------|--------|-----------|---------|-----------|
| Propionibakterien          |        | 1x        |         | 2x        |
| Staph. warneri             |        | 1x        |         |           |
| Clostridium<br>spurium     |        |           |         | 1x        |
| Koagulasenegative<br>Staph | 1x     |           | 1x      | 1x        |

Tab. 19. Ergebnisse der Mikrobiologie

Übersicht der Radiologie:Ergebnisse für Hüfttotalendoprothesen:

| Einteilung                           | Schaft | Pfanne | TEP |
|--------------------------------------|--------|--------|-----|
| Stabile<br>knöcherner<br>Integration | 5      | 2      |     |
| Stabile fibröse<br>Integration       | 8      | 8      | 3   |
| Instabiles<br>Implantat              | 4      | 1      | 1   |

Tab. 20: Ergebnisse der Radiologie (H- TEP)

Ergebnisse der Knieendoprothesen:

| Einteilung                        | femoral | tibial |
|-----------------------------------|---------|--------|
| Stabile knöcherner<br>Integration |         | 1      |
| Stabile fibröse<br>Integration    | 2       | 1      |
| Mögliche Lockerung                |         | 2      |
| Instabiles Implantat              |         | 2      |

Tab. 21: Ergebnisse der Radiologie (K- TEP)

Gesamtübersicht:

| Patient | Histologie | Mikrobiologie<br>Keim (PCR)                      | CRP | Punktat | Nicht<br>inf. | Inf. |
|---------|------------|--|-----|---------|---------------|------|
| 1       | -          | -  | +   | -       | +             |      |
| 2       | -          | -  | -   | -       | +             |      |
| 3       | -          | -  | -   | -       | +             |      |
| 4       | -          | -  | +   | -       | +             |      |
| 5       | -          | + Staph. aureus<br>(Implantat,<br>Interface)     | +   | -       |               | +    |
| 6       | -          | -  | -   | -       | +             |      |
| 7       | -          | + Propionibakterien<br>(Implantat,<br>Interface) | +   | -       |               | +    |
| 8       | -          | -  | +   | -       | +             |      |
| 9       | -          | -  | -   | -       | +             |      |
| 10      | -          | + Propionibakterien<br>(Implantat)               | -   | -       | +             |      |
| 11      | -          | + Staph. warneri<br>(Interface)                  | -   | -       | +             |      |
| 12      | -          | + Clostridium<br>spurium<br>(Implantat)          | -   | -       | +             |      |
| 13      | -          | -  | +   | -       | +             |      |
| 14      | -          | -  | +   | -       | +             |      |
| 15      | -          | -  | -   | -       | +             |      |

|    |   |  |   |   |   |   |
|----|---|--|---|---|---|---|
| 16 | - | -  | - | - | + |   |
| 17 | - | -  | - | - | + |   |
| 18 | - | -  | - | - | + |   |
| 19 | - | -  | + | - | + |   |
| 20 | - | + koagulase<br>negative<br>Staphylokokken<br>(Punktat, Kapsel,<br>Implantat) | + | + |   | + |
| 21 | - | -  | - | - | + |   |
| 22 | - | -  | - | - | + |   |
| 23 | - | -  | - | - | + |   |
| 24 | - | -  | - | - | + |   |
| 25 | - | -  | - | - | + |   |
| 26 | - | -  | - | - | + |   |
| 27 | + |  |   |   |   | + |
| 28 | + |  |   |   |   | + |
| 29 | + |  |   |   |   | + |
| 30 | + |  |   |   |   | + |
| 31 | + |  |   |   |   | + |
| 32 | + |  |   |   |   | + |
| 33 | + |  |   |   |   | + |
| 34 | + | +  | + | + |   | + |

Tab. 22: Gesamtübersicht

Nach oben genanntem Goldstandard zeigten somit insgesamt 11 Patienten eine Infektion der Totalendoprothese.



### 3.5. Ergebnisse der FDG- PET- Untersuchung:

An der PET- Untersuchung nahmen 34 Patienten teil. Die restlichen Patienten gaben kein Einverständnis zur FDG- PET- Untersuchung. Es wurde jeweils die aufgrund von Lockerung oder Infektion gewechselten Komponenten mittels FDG- PET beurteilt. Zusätzlich erfolgte die Beurteilung der Pseudokapsel.

Die Auswertung der PET- Bilder erfolgte durch einen unabhängigen Untersucher, erst ohne und dann mit gleichzeitig vorliegenden Röntgenbildern.

Der FDG- Uptake wurde wie oben eingeteilt, ab einem Uptake von 3b (Uptake deutlich größer als umliegendes Weichteilgewebe bzw. Beckenknochen) wurde von einer Infektion ausgegangen.

#### Ergebnisse der ersten PET- Auswertung:

|        |              | <b>Positiv<br/>richtig/ falsch</b> | <b>Negativ<br/>richtig/falsch</b> |
|--------|--------------|------------------------------------|-----------------------------------|
| H- TEP | Pfanne       | 1/5                                | 8/4                               |
|        | Stiel        | 2/2                                | 5/3                               |
|        | Pseudokapsel | 1/18                               | 0/4                               |
| K- TEP | Femur        | 1/4                                | 6/1                               |
|        | Tibia        | 1/3                                | 5/1                               |
|        | Pseudokapsel | 0/9                                | 0                                 |

*Tab. 23a: Ergebnisse der FDG- PET Untersuchung der nach Lockerung oder Infekt gewechselten Komponenten ohne gleichzeitige Beurteilung der Röntgenbilder*

Bei 18 zu wechselnden Pfannenkomponenten zeigte sich in der ersten PET- Untersuchung eine positive Anreicherung in 6 Fällen. In einem Fall zeigte sich einem Fall eine Übereinstimmung mit Infektion. In diesem Fall zeigten sich eine positive Histologie und ein positiver Keimnachweis in der Etappenlavage. Die anderen 5 Pfannen, die eine erhöhten Tracer- Uptake zeigten, wurden als falsch positiv gewertet. In 12 Fällen wurde die FDG- PET bei Pfannenwechsel als negativ gewertet, hier zeigte sich je eine falsch – negative Beurteilung bei

Nachweis von *Staphylococcus warneri*, *Staphylococcus aureus*, Propionibakterien und erhöhtem CRP bzw. falsch- negativ bei wiederholtem Keimnachweis in der Etappenlavage. Somit wurde die Anreicherung an der Pfanne in 4 Fällen als falsch negativ und in 8 Fällen als richtig negativ beurteilt.

Bei der Beurteilung der Pfannenkomponenten ohne vorliegende Röntgenbilder ergab sich somit eine Sensitivität von 20% und eine Spezifität von 67%.

Bei insgesamt 12 zu wechselnden Stiel zeigte sich in 4 Fällen eine positive Anreicherung im PET. Insgesamt wurden 3 als richtig positiv, 4 als richtig-negativ, 3 als falsch- negativ und 2 als falsch- positiv beurteilt.

Hier ergab sich eine Sensitivität von 50% und eine Spezifität von 57%.

Bei 21 zu wechselnden Komponenten von K- TEP's zeigte sich in 6 Fällen eine negative Anreicherung tibial, in 7 Fällen eine negative Anreicherung femoral. Femoral wurden 6 richtig negativ, jeweils ein Fall als richtig positiv bzw. als falsch- positiv und 3 Fälle als falsch negativ beurteilt. Auch tibial wurden 3 Fälle als falsch negativ beurteilt, 5 als richtig negativ und jeweils 1 Fall als richtig- positiv bzw. als falsch- positiv.

Femoral zeigte sich somit eine Sensitivität von 25% und eine Spezifität von 85%, tibial eine Sensitivität von 20% und eine Spezifität von 83%.

Insgesamt, sowohl K-TEP's als auch H-TEP's, zeigte sich bei 6 Patienten eine Übereinstimmung der PET- Bilder mit der Diagnose Infektion (richtig positiv), bei 23 Patienten eine Übereinstimmung mit nicht- infizierter Totalendoprothese (richtig negativ). Bei 9 Patienten zeigte sich in den PET- Bildern ein Hinweis auf Infektion, obwohl klinisch, mikrobiologisch und pathologisch keine Infektion nachweisbar war (falsch positiv). 13 Patienten zeigten klinisch eine Infektion, die allerdings im PET nicht erkannt wurde (falsch negativ). Hier ergibt sich eine Sensitivität von 30% und Spezifität von 71%.

|                      | Sensitivität | Spezifität |
|----------------------|--------------|------------|
| Hüft- Pfanne         | 20%          | 67%        |
| Hüft- Schaft         | 50%          | 57%        |
| Knie-Femurkomponente | 25%          | 85%        |

|                       | Sensitivität | Spezifität |
|-----------------------|--------------|------------|
| Knie- Tibiakomponente | 20%          | 83%        |
| Insgesamt             | 30%          | 71%        |

Tab 23b: Sensitivität und Spezifität der FDG- PET in der Diagnostik von Hüft- und Knie- TEP- Infektionen ohne vorliegende Röntgendiagnostik

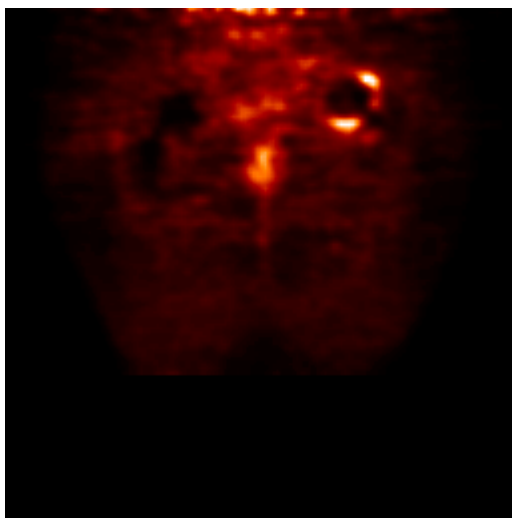
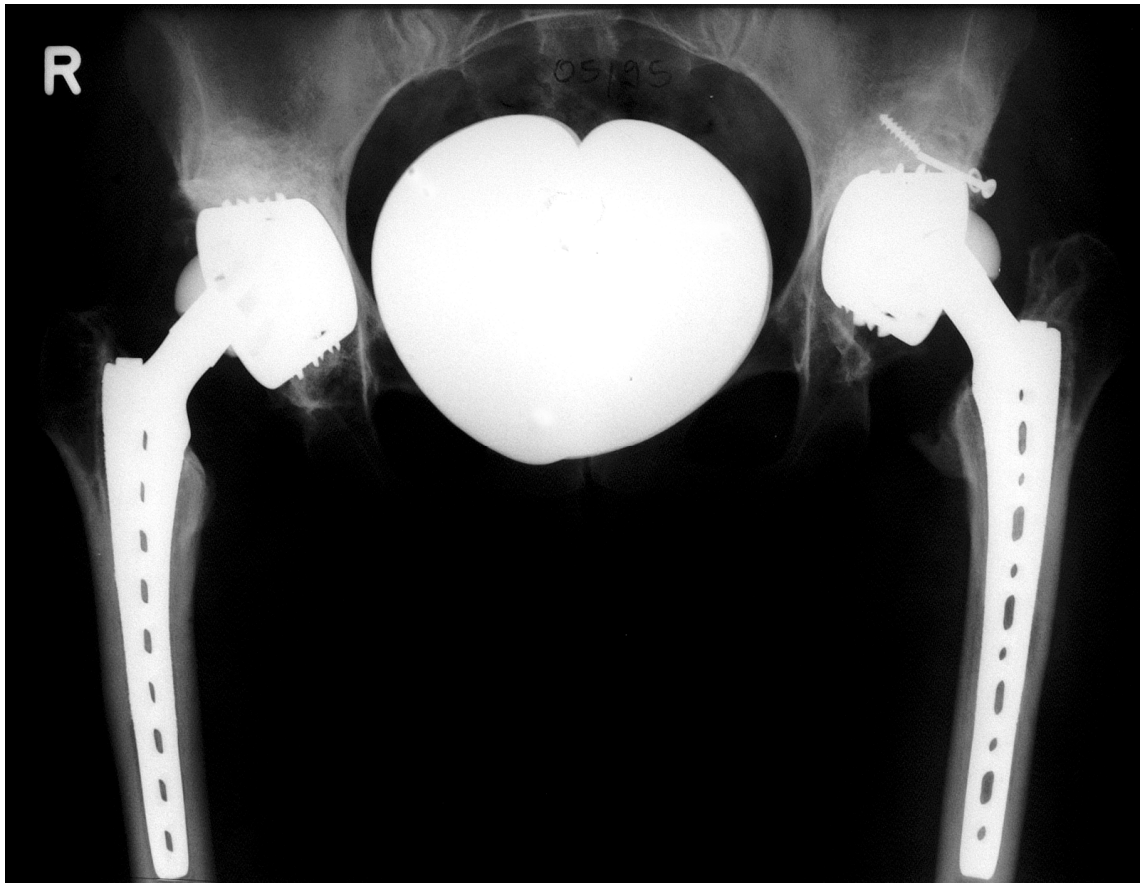


Abb.14: radiologisch Lockerung der Pfannenkomponente und falsch positive Anreicherung um den Hals im FDG- PET

Ergebnisse der zweiten PET- Auswertung:

|        |              | <b>Positiv</b>         | <b>Negativ</b>         |
|--------|--------------|------------------------|------------------------|
|        |              | <b>Richtig/ Falsch</b> | <b>Richtig/ Falsch</b> |
| H- TEP | Pfanne       | 8/0                    | 9/1                    |
|        | Stiel        | 1/3                    | 8/1                    |
|        | Pseudokapsel | 1/14                   | 0/8                    |
| K- TEP | Femur        | 1/2                    | 8                      |
|        | Tibia        | 1/1                    | 8                      |
|        | Pseudokapsel | 0/5                    | 0/4                    |

*Tab. 24a: Ergebnisse der zweiten FDG- PET Untersuchung der nach Lockerung gewechselten Komponenten mit gleichzeitiger Beurteilung der Röntgenbilder*

Durch gleichzeitige Beurteilung der PET- Bilder und der Röntgenbilder mit besserer Differenzierung von Kapsel, Interface und umgebenden Weichteilgewebe ergab sich auch eine bessere Beurteilbarkeit der Pseudokapsel, so dass sich nur noch bei 15 Hüftendoprothesen ein erhöhter FDG- Uptake im Bereich des Halses zeigt und bei 5 Knieendoprothesen.

Da bei nur 3 Patienten Keime (jeweils koagulasenegative Staphylokokken) nachgewiesen wurden und hier auch eine positive Histopathologie bzw. ein positiver Entzündungsparameter vorlag, wurde die Pseudokapsel in 90 % der Fälle als falsch positiv beurteilt.

Insgesamt zeigte sich in der zweiten Beurteilung in 8 Fällen eine richtig positive Beurteilung der Pfannenkomponenten, in 4 Fällen eine richtig- positive Beurteilung des Schafts, das Femur und die Tibia wurden in einem Fall richtig beurteilt.

|                       | Sensitivität | Spezifität |
|-----------------------|--------------|------------|
| Hüft- Pfanne          | 57%          | 72%        |
| Hüft- Schaft          | 67%          | 83%        |
| Knie-Femurkomponente  | 33%          | 77%        |
| Knie- Tibiakomponente | 33%          | 75%        |
| Insgesamt             | 52%          | 81%        |

Tab. 24b: Sensitivität und Spezifität der FDG- PET bei gleichzeitiger Auswertung der Röntgenbilder

Bei gleichzeitiger Beurteilung der PET- Bilder mit den Röntgenbildern zeigte sich eine Sensitivität von 52% und eine Spezifität von 81%.

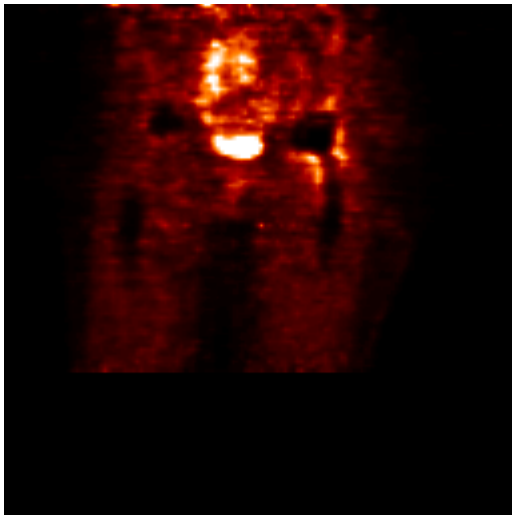


Abb:15: positiver Keimnachweis in der Etappenlavage und radiologische Lockerung

### 3.6. Auswertung der PET- Untersuchungen im Vergleich zur Mikrobiologie und Pathologie

Nach oben genanntem Goldstandard zeigten 11 Patienten eine Infektion der Totalendoprothese. Bei 3 Patienten konnten Mikroorganismen (koagulasenegative Staphylokokken, Propionibakterien) direkt auf Kapsel, Interface und Implantat nachgewiesen werden. 3 Patienten zeigten Mikroorganismen im Interface (*Staphylococcus warneri*) bzw. auf dem Implantat (*Clostridium sporium*) selbst und zusätzlich ein erhöhtes CRP.

Der wiederholte Nachweis des gleichen Keims ( Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis, methicilin resistenter Staphylococcus aureus) im Rahmen der Etappenlavage konnte bei 8 Patienten dargestellt werden. Bei diesen 8 Patienten war jeweils der Entzündungsparameter CRP positiv.

Insgesamt nahmen 34 Patienten an der PET- Untersuchung teil. Von diesen 34 Patienten wiesen 11 nach oben genannten Goldstandard eine Infektion auf, 23 zeigten keine Infektion.

|                           |                         | Sensitivität | Spezifität |
|---------------------------|-------------------------|--------------|------------|
| Goldstandard nach Tab 2:  | PET (ohne Nativröntgen) | 30%          | 71%        |
| Goldstandard nach Tab.: 2 | PET (mit Nativröntgen)  | 52%          | 81%        |
| Goldstandard              | Histologie              | 50,0%        | 70,8%      |
| Goldstandard              | Mikrobiologie           | 70,0%        | 62,5%      |

*Tab. 25: Sensitivität und Spezifität im Vergleich der FDG- PET in der Diagnostik Protheseninfektion im Vergleich zu verschiedenen Goldstandards.*

## 4. Diskussion

Die Diagnose eines periprothetischen Infekts ist immer noch schwierig zu stellen, da sowohl die aseptische Lockerung und die Infektion ähnliche Symptome zeigen. Insbesondere die sogenannte „low- grade“ Infektion bereitet diagnostische Schwierigkeiten, ist aber von hoher therapeutischer Relevanz.

In der vorliegenden Arbeit wurde untersucht, wie häufig bei primär „aseptischen“ Prothesenwechseln Bakterien im umgebenden Gewebe bzw. auf dem Implantat selbst nachgewiesen werden können. Sofern mikrobiologische Organismen nachgewiesen werden, interessiert ob diese auch mit geringer Virulenz persistieren können und ob diese für die Lockerung verantwortlich sein können.

Zum Zweiten analysierten wir ob mittels FDG- PET ein typisches Befundmuster entlang der Prothese darstellbar ist und ob eine Infektion der Prothese, gesichert durch mikrobiologische und pathologische Verfahren, durch einen erhöhten FDG- Uptake zu zeigen ist.

### 4.1. Aseptischer Prothesenwechsel

Bei 8 von 48 Patienten (17 %), die sich aufgrund einer primär aseptischen Prothesenlockerung, einer Wechseloperation unterzogen, konnten Bakterien entweder im Weichteilgewebe oder auf der Prothese selbst nachgewiesen werden. 6 dieser Patienten zeigten in der Histologie (Mirra et al.) ein positives Ergebnis für chronische Entzündungszellen und Riesenzellen.

Es zeigten sich *Staphylococcus aureus*, zweimal Propionibakterien, dreimal koagulase negative Staphylokokken, *Staphylococcus warneri* und Clostridien.

Perdreau- Remington et al. konnte in einer Studie mit 52 Patienten in einem Zeitraum von 4 Jahren in 76 % der Fälle Bakterien im periprothetischen Gewebe und an der Prothese selbst feststellen. Da bei allen Patienten eine Lockerung der Totalendoprothese sichtbar war, machte Perdreau- Remington et al auch Bakterien mit geringer Virulenz für die Lockerung verantwortlich (Perdreau- Remington et al. 1996 S. 164).

In unserer Studie konnte bei 8 Patienten mikrobiologisches Wachstum gezeigt werden, wobei der häufigste Nachweis vom Implantat selbst (62,5%) und aus dem Kapselgewebe (50%) stammt. Vom Interface konnte nur bei 3 Patienten (37,5%) ein Bakterienstamm isoliert werden. Auch Pedreau- Remington et al. zeigten die größte Isolation von Bakterien vom Stiel und aus dem Kapselgewebe (Pedreau- Remington et a. 1996 S. 163). Auch Tunney et al. zeigten den häufigsten Nachweis von Bakterienstämmen von der Implantatoberfläche (18 von 26) (Tunney et al. 1998 S. 570).

Somit sollte bei einer primär aseptischen Wechseloperation mit dem Verdacht auf bakterielles Wachstum möglichst immer das Implantat selbst untersucht werden. Auch sollte eine Inkubation von mindestens 10 Tagen erfolgen, um auch niedrig- virulente Erreger nachweisen zu können.

Mittels Standard- Mikrobiologie und Inkubation über 48 h konnte in unserer Studie nur bei 2 Patienten bakterielles Wachstum gezeigt werden. Dies zeigt, dass auch im klinischen Alltag eine Inkubation über mindestens 10, besser 14, Tage erfolgen sollte.

Pedreau- Remington et al. konnten bei insgesamt 34 von 52 Wechseloperationen Bakterien nachweisen (Pedreau et al. 1996 S. 162). In unserer Studie war dies nur bei 8 von 48 Patienten (17%). Nichts desto trotz konnte in beiden Studie bei zunächst primär aseptischen Wechseloperationen bakterielles Wachstum nachgewiesen werden, was eine erneute Totalendoprothesenimplantation in infiziertes Gewebe zur Folge hat. Diese Ergebnisse zeigen, dass die derzeitige präoperative Standarddiagnostik eine Implantatinfektion bzw. Implantat- Besiedelung nicht mit ausreichender Sicherheit ausschließt und weitere diagnostische Maßnahmen notwendig sind. Die Bedeutung der nachgewiesenen Bakterien ist jedoch noch nicht abschließend geklärt.

Da in unserer Studie alle Patienten eine röntgenologische gesicherte Lockerung der Totalendoprothese zeigten, eine Infektion aber nur 17 % der Fälle mikrobiologisch gesichert werden konnte, kann die Hypothese nicht bestätigt werden, dass die meisten Prothesen aufgrund niedrig virulenter Organismen lockern. Vielmehr spielen auch andere bekannte Faktoren der aseptischen Lockerung eine wichtige Rolle.



Tunney et al. untersuchten 120 Hüfttotalendoprothesen und konnte bei insgesamt 26 Patienten Bakterien isolieren, unter anderem Propionibakterien in 62 % der Fälle. Tunney et al nahmen an, dass diese niedrig- virulenten Organismen oft eine aseptische Lockerung vortäuschen. Interessant ist in diesem Zusammenhang vor allem, dass bei 23 von 25 Patienten, bei denen Propionibakterien nachgewiesen wurden, erst nach ca. 2 Jahren nach Erstimplantation Symptome beschrieben wurden und somit von einer verspäteten Infektion ausgegangen wurde (Tunney et al. 1998 S. 571). Aufgrund der hohen Nachweisrate wiesen die Autoren den Propionibakterien eine hohe Bedeutung zu, insbesondere bei den so genannten low- grade Infektionen, die verzögert auftreten

Bei unseren Patienten konnten nur in 2 Fällen Propionibakterien nachgewiesen werden. Übereinstimmend mit Tunney et al wurden in beiden Fällen Beschwerden erst nach ca. 1 Jahr nach Erstimplantation beschrieben, die an Intensität stetig zunahmen, nach einer Standzeit von 2 Jahren folgte die Wechseloperation. Allerdings zeigte sich bei diesen Patienten weder eine Erhöhung der Entzündungswerte bzw. nur ein gering erhöhtes CRP noch ein positives Ergebnis in der Histologie. Im Gegensatz dazu zeigte sich bei den anderen 6 Fällen, bei denen diverse Staphylokokkenarten nachgewiesen wurden, entweder eine positive Histologie, v.a. akute und chronische Entzündungszellen oder ein erhöhtes CRP.

Auch bei einem Clostridium spurium- Nachweis zeigten sich weder erhöhte Entzündungsparameter noch eine positives histologisches Ergebnis.

Die Prothesen stellten sich röntgenologisch allerdings gelockert dar.

Da bei diesen Patienten weder klinisch noch laborchemisch der Verdacht auf eine Infektion bestand, ist hier von einer niedrigen Virulenz der Propionibakterien und von Clostridium spurium auszugehen. Propionibakterien, als hauptsächliche Keime der Haut und es Mundes, scheinen also in der Lage eine primär aseptische Lockerung vorzutäuschen, mit verspäteten bzw. ausbleibenden klinischen Infektionszeichen.

Die Frage ob Propionibakterien zu einer Lockerung führen bleibt jedoch offen.

Fraglich bleibt auch ob sich beim Nachweis von Propionibakterien negative Folgen für den Wechseleingriff ergeben. Eine ätiologische Beteiligung an der Prothesenlockerung ist jedoch nicht auszuschließen.

Insgesamt zeigte sich hier der Keimnachweis häufiger als erwartet, und gerade bei frühen Implantatlockerungen nach 1- 2 Jahren sollte in zukünftigen Studien vermehrt nach Propionibakterien gesucht werden.

#### **4.2. Die 18 F- FDG- PET in der Diagnostik der Endoprotheseninfektion**

FDG- PET wurde bisher vor allem in der Tumordiagnostik eingesetzt (Zhuang et al.2005 S.121). FDG ist aber kein tumorspezifischer Marker. Viele Studien zeigten, dass es sich auch in entzündlichem Gewebe anreichert, denn aktivierte Entzündungszellen wie Makrophagen, Leukozyten, Granulozyten und Riesenzellen weisen im Vergleich zum umliegenden Gewebe einen gesteigerten Glucosemetabolismus auf (Temmermann et al. 2003 S. 243, Vanquickeborne et al. 2003 S. 706).

In früheren Studien mit 74 Totalendoprothesen zeigte sich eine Sensitivität von 90 % und Spezifität von 89,3 % für die Diagnostik von Infektionen mit Hilfe von FDG- PET bei Hüfttotalendoprothesen, bei Knieendoprothesen war die Genauigkeit etwas geringer (Sensitivität 90 %, Spezifität 72,0 %) (Zhuang et al. 2002 S.1329). Vanquickeborne et al. verglichen in ihrer Studie mit 17 Patienten die Technetium-99- Leukozytenszintigraphie mit der FDG- PET und beschrieben eine Sensitivität von 87,5 % und eine Spezifität von 77,8 % für die FDG- PET (Vanquickeborne et al 2003 S. 712). Ebenso wurde in der Studie von Manthey et al. mit 28 zu wechselnden Totalendoprothesen FDG- PET eine viel versprechende Rolle zugeordnet, auch hinsichtlich der Differenzierung zwischen infizierten Totalendoprothesen, aseptischer Lockerung und entzündlichen Geschehen wie z.B. Synovialitis (Manthey et al. 2002 S. 20).

De Winter et al zeigten eine Sensitivität von 100 % und Spezifität von 89 % in der Diagnostik von infizierten Totalendoprothesen (De Winter et al. 2001 S. 656).

Alle vorliegenden Studien zeigten ein relativ kleines Patientenkollektiv, sodass weitere Daten zur Wertigkeit der FDG- PET in der Differenzierung der septischen und aseptischen Prothesenlockerung notwendig sind.

Bei der Auswertung der PET-Bilder zeigte sich in der vorliegenden Studie bei allen Hüfttotalendoprothesen eine vermehrte Anreicherung von FDG im Bereich des femoralen Halses (Pseudokapsel), ebenso zeigte sich bei allen Knieendoprothesen ein vermehrter FDG- Uptake im Bereich der Pseudokapsel, wobei nur in 2 Fällen mikrobiologische Organismen in der Pseudokapsel direkt nachgewiesen wurden. Somit war die Anreicherung in 90% als falsch positiv zu werten. Die Pseudo- bzw. Neokapsel sollte somit nicht zur Bewertung der FDG- PET herangezogen werden. Dieses Phänomen wurde auch schon von Zhuang et al. und Vanquickenborne et al. beschrieben, wobei beide für diese erhöhte Anreicherung eine physiologisch vermehrte Anreicherung bei stetig begrenzter Entzündung bei aseptischer Lockerung hinnahmen (Vanquickeborne et al. 2003 S. 710, Zhunag et al. 2001 S. 46).

Eine spätere Studie von Zhuang et al widersprach der Behauptung, dass ein erhöhter Uptake im Bereich der Pseudokapsel als eine aseptische Lockerung zu werten ist, da postoperative entzündliche Geschehen nicht von einer Infektion zu unterscheiden sind und oft für Jahre andauern (Zhuang et al. 2002 S. 1330).

In unserer Studie zeigte sich, dass die Pseudokapsel sowohl bei Hüft- als auch bei Knieendoprothesen als falsch- positiv gewertet werden muss, und somit stimmen wir mit der Behauptung von Zhuang et al. überein, dass ein erhöhter Uptake der Pseudokapsel als unspezifisch zu werten ist, nach der Implantation eines großen Fremdkörpers (Zhuang et al. 2002 S. 1330).

Bei gleichzeitiger Beurteilung der PET- Bilder und der Röntgendiagnostik stellte sich eine bessere Differenzierung der Pseudokapsel zum Knochenlager dar. Dies ermöglicht eine Differenzierung des unspezifischen FDG- Uptakes im Bereich der Pseudokapsel von einer spezifischen Anreicherung im Knochenlager. Nur ein erhöhter FDG- Uptake entlang des Interface zwischen Knochen und Prothese ist als Zeichen einer Infektion zu werten, was auch schon Zhuang et al. darstellten (Zhuang et al. 2002 S. 1332, Zhuang et al.

2001 S. 47). Durch eine Beurteilung der FDG- PET Resultate bei vorliegenden Röntgenbildern konnte folglich auch in der vorliegenden Studie die Genauigkeit verbessert werden. Eine adäquate radiologische Diagnostik wird daher dringend empfohlen.

Des Weiteren zeigte sich in dieser Studie, dass auch mittels FDG- PET eine Differenzierung zwischen aseptischer Lockerung und chronischem „low-grade- Infekt“ nicht genau getroffen werden kann.

Bei insgesamt 34 Patienten mit PET- Untersuchung, von denen laut Goldstandard 11 eine Infektion zeigten, wies die PET trotz Berücksichtigung der radiologischen Diagnostik nur eine Sensitivität von 52% und eine Spezifität von 81% nach. 6 Untersuchungen wurden als falsch positiv und 10 als falsch negativ beurteilt.

Auffallend bei den Patienten, die als falsch negativ beurteilt wurden, war eine kurze Standzeit nach Erstimplantation von maximal 2 Jahren. Bei denen die falsch positiv bewertet werden, fiel eine Standzeit der Prothese von 6 bis maximal 17 Jahre auf, was auf eine falsche Beurteilung bei erhöhten Abrieb schließen lässt.

Diese Beobachtung widerspricht der These von Zhuang et al., dass mittels FDG- PET trotz einer unspezifischen postoperativen Entzündungsreaktion zwischen aseptischer Lockerung und Infektion unterschieden werden kann (Zhuang et al. 2001 S. 47), bestätigt allerdings die Aussage anderer Autoren (Mumme et al. 2005 S. 597), dass vermehrter Abrieb zu falsch positiven Ergebnissen führt.

Bei den 6 Fällen, die als falsch positiv beurteilt wurden, sind 4 Knieendoprothesen enthalten, was wiederum mit Zhuang et al. und Manthey et al. übereinstimmt, die behaupteten, dass die FDG- PET bei Knieendoprothesen einen geringeren Stellenwert besitzt als bei Hüftendoprothesen.

Auffallend bei diesen 6 Fällen war, dass alle weder eine positive Histologie noch erhöhte Entzündungswerte aufwiesen, und somit darauf geschlossen werden kann, dass der erhöhte FDG- Uptake aufgrund der durch die

Lockerung hervorgerufenen aseptischen Entzündungsreaktion verursacht wurde.

Insgesamt ist die sichere präoperative Diagnostik der TEP- Infektion, trotz moderner Verfahren wie FDG- PET, eine große Herausforderung.

Zur Routinediagnostik gehören unbedingt die genaue Anamnese, klinische Untersuchung und Bestimmung der Entzündungsparameter CRP und BSG, wobei ein erhöhter CRP- Wert unspezifisch auf eine Infektion hinweist, normale Entzündungsparameter einen Infekt jedoch relativ sicher ausschließen.

Bei bestehendem Infektverdacht kann die FDG- PET als zusätzliches Diagnostikum genutzt werden, wobei hier die Differenzierung Lockerung und low- grade- Infekt nicht immer getroffen werden kann, da bei beiden ein gesteigerter Glucosemetabolismus auftritt.

Ein weiterer Punkt ist die Definition der Diagnose Infektion. Hier wurde als Goldstandard ein positives Hauptkriterium (Mikrobiologie bzw. Histologie) mit einem positiven Nebenkriterium gefordert. Bei alleiniger Beurteilung der Histologie bzw. der Mikrobiologie zeigte sich eine höhere Sensitivität und Spezifität. Dies spiegelt eine wesentliche Problematik derartiger diagnostischer Studien wieder, da kein einziges diagnostisches Kriterium eine 100%-Genauigkeit besitzt und absolute Goldstandards fehlen

Zhuang et al. hielten in ihrer Studie ein alleiniges positives mikrobiologisches Wachstum beweisend für eine Infektion (Zhuang et al. 2001 S. 45). So zeigte sich in dieser Studie eine Sensitivität von 93% und Spezifität von 97%.

Auch Manthey et al. forderten für die Diagnose Infektion nur 1 positives Kriterium (Mikrobiologie, Histologie oder erhöhte Entzündungsparameter) (Manthey et al. 2002 S. 23). Auch hier zeigte sich, unter Einbeziehung anderer Verfahren wie Skelettszintigraphie, eine Sensitivität von 86% und Spezifität von 100% (Manthey et al. 2002 S. 23). Eine genaue Definition der Diagnose TEP- Infektion ist bisher in der gängigen Literatur nicht zu finden.

Ein Vorteil der FDG- PET Untersuchung ist sicherlich die hohe 3 D- Auflösung, wodurch intraoperativ eventuell eine gezielte Probeexision entnommen werden

kann. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass eine antibiotische Therapie erst nach Probeentnahme erfolgt.

Weitere Vorteile sind die geringe Strahlenexposition für den Patienten, die kurze Untersuchungsdauer und die geringe Menge an radioaktiven Tracer, die für die Untersuchung nötig ist, da sich dieser nur im Zielorgan ablagert.

Auch zeigt die FDG- PET eine geringe Anfälligkeit für Artefakte.

Nachteile der PET sind die hohen Kosten (ca. 1700 Euro) und die noch geringe Verfügbarkeit.

Ein Verdacht auf Infektion kann somit nur mittels Histologie und positiver Bakterienkultur erhärtet werden, wobei aufgrund der geringen Proliferationsrate der niedrig- virulenten Erreger wie z.B. Propionibakterien eine Inkubation über 14 Tage erfolgen sollte.

## **5. Zusammenfassung**

### **Aseptischer Prothesenwechsel:**

In dieser prospektiven Studie wurden 48 Patienten mit primär aseptischen Prothesenwechseln, sowohl von Hüft- als auch Knieendoprothesen, eingeschlossen. Studienziel war die Untersuchung des periimplantären sowie der Prothesenoberfläche auf Bakterien mittels spezieller sensitiver Verfahren. Dabei zeigte sich bei 8 Patienten sekundär mittels PCR oder mikrobiologischer Kultur einen positiver Keimnachweis.

Auffallend war, dass nur bei Staphylokokkenarten auch andere Parameter, wie die Pathologie oder die Entzündungsparameter CRP und BSG positiv waren.

In 2 Fällen, bei denen Propionibakterien nachgewiesen wurden, zeigte sich weder eine positive Pathologie noch erhöhte Entzündungsparameter, so dass davon auszugehen ist, dass diese Keime als niedrig- virulente Erreger anzusehen sind, mit verspäteten klinischen Symptomen. Die Bedeutung von niedrig- virulenten Bakterien wie Propionibakterien für die Pathogenese der Prothesenlockerung bleibt ungeklärt.

Insgesamt zeigte sich in der Studie ein höherer Keimnachweis als erwartet und zumeist in der Literatur wiedergegeben.

Ein positiver Keimnachweis bei primär aseptischem Prothesenwechsel hat eine hohe klinische und therapeutische Relevanz, da ein Wechsel in infiziertes Gewebe mit hoher Wahrscheinlichkeit zu einer erneuten Infektion der implantierten Prothese führt.

### **FDG- PET:**

In einer zweiten prospektiven Studie sollte die Sensitivität und Spezifität der FDG-PET in der Differenzierung septischer und aseptischer Prothesenlockerungen untersucht werden. Dabei wurden 34 aseptische und septische Lockerungen von Hüft- und Knieendoprothesen mittels FDG- PET untersucht, als Kontrolle dienten klinischer Befund, Laborwerte, Mikrobiologie und Histologie.

Als Ergebnis zeigten sich eine Sensitivität der FDG-PET von 30% und auch eine Spezifität von 71%.

Durch eine gleichzeitige Beurteilung der Röntgendiagnostik zur Differenzierung von Knochenlager und Pseudokapsel konnte die Genauigkeit auf eine Sensitivität von 52% und Spezifität von 81% gesteigert werden.

Auch konnte gezeigt werden, dass die Pseudo/ Neokapsel zu 90% als falsch positiv beurteilt wurde und somit nicht zur Beurteilung der FDG- PET herangezogen werden sollte.

Wie bereits in anderen Studien veröffentlicht, zeigte die FDG- PET für Hüfttotalendoprothesen eine bessere Genauigkeit als für Knieendoprothesen.



**Abbildungsverzeichnis**

|  |    |
|--|----|
| Abb. 1: K-TEP und H-TEP Einteilung .....   | 18 |
| Abb. 2: H-TEP Lockerung.....   | 22 |
| Abb. 3: K-TEP Lockerung.....   | 23 |
| Abb. 4: Altersverteilung der Patienten .....   | 28 |
| Abb. 5: Standzeit in Jahren H- TEP .....   | 29 |
| Abb. 6: Standzeit in Jahren K- TEP .....   | 30 |
| Abb.7: Standzeit H- TEP in Jahren.....   | 31 |
| Abb. 8: Standzeit K- TEP in Jahren .....   | 39 |
| Abb. 9: Altersverteilung (Kontrollgruppe).....   | 39 |
| Abb. 10: Standzeit H- TEP in Jahren (Kontrollgruppe).....  | 40 |
| Abb. 11: Standzeit K- TEP in Jahren (Kontrollgruppe).....  | 41 |
| Abb. 12 : Standzeit H-TEP in Jahren (BG Murnau).....   | 42 |
| Abb.13: Standzeit K-TEP in Jahren (BG Murnau).....   | 42 |
| Abb.14: radiologisch Lockerung der Pfannenkomponente und falsch positive Anreicherung um den Hals im FDG- PET..... | 49 |
| Abb:15: positiver Keimnachweis in der Etappenlavage und radiologische Lockerung.....                               | 51 |

**Tabellenverzeichnis**

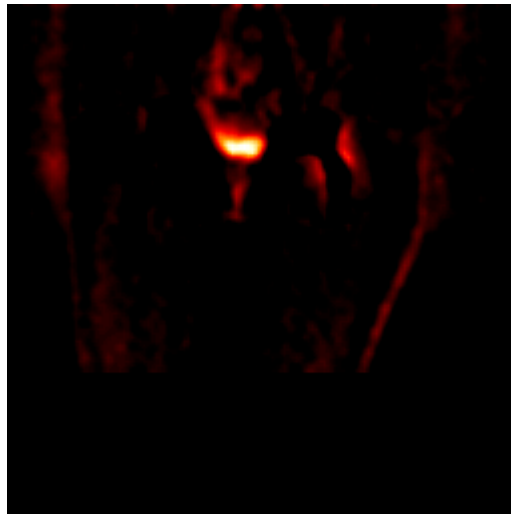
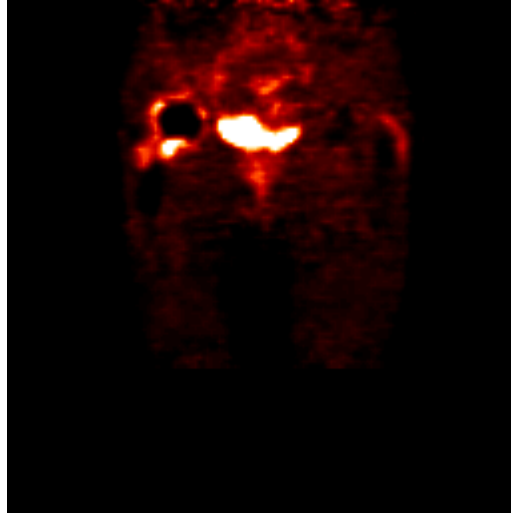
|  |    |
|--|----|
| Tab. 1: Gründe für Wechseloperationen.....   | 6  |
| Tab. 2: Haupt- und Nebenkriterien .....  | 17 |
| Tab. 3: Einteilung H-TEP und K-TEP .....   | 18 |
| Tab. 4: Dichteinteilung des FDG- Uptake.....   | 20 |
| Tab. 5: radiolog. Beurteilung nach Hodgkinson et al. ....  | 21 |
| Tab. 6: radiolog. Beurteilung nach Harris et al.....   | 21 |
| Tab. 7: radiolog. Beurteilung nach Engh et al.....   | 21 |
| Tab. 8: Diagnosestellung.....  | 24 |
| Tab. 9: Geschlechtsverhältnis .....  | 28 |
| Tab. 10: zu wechselnde Komponenten .....   | 29 |
| Tab. 11: Primär Diagnosen .....  | 30 |
| Tab. 12: Histopathologie bei primär aseptischen Wechsel .....  | 32 |
| Tab. 13: Ergebnisse der Mikrobiologie .....  | 34 |
| Tab. 14: Ergebnisse Radiologie bei H- TEP .....  | 34 |
| Tab. 15: Ergebnisse der Radiologie bei K- TEP .....  | 34 |
| Tab. 16: Gesamtübersicht bei primär aseptischen Wechsel.....   | 35 |
| Tab. 17: Primär Diagnosen der Kontrollgruppe .....   | 41 |
| Tab. 18: Ergebnisse Pathologie.....  | 43 |
| Tab. 19: Ergebnisse der Mikrobiologie .....  | 44 |
| Tab. 20: Ergebnisse Radiologie H- TEP .....  | 44 |
| Tab. 21: Ergebnisse Radiologie K- TEP.....   | 44 |
| Tab. 22: Gesamtübersicht.....  | 45 |
| Tab. 23a: Ergebnisse der FDG-PET ohne Beurteilung der<br>Röntgendiagnostik.....  | 47 |
| Tab 23b: Sensitivität und Spezifität der FDG- PET in der Diagnostik von Hüft-<br>und Knie- TEP Infektionen ohne Beurteilung der Röntgendiagnostik..... | 49 |

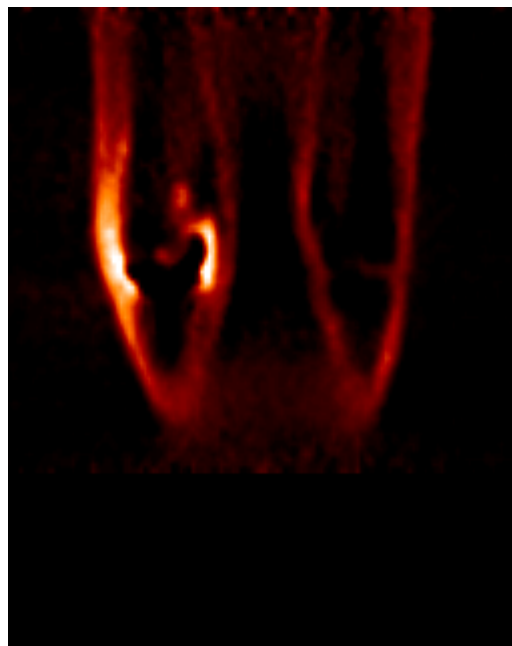
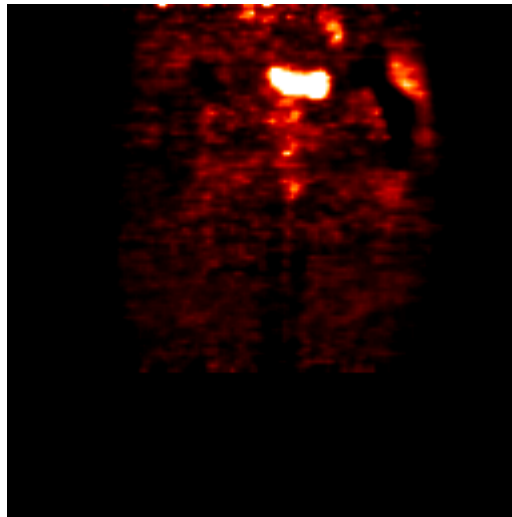
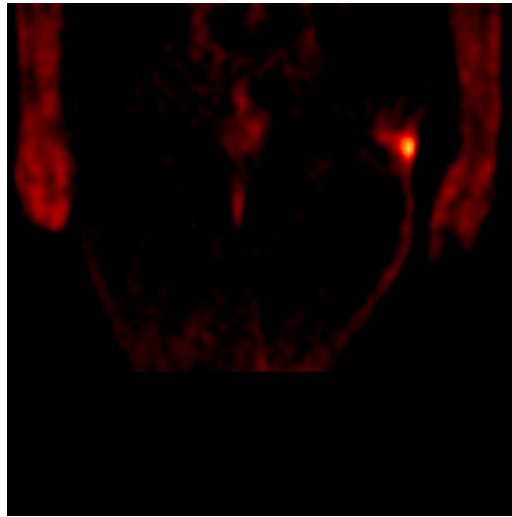
|  |    |
|--|----|
| Tab. 24a: Ergebnisse der zweiten PET.....  | 50 |
| Tab. 24b: Sensitivität und Spezifität der FDG- PET mit Beurteilung der<br>Röntgendiagnostik.....   | 51 |
| Tab. 25: Sensitivität und Spezifität im Vergleich der FDG- PET in der<br>Diagnostik Protheseninfektion im Vergleich zu verschiedenen<br>Goldstandards..... | 52 |

## Bildanhang

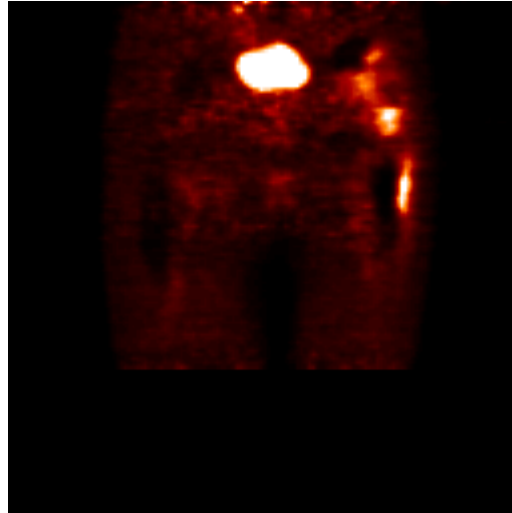
### FDG- Uptake in Pseudokapsel:

Erhöhter FDG- Uptake durch die Pseudo- Neokapsel ohne den Nachweis eines Keims/ Infektion.

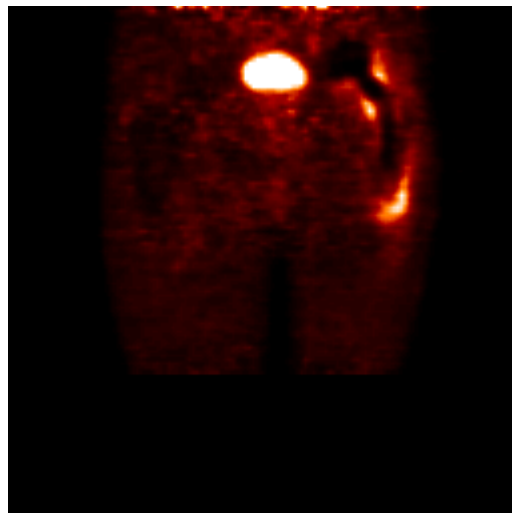




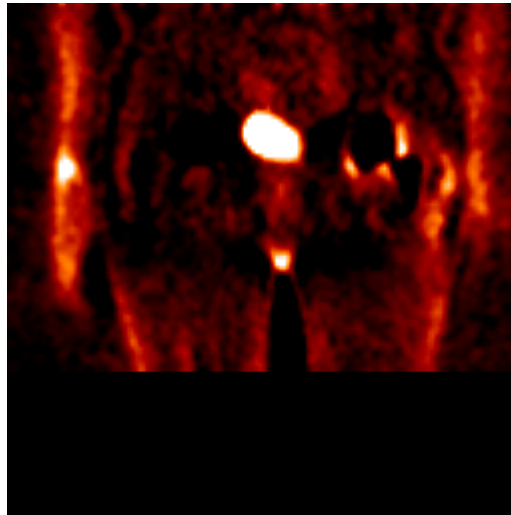
**Richtig positive PET**



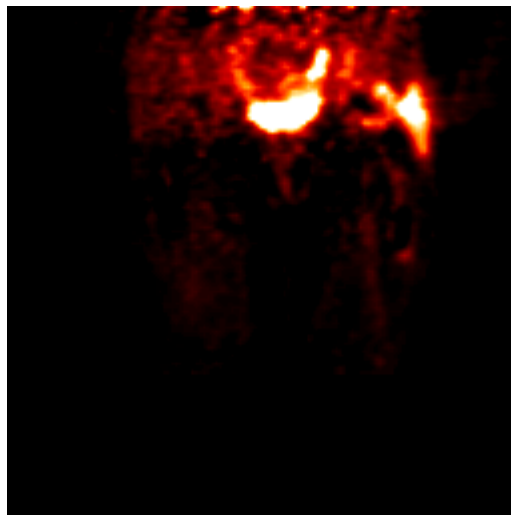
deutliche Anreicherung von FDG im Bereich des lateralen Schafts, hier auch Nachweis einer Infektion



deutliche Anreicherung im Bereich der Stielspitze mit Keimnachweis

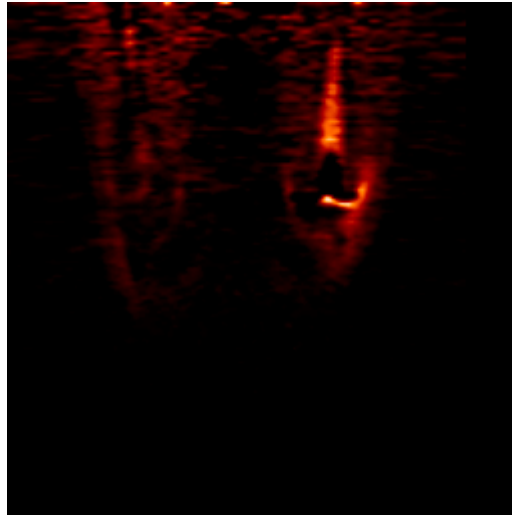


Anreicherung Im Bereich der Pfanne mit Nachweis von koagulase negativen Staphylokokken auf dem Implantat

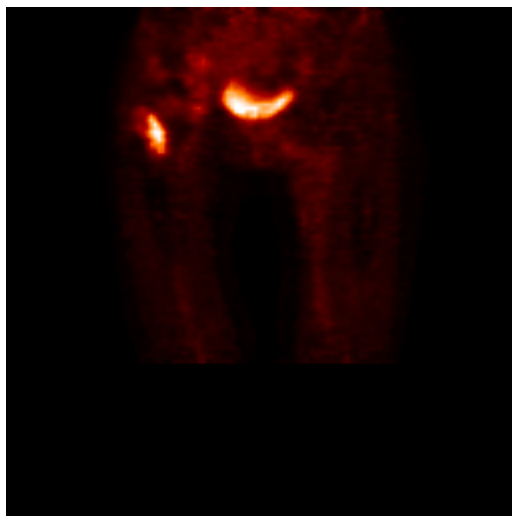


Anreicherung im Bereich des Trochanters major, auch hier Nachweis von koagulase negativen Staphylokokken im Interface.

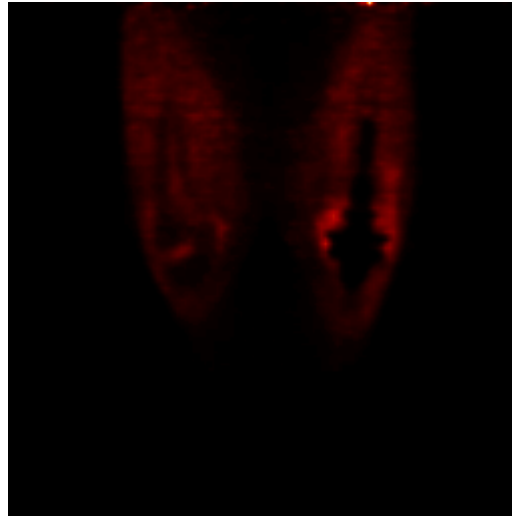
### Falsch positive PET



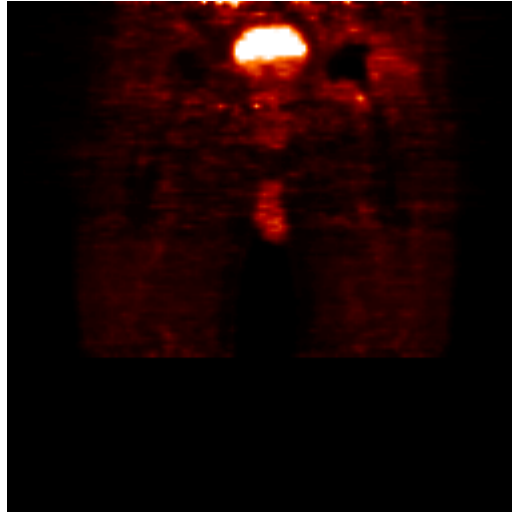
Anreicherung im Bereich des femoralen Schafts, aber kein Nachweis eines Keims





**Falsch negativ**

trotz positiver Pathologie und erhöhten Entzündungswerten keine eindeutige Anreicherung

**Beispiel für PET bei Nachweis Propionibakterien**

Nachweis von Propionibakterien auf dem Implantat und im Interface, aber keine relevante FDG- Anreicherung

## Literaturverzeichnis

1. Ahlberg A., Carlsson A. S., Lindberg L.: „Hematogenous infection in total joint replacement“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 137 (1978): 69- 75
2. Amstutz H. C., Ma S. M., Jinnah R. H., Mai L.: „Revision of Aseptic Loose Total Hip Arthroplasties“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 170 (1982): 21- 33
3. Arcq M.: „Die paraartikuläre Ossifikation- eine Komplikation der Totalendoprothese des Hüftgelenks“  
Arch. Orthop. Unfall- Chir. 77 (1973): 108- 131
4. Bauer R., Joop M.: „Resultate der totalen Hüftendoprothesen“  
Arch. Orthop. Unfall- Chir. 78 (1974): 325- 335
5. Bettin D., Greitemann B., Polster J., Schulte- Eistrup S.:  
„Langzeitergebnisse der zementlosen Totalendoprothese des Hüftgelenks nach Judet“  
Z. Orthop. 131 (1993) 496- 502
6. Bettin D., Katthagen B.- D.: „Die DGOT- Klassifikation von Knochendefekten bei Hüfttotalendoprothesen- Revisionsoperationen“  
Z. Orthop. 135 (1997): 281- 284
7. Boby J. D., Pilliar R. M., Cameron H. U., Weatherly G. C., Kent G. M.: „The effect of porous surface configuration on the tensile strength of fixation of implants by bone ingrowth“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 149 (1980): 291- 298
8. Bottner F., Wegner A., Winkelmann W., Becker K., Erren M., Götze C.: „Interleukin- 6, Procalcitonin, und TNF a Markers of periprosthetic infection total joint replacement“  
JBJS VOL 89 B No. 1 ( 2007): 94-99
9. Carando S., Cannas M., Rossi P., Portigliatti- Barbos M.: „The lymphocytic transformation test (L. T. T.) in the evaluation of intolerance in prosthetic implants“  
Ital. J. Orthop. Traumatol. 11(4) (1985): 475- 481
10. Chacko T. K., Zhuang H., Stevenson K., Moussavian B., Alavi A.: „The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip protheses“  
Nuclear Medicine Communications 23 (2002): 851- 855
11. Charnley J.: „Arthroplasty of the hip. A new operation“  
The Lancet 27 (1961): 1129- 1132

12. Cremerius U., Mumme T., Reinartz P., Wirtz D., Niethard F. U., Büll U.: „Analysis of F- FDG uptake patterns in PET for diagnosis of septic and aseptic loosening after total hip arthroplasty“  
Nuklearmedizin (2003);42: 234- 239
13. Crymes W. B., Demos H., Gordon L.: „Detection of Musculoskeletal Infection with F- FDG PET: Review of the Current Literature“  
Journal of Nuclear Medicine Technology(2004): 12- 15
14. DeLee J. G., Charnley J. „Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement“  
Clin Orthop. (1976) 121:20- 32
15. De Winter F., Van de Wiele C., Vogelaers D., De Smet K., Verdonk R., Dierckx R. A.: „Fluorine- 18 Fluorodeoxyglucose- Positron Emission Tomography: A highly accurate Imaging Modality for the Diagnosis of chronic musculoskeletal Infections“  
The Journal of Bone and Joint Surgery (2001); 83- A: 651- 660
16. Della Valle C. J., Zuckermann J. D., Di Cesare P. E.: „Periprosthetic sepsis“  
Clin. Orthop. Relat. Res. (2004) 420: 26- 31
17. Engh C. A., Bobyn J. D., Glassman A. H.: „Porous- coated Hip Replacement“  
The Journal of Bone and Joint Surgery Vol.69-B No.1;(1987): 45- 55
18. Ewald F. C., on behalf of the knee society.: „The Knee Society Total Knee Arthroplasty Roentgenographic Evaluation and Scoring Systems“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 248 (1989): 9- 12
19. Frisch R., Schmehl W., Polster J. „Erfahrungen mit der zementfreien Hüftgelenksendoprothese vom Typ Judet“  
Z. Orthop. 123 (1985): 285- 289
20. Gärtner D., Keil W. „ Computertomographischer Nachweis von Hüftendoprothesenlockerung“ Z. Orthop. 123 (1985):111- 112
21. Geipel U., Herrmann M.: „ Das infizierte Implantat. Teil 1: Bakteriologie“  
Orthopäde 33 ( 2004): 1411- 1426
22. Gill T. J., Sledge J. B., Müller M. E.: „The Burch- Schneider anti-protrusio cage in revision total hip arthroplasty“  
J Bone Joint surg. B 80 (1998): 946- 953
23. Goerres G. W., Ziegler S. I., Burger C., Berthold T., von Schulthess G. K., Buck A.: „Artifacts at PET and PET/CT Caused by Metallic hip Prosthetic Material“ Radiology (2003): 577- 584
24. Gollwitzer H., Diehl P., Gerdesmeyer L., Mittelmeier W. „ Diagnostische Strategien bei Verdacht auf periprosthetische Infektion einer Kniegelenktotalendoprothese“ Orthopäde 35 (2006): 904 – 916

25. Gollwitzer H., Heizer V., Stahl A., Diehl P., Gerdesmeyer L., Mittelmeier M.: „Die F- 18 FDG- PET als neues Verfahren zur präoperativen Diagnostik der Totalendoprotheseninfektion: Was ist der Nutzen für den orthopädischen Chirurgen?- Eine prospektive Studie“ 1. Gemeinsamer Kongreß Orthopädie- Unfallchirurgie, Berlin 2005
26. Hamkens W., Rösch F.: „FDG: Biochemisches Konzept und radiochemische Synthese“  
PET in der klinischen Onkologie, Steinkopf Verlag, Hrsg: Wieler H.J.: 59- 70
27. Hanssen A. D., Spangehl M. J.: „Treatment of the infected hip replacement“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 420 (2004): 63- 71
28. Harris W.H.:The first 32 years of total hip arthroplasty. One surgeon's perspective“  
Clin. Orthop. 274 (1992): 6- 11
29. Harris W. H., McCarthy J. C., O' Neill D. A.: „Femoral Component Loosening using Contemporary Techniques of Femoral Cement Fixation“  
The Journal of Bone and Joint Surgery (1982): 1063- 1067
30. Hartwig C. H., Sell S., Küsswetter W.: „ Periartikuläre Verknöcherung nach zementfreier und zementfixierter Totalendoprothesen- Implantation des Hüftgelenks“  
Z. Orthop. 127 (1989): 296- 301
31. Hedley A. K., Gruen T. A., Ruoff D. P. „Revision of Failed Total Hip Arthroplasties with Uncemented Porous- Coated anatomic Components“ Clin. Orthop. Relat. Res. 235 (1988): 75- 90
32. Heikenfeld R. „Pfannenwechsel nach Hüft- TEP bei großen Defekten des Pfannenlagers unter Verwendung von Abstützschalen und homologer Spanschalen“  
Inaugural Dissertation Ruhr- Universität Bochum (2003)
33. Herzog H.: „Bildrekonstruktion, Quantifizierung, SUV“  
PET in der klinischen Onkologie, Steinkopf Verlag, Hrsg. Wiler H. J.: 19- 34
34. Hilburg, N. „Kompendium der Hüftendoprothetik“ Dissertation zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin an der Ludwigs- Maximilians- Universität München ( 2002)
35. Hodgkinson J. P., Shelley P., Wroblewski B. M.: „The Correlation between the roentgenographic Appearance and Operative Findings at the Bone- Cement Junction of the Socket in Charnley Low Friction Arthroplasties“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 228 (1988): 105- 112

36. Hof H., Dörries R., „Medizinische Mikrobiologie“, 2002 Duale Reihe, Thieme Verlag)
37. Huiskes R.: „ Failed innovation in total hip replacement. Diagnosis and proposal for cure“  
Acta Orthop Scand 64 (1993): 699- 716
38. Insall J. N., Dorr L. D., Scott R. D., Scott W. N.: „Rationale of The Knee Society Clinical Rating Systems“  
Clin. Orthop. Relat. Res. (1989): 13- 14
39. Jansson V., Kühne J. H., Hoppert M. „ Ungewöhnliche Spätkomplikationen nach Totalendoprothese der Hüfte“  
Z. Orthop. 132 (1994): 527- 528
40. Johnston R. C., Fitzgerald R. H., Harris W., Poss R.; Müller E., Sledge C. B.: „ Clinical and Radiographic Evaluation of Total Hip Replacement“  
The Journal of Bone and Joint Surgery Vol. 72- A; No. 2 1990: 161- 168
41. Judet R.: „ Totale Hüftendoprothesen aus Porometall ohne Zementverankerung“  
Z. Orthop 113 (1975): 828- 829
42. Judet R., Siguier M., Bertrand B., Judet T.: „ A non- cemented total hip prothesis“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 137 (1978): 76- 84
43. Kaltsas D. S.: „Infection after total hip arthroplasty“  
Ann R Coll Surg Engl 86(4) (2004): 267- 271
44. Kershaw C.J., Atkins R. M., Dodd C. A. F., Bulstrode C. J. K.: „Revision Total Hip Arthroplasty For Aseptic Failure A Review of 276 Cases“ The Journal of Bone and Joint Surgery 73- B (1991): 564- 568
45. Kisielinski K., Cremerius U., Reinartz P., Niethard F. U.  
„Fluorodeoxyglucose Positron Emission Tomography Detection of Inflammatory Reactions Due to Polyethylen Wear in Total Hip Arthroplasty“  
The Journal of Arthroplasty Vol.18, No.4 (2003): 528- 532
46. Klett R., Khalisi A., Haas H., Puille M., Steiner D., Stürz H.; Bauer R.:  
„Serial Diagnosis of Septic Loosening of Hip- Endoprothesis using Laboratory Parameters and Antigranulocytescintigraphy“  
Z. Orthop. Grenzgeb. (2001): 415- 419
47. Kops E. R., Krause B. J.: „ Partialvolumeneffekt und Korrekturmethode“  
PET in der klinischen Onkologie, Steinkopf Verlag, Hrsg: Wieler H. J.: 35- 46
48. Kraay M. J., Goldberg V. M., Fitzgerald S. J., Salata M. J.: „Cementless two- staged total hip arthroplasty for deep periprosthetic infection“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 441 (2005): 243- 249

49. Kraemer W. J., Saplys R., Waddell J. P., Morton J.: „ Bone Scan, Gallium Scan, and Hip Aspiration in the Diagnosis of Infected Total Hip Arthroplasty“  
The Journal of Arthroplasty Vol. 8 No. 6 (1993): 611- 615
50. Kretschko J.: „Strahlenschutz bei der PET“  
PET in der klinischen Onkologie, Steinkopf Verlag, Hrsg. Wieler H.J.:  
47- 58
51. Löffler G. „ Nucleotide und Nucleinsäuren“ Biochemie und Pathobiochemie 6. Auflage Hrsg: Löffler G., Petrides P.E.
52. Malchau H., Kärrholm J., Wang Y. X., Herberts P.: „ Accuracy of migration analysis in hip arthroplasty: digitized and conventional radiography, compared to radiostereometry in 51 patients“  
Acta Orthop. Scand. 66 (1986): 418- 424
53. Manthey N., Reinhard P., Moog F., Knesewitsch P., Hahn K., Tatsch K.:  
„The Use of (F)fluorodeoxyglucose positron emission tomography to differentiate between synovitis, loosening and infection of hip and knee protheses“ Nuclear Medicine Communications (2002) 23: 645- 653
54. Malchau H., Herberts P., Eisler T., garellick G., Söderman P.: „ The swedish total hip replacement register“  
Journal of Bone and Joint surgery Vol: 84-A ( 2002): 1- 20
55. Mariani B.D., Martin D.S., Levine M.J., Booth R.E., Tuan R.S.: „ Polymerase chain reachtung detechtion of bacterial infection in total knee arthroplasty“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 331 (1996): 11- 22
56. Maurer T.B., Ochsner P.E.: „Infekt nach Knietotalprothesenimplantation zweizeitiger Wechsel als Element des Liestaler Behandlungsalgorithmus“ Der Orthopäde No. 9 ( 2006): 917-928
57. Mc Kee G. K.: Development of total prothetic hip replacement“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 72 (1970): 85- 103
58. Mc Kee G. K., Watson- Farrar J.: „ Replacement of arthritic hips by the Mc Kee- Farrar prothesis“  
J Bone Joint Surg. 48- B (1966): 254- 259
59. Mirra J. M., Amstutz H. C., Matos M., Gold R.: „ The Pathology of Joint Tissues and its Clinical Relevance in Prothesis Failure“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 117 (1976): 221- 240
60. Mirra J. M., Marder R. A., Amstutz H. C.: „ The Pathology of Failed Total Joint Arthroplasty“  
Orthop. Relat. Res. 170 (1982): 175- 183  
Clin.
61. Mittelmeier H.: „ Zementlose Verankerung von Endoprothesen nach dem Tragrippenprinzip“  
Z. Orthop. 112 (1974): 27- 33

62. Mumme T., Cremerius U., Neuss M., Müller- Rath R., Büll U., Wirtz D. C.: „Die FDG- PET als frühes nuklearmedizinisches Diagnostikum einer aseptischen durch Abrieb induzierten Hüftendoprothesenlockerung- Zwei Fallberichte“  
Unfallchirurg (2003): 592- 599
63. Mumme T., Reinarz P., Alfer J., Müller- Rath R., Buell U., Wirtz D. C.: „Diagnostic values of positron emission tomographie versus triple- phase bone scan in hip arthroplasty loosening“  
Arch. Orthop. Unfall- Chir. (2005):
64. O' Neill D. A., Harris W. H.: „ Failed total hip replacement: assesment by pain radiographs, arthrograms and aspiration of the hip joint“  
J Bone Joint Surg. 66- A (1984): 540- 546
65. Palestro C. J., Roumanas P., Swyer J., Kim C. K., Goldsmith S. J.: „Diagnosis of Musculoskeletal Infection Using Combined In -111 Labeled Leukocyte an Tc- 99m SC Marrow Imaging“  
Journal of Nuclear Medicine Technology (1991): 260-273
66. Panousis K., Grigoris P., Butcher I., Rana B., Reilly J.H., Hamblen D.L.: „ Poor predictive value of broad- range PCR for the dectection of arthroplasty infection in 92 cases“  
Acta orthop. 76 (2005): 341- 346
67. Pellicci P. M., Wilson P. D., Sledge C. B., Salvati E. A., Ranawat C. S., Poss R.: „ Revision Total Hip Arthroplasty“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 170 (1982): 34- 41
68. Pellici P. M., Wilson P. D., Sledge C. B., Salvatt E. A., Ranawat C. S., Poss R., Callaghen J. J.: „ Long- term results of revision total hip replacement. A follow up report“ J Bone Joint Surg. 67- A (1985): 513- 516
69. Perdreau – Remington F., Stefanik D., Peters G., Ludwig C., Rütt J., Wenzel R., Pulverer G.: „ A Four- year Prospective Study on Microbial Ecology of Explanted Prosthetic Hips in 52 Patients with „Aseptic“ Prosthetic Joint Loosening“  
Eur J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.15 (1996): 160- 165
70. Plitz W. „ Biomechanische Aspekte zur Prothesenlockerung an der Hüfte“  
Der Orthopäde 18 (1989): 344- 349
71. Plitz W., Walter A., Jäger M. „ Materialspezifische Begleiterscheinungen der Gleitpaarung Keramik/ Keramik bei revidierten Hüftendoprothesen“  
Z. Orthop. 122 (1984): 299- 303
72. Plaue R., Städtler J.: „ Infizierte Hüftendoprothesen – ein aktuelles Problem“  
Z. Orthop. 113 ( 1975): 965 - 973

73. Ritter G., Grünert A., Schweikert C.- H. „ Biomechanische Ursachen von Lockerung und Bruch der Hüftendoprothesen“  
Arch. Orthop. Unfall- Chir. 77 (1973): 154- 164
74. Salvati E. A., Chekofsky K. M., Brause B. D., Wilson P. D. „  
Reimplantation in Infection A 12- year Experience“  
Clin. Orthop. Relat. Res. 170 (1982): 61- 75
75. Schuh A., Zeller G.: „ Septische Lockerung eines Wagner-  
Revisionschafts durch Mycobakterium tuberculosis“  
Der Orthopäde 32 (2003): 1151- 1154
76. Simank H. G., Brocai D. R. C., Rode S., Lukoschek M.: „ Diagnostik der  
Hüftendoprothesenlockerung- Sensitivität klinischer Parameter“  
Z. Orthop. 136 (1998): 39- 44
77. Spangehl M. J., Younger A. S. E., Masri B. A., Duncan C. P.: „ An  
Instructional Course Lecture, The American Academy of Orthopedics  
Surgeons“  
J Bone Joint Surg 79- A (1997): 1578- 1588
78. Spangehl M. J., Masri B. A., O' Connell J. X., Duncan C. P.:  
„Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations  
for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two  
revision total hip arthroplasties“  
J Bone Joint Surg. 81- A (1999): 672- 683
79. Stahl A., Ott K., Schwaiger M., Weber W. A.: „Comparison of different  
SUV- based methods for monitoring cytotoxic therapy with FDG PET“  
European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging  
Vol.31,No.11 (2004): 1471- 1479
80. Steckelberg J. M., Osmon D. R.: „Prosthetic Joint Infections“ Infections  
Associated with Indwelling Medical Devices. 3<sup>rd</sup> ed. Edited by  
Waldvogel F. and Bisno A. L. 2000 Chapter 9: 173- 209
81. Stumpe K. D. M., Nötzli H. P., Zanetti M., Kamel E. M., Hany T. F.;  
Görres G. W., von Schulthess G. K., Hodler J.: „FDG PET for  
Differentiation of Infection and Aseptic Loosening in Total Hip  
Replacement: Comparison with Conventional Radiography and Three-  
Phase Bone Scintigraphy“  
Radiology (2004): 333- 341
82. Stock D., Rösch H., Dumpert H. P., Beck W. „ Ergebnisse der totalen  
Hüftendoprothesen“  
Arch. Orthop. Unfall- Chir. 82 (1975): 183- 193
83. Temmerman O. P. P., Heyligers I. C., Hoekstra O. S., Comans E. F. I.,  
Roos J. C.: „Detection of Osteomyelitis Using FDG and Positron  
Emission Tomography“ The Journal of Arthroplasty Vol.16 No.2 (2001):  
243- 246.



84. Thomas P., Barnstorf S., Summer B., Willmann G., Przybilla B.: „Immuno- allergological properties of aluminium oxide (Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>) ceramics and nickel sulfate in humans“  
Biomaterials (2003) 24 (6): 959- 965
85. Träger G., Träger K. H.: „ Der Knochendefekt als Komplikation nach Totalendoprothesenimplantation der Hüfte“ Der Orthopäde 23 (1994): 421- 429
86. Tsukayama DT., Estrada R., Gustillo RB.: “ Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections.”  
Journal of Bone and Joint surgery Am 78 (1996): 512- 523
87. Tunney M., Patrick S., Gorman S. P., Nixon J. R., Anderson N., Davis R. I., Hanna D., Ramage G.: „ Improved detection of infection in hip replacements A currently underestimated Problem“  
J Bone Joint Surg. 80- B, 4 (1998):568- 572
88. Vanquickenborne B., Maes A., Nuyts J., Van Acker F., Stuyck J., Mulier M., Verbruggen A., Mortelmans L.: „ The value of FDG- PET for the detection of infected hip prostheses“ European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging Vol. 30, No.5 (May 2003): 705- 715
89. Weber M.: Die Geschichte der Orthopädie in Freiburg“  
Z. Orthop. 123 (1985): 79- 88
90. Welsch M., Welsch F., Grünwald F.: „ Nuklearmedizinische Diagnostik bei orthopädischen Erkrankungen“  
Der Orthopäde (2006) Vo. 35, No 6: 632- 643
91. Wieler H. J.: „ Einführung zum Thema „ PET in der klinischen Onkologie“ PET in der klinischen Onkologie, Steinkopf Verlag, Hrsg. Wieler H. J.: 1- 6
92. Wiles P.: „ The surgery of osteoarthritic hip“  
British Journal of Surgery 45 (1957/1958): 488- 497
93. Willert H. G., Buchhorn G. H., Hess Th. „ Die Bedeutung von Abrieb und Materialermüdung bei Prothesenlockerung an der Hüfte“  
Der Orthopäde 18 (1989): 350- 369
94. Witt A. N., Hackenbroch M. H.: „ Therapeutische Möglichkeiten bei gelockerten Hüftendoprothesen“  
Z. Orthop. 114 (1976): 330- 341
95. Wroblewski B. M. „Das Problem der Prothesenlockerung an der Hüfte“  
Der Orthopäde 18 (1989): 388- 396
96. Zhuang H., Chacko T. K., Hicleson M.; Stevenson K., Feng Qi, Ponzo F., Garino J. P., Alavi A.: „Persistent non- specific FDG uptake on PET imaging following hip arthroplasty“

- European Journal of Nuclear Medicine Vol.29,No. 10 (2002): 1328-1333
97. Zhuang H., Duarte P. S., Pourdehnad M., Maes A., Van Acker F., Shnier D., Garino J. P., Fitzgerald R. H., Alavi A.: „The promising Role of F- FDG PET in Detecting Infected Lower Limb Prothesis Implants“  
The Journal of Nuclear Medicine Vol.42,No.1 (2001): 44- 48
  98. Zhuang H., Yu J. Q., Alavi A.: „Applications of fluorodeoxyglucose- PET imaging in the detection of infection and inflammation and other benign disorders“  
Radiol Clin N Am 43 (2005): 121- 134
  99. Ziegler S.: „ Grundlagen, Physik, Qualitätskontrolle“  
Pet in der klinischen Onkologie, Steinkopf Verlag, Hrsg. Wieler H. J.: 7-18

## **Danksagung**

Für die Entstehung dieser Arbeit danke ich

Herrn Prof. Dr. Reiner Gradinger für die hervorragenden Arbeitsbedingungen in den orthopädischen Laborräumen und die Möglichkeit, die Arbeit in seiner Klinik durchzuführen.

Herrn Prof. Dr. Wolfram Mittelmeier und Herrn Prof. Dr. Manfred Schwaiger für die Überlassung des Themas, die Aufnahme in die Arbeitsgruppe und die zahlreichen konstruktiven Besprechungen,

Weiterhin danke ich besonders

Herrn Dr. Hans Gollwitzer für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die intensive Betreuung bei Planung, Durchführung und Niederschrift der Arbeit. Herrn Dr. Stahl für die ausgezeichnete Betreuung in der Nuklearmedizin und die freundliche Unterstützung bei der Auswertung.

Frau Jutta Tübel für die ausgezeichnete Zusammenarbeit und die immer freundliche Unterstützung bei der praktischen Durchführung der Untersuchungen,

Herrn Dr. Peter Diehl für die und Herrn Dr. Johannes Schauwecker für die freundliche Unterstützung bei der Auswertung der Arbeit.

## Lebenslauf

**Name:** Veronika Ursula Maria Heizer

**Nationalität:** Deutsch

**Geburtsdatum:** 05.06.1978

**Familienstand:** ledig

**Adresse:** Litschengasse 712c  
84028 Landshut

**Eltern:** Dr. med. vet. Karl-Heinz Heizer, Tierarzt  
Ursula Heizer

### Schulbildung:

1984 – 1988 Grundschule Landshut Berg

1988 – 1998 Hans-Carossa-Gymnasium Landshut

Juni 1998 Abitur

### Universitätsausbildung:

Sept.1999– Aug.2002 Vorklinik an der Semmelweis Universität  
Budapest/ Ungarn und  
der Universität Otto-von Guericke Magdeburg

August 2002 Physikum

Sept. 2002 Klinisches Studium an der Technischen Universität  
München

August 2003 Erstes Staatsexamen

August 2005 Zweites Staatsexamen

- 24.10.-10.02.2006 PJ in der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie  
(Prof. Gradinger) in München rechts der Isar
- 14.02.-08.04.2006 PJ in der Klinik für Unfallchirurgie (Prof. Kinner)  
München rechts der Isar
- 11.04.-02.06.2006 PJ in der Klinik für Chirurgie Tageschirurgie  
(Prof. Feußner) München rechts der Isar
- 06.06.-23.09.2006 PJ Innere Medizin (Gastroenterologie) in München  
rechts der Isar
- Oktober 2006: Drittes Staatsexamen
- Seit März 2007 Assistenzärztin in der Klinik für Unfallchirurgie Dr.  
Albersdörfer, Vilsbiburg

**Pflegepraktikum:**

- 8/1997 Klinikum Landshut
- 6/1999 Klinikum Landshut
- 3/2001 Klinikum Landshut

**Famulatur:**

- 2/2003 Krankenhaus Achdorf Landshut, Gynäkologie Prof. Elser
- 9/2003 Klinikum rechts der Isar, Orthopädie Prof. Gradinger
- 3/2004 Dr. med A. Hofmaier, Gynäkologie
- 8/2004 Krankenhaus Schwabing München, Unfallchirurgie Dr. Höcherl

**Doktorarbeit:**

Fluorodeoxyglucose – PET in der präoperativen Diagnostik von  
Endoprothesenlockerungen  
an der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie der TU München