

**Aus der Klinik und Poliklinik für Orthopädie
der Universität Würzburg**

Direktor: Professor Dr. med. M. Rudert

**Wertigkeit der Power-Doppler-Sonographie
bei der Erkennung von periprothetischen Infektionen**

Inaugural - Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Julius-Maximilians-Universität Würzburg

vorgelegt von

Karoline Emge

aus Mömbris

Würzburg, April 2011

Referent: Priv.-Doz. Dr. med. B. Baumann

Korreferent Prof. Dr. med. M. Rudert

Dekan: Prof. Dr. med. M. Frosch

Tag der mündlichen Prüfung: 11. November 2011

Die Promovendin ist Ärztin.

Meiner Familie

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnis der Abkürzungen

1	Einleitung	1
1.1	Einführung	1
1.2	Siegeszug der Endoprothetik	1
1.3	Probleme der Endoprothetik	2
1.4	Lockerungsursachen	3
1.4.1	Abriebinduzierte Lockerung	4
1.4.2	Infektion als Lockerungsursache	4
1.4.3	Sonderfall der Infektion: Low-grade-Infektion und Biofilmbildung	6
1.4.4	Allergie – seltene Ursache einer Lockerung	8
1.4.5	Biomechanische Ursachen einer Lockerung	9
1.5	Die periprothetische Lockerung - eine differentialdiagnostische Herausforderung	10
1.5.1	Grundlagen der Diagnostik	10
1.5.2	Histologische Diagnostik	11
1.5.3	Molekularbiologische Diagnostik	15
1.5.4	Nuklearmedizinische Diagnostik	15
1.6	Therapie der Protheseninfektion	16
1.7	Die Power-Doppler-Sonographie – eine Erweiterung des diagnostischen Spektrums	18
1.7.1	Sonographie – Grundlagen	19
1.7.2	Doppler-Effekt	19
1.7.3	Doppler-Sonographie	20

1.7.4	Power-Doppler-Sonographie	22
1.8	Fragestellung	24
2	Material und Methoden	25
2.1	Studiendesign	25
2.2	Patientengut	25
2.2	Erhebung patientenspezifischer Daten	28
2.2.1	Präoperative Maßnahmen	28
2.2.2	Intraoperative Maßnahmen	34
2.2.3	postoperative Maßnahmen	34
2.2.4	Hauptzielvariablen	35
3	Statistik	36
4	Ergebnisse	38
4.1	Histopathologische Untersuchungsergebnisse	38
4.2	Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse	42
4.3	Laborchemische Untersuchungen	44
4.3.1	CRP	44
4.3.2	BSG	48
4.3.3	Leukozyten	50
4.4	Entzündungsparameter und Histologie, Hygiene sowie PDS	51
4.5	Eigenschaften der primär implantierten Prothese	54
4.6	Standzeiten bei intraoperativem Keimnachweis	57
5	Diskussion	59
5.1	Eignung der PDS zum Nachweis einer Protheseninfektion	59
5.2	Konsensus-Klassifikation nach Morawietz	62

5.3	Keimnachweis	64
5.4	Entzündungsparameter und Hinweise für Protheseninfektion	67
6	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	69
<hr/>		
	Literaturverzeichnis	71
<hr/>		
	<u>Danksagung</u>	
	<u>Lebenslauf</u>	

Verzeichnis der Abkürzungen

Abb.	Abbildung
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
bzw.	beziehungsweise
CRP	C-reaktives Protein
DNA	Desoxyribonukleinsäure
etc.	et cetera
FDG-PET	Fluordesoxyglukose-Positronen-Emissions-Tomographie
FKW	Farbkorrekturwert
FPWS	Farbpixelwert Subtraktion
ggf.	gegebenenfalls
HE-Schnitt	Hämatoxylin-Eosin-Schnitt
Hz	Hertz
i.v.	intravenös
MDP	Methyldiphosphonate
MHz	Megahertz
MRSA	Methicillin Resistente Staphylokokkus Aureus
PDS	Power-Doppler-Sonographie
PE-Partikel	Polyethylen-Partikel
p.o.	per os
PRF	Pulsrepetitionsfrequenz
rRNA	ribosomale Ribonukleinsäure
S. aureus	Staphylokokkus aureus
S. epidermidis	Staphylokokkus epidermidis
TEP	Totalendoprothese
u.a.	unter anderem
z.B.	zum Beispiel

1 Einleitung

1.1 Einführung

Durch die demographische Entwicklung in den letzten Jahrzehnten hat sich das Verhältnis von Erstimplantationen zu Wechseloperationen bei totalendoprothetischen Gelenkersatzeingriffen deutlich verschoben. Daher wurden in den letzten Jahren vermehrt die unterschiedlichen Ätiologien, die zu Wechseloperationen führen, sowie deren Therapieansätze Gegenstand der Forschung.

Auf Grund unterschiedlicher therapeutischer Regime bei Wechseloperationen ist eine genaue präoperative Diagnostik notwendig. Neben Anamnese, eingehender körperlicher Untersuchung und Bestimmung der Entzündungsparameter haben sich das Röntgen und die Szintigraphie als diagnostische Möglichkeiten etabliert. Ziel dieser Arbeit ist es, die Power-Doppler-Sonographie (PDS) als eine mögliche apparative Zusatzdiagnostik in ihrer Wertigkeit zu überprüfen.

1.2 Siegeszug der Endoprothetik

„The operation of the century: total hip replacement“ so lautet eine 2007 erschienene Übersichtsarbeit im Lancet [54]. Sie verdeutlicht die Errungenschaften der Endoprothetik und speziell des künstlichen Hüftgelenkersatzes in der operativen Orthopädie im letzten Jahrhundert. Charnley revolutionierte zu Beginn der 60iger Jahre des letzten Jahrhunderts die ersten Entwicklungen des künstlichen Gelenkersatzes unter anderem durch die Einführung eines neuen Knochenzementes (Methylmetacrylat), die eine Verminderung der Reibungskräfte (low friction) bewirkte.

Mit der kontinuierlichen Weiterentwicklung von Charnleys Konzept begann eine Erfolgsgeschichte, die aktuelle Zahlen mit mehr als 2 Millionen weltweit implantierter Knie- und Hüftgelenkprothesen jährlich, mit steigender Tendenz, belegen. Heute werden über 270 000 Prothesenimplantationen allein jährlich in

Deutschland durchgeführt (ca. 145 000 Hüft- und 125 000 Kniegelenkprothesenimplantationen [30,40,101]).

Grund ist der steigende Anteil der über 60-jährigen in der Bevölkerung und der damit einhergehende Anstieg arthrotisch und arthritisch destruierender Gelenkerkrankungen. Durch den künstlichen Gelenkersatz kann dieser Bevölkerungsgruppe zu einer besseren Lebensqualität verholfen werden, insbesondere durch Schmerzfreiheit, wiedergewonnene Mobilität und Aktivitäten im täglichen Leben, einschließlich Beruf [24,82,108]. Durch verbesserte Biomechanik und neue Werkstoffe der Prothesen konnten längere Standzeiten und geringere Infektions- und Komplikationsraten erreicht werden. Dies erklärt die große Akzeptanz und Bereitschaft für den künstlichen Gelenkersatz in der Bevölkerung.

1.3 Probleme der Endoprothetik

Trotz der enormen Fortschritte in der Endoprothetik sind die Langzeitergebnisse bis heute limitiert. Daten aus dem finnischen Register für Gelenkersatz geben 10-Jahresstandzeiten der Prothesen von 72 % bei Patienten unter 55 Jahren und über 90 % bei Patienten über 70 Jahre an [80].

Dabei steht die Lockerung der Prothese – neben diversen anderen Komplikationen (Luxation der Prothese, periprothetische Fraktur, Implantatbruch) – im Vordergrund. Bei ca. 10 % der Prothesenträger treten innerhalb von 10 Jahren revisionsbedürftige Lockerungen auf [24,33,70].

Im schwedischen Register für Gelenkersatz wurde bei über 70 % der revisionsbedürftigen Hüftprothesen und bei 44 % der Knieprothesen als Ursache die aseptische Lockerung gesehen [33]. Aufgrund der steigenden Lebenserwartung und der früheren Primärimplantation wird ein massiver Anstieg der endoprothetischen Revisionen in den nächsten zwei Jahrzehnten prognostiziert [49]. Die Zahl der Wechseleingriffe bei künstlichen Kniegelenken steigt aktuell um ca. 7 % jährlich [40].

Des Weiteren können Infektionen die Ursache für eine Revision sein. Häufig gehen diese mit einer Lockerung der Prothese einher. Experimentell konnte gezeigt werden, dass die Gegenwart eines Implantats als Fremdkörper die In-

fektanfälligkeit um einen Faktor von mehr als 10.000 erhöht [112]. Erstaunlicherweise zeigt sich trotz verbesserter perioperativer Antibiotikaphylaxe und trotz der Verwendung von Laminar Airflow, dass es bei ca. 1 - 3 % der primär implantierten Prothesen [7,11,31,50,84,102,111] und bei 3,2 - 5,6 % der revidierten Prothesen [84] zur Infektion kommt. Die Protheseninfektion gilt als schwerwiegende Komplikation in der Endoprothetik, die eine hohe Morbidität und lange Krankenhausaufenthalte nach sich zieht. In der Folge werden ein vermehrter Einsatz von Antibiotika, verbunden mit möglichen Resistenzentwicklungen, sowie zusätzlicher chirurgischer Eingriffe nötig. Aus Sicht des Patienten sind zudem die funktionellen Ergebnisse schlechter.

Kurtz et al. [51] prognostizierten mit der steigenden Anzahl an Primärimplantationen einen deutlichen Zuwachs an Infektionen in den nächsten Jahren und eine enorme wirtschaftliche Belastung für das Gesundheitssystem (häufig > 50.000 \$ pro Prothesenoperation und Nachbehandlung [5,10,52]).

1.4 Lockerungsursachen

Eine Prothesenlockerung kann sich in unterschiedlichster Art und Weise sowie zu verschiedensten Zeitpunkten nach der Primärimplantation präsentieren.

In den meisten Fällen zeigt sich als frühes Zeichen der Lockerung eine periprothetische Osteolyse. Im weiteren Verlauf erfolgt nach der klassischen Einteilung eine Unterteilung in septische bzw. aseptische Ursachen der Lockerung. Nach aktuellem Kenntnisstand der Wissenschaft lassen sich als Ursachen für eine Prothesenlockerung die abriebinduzierte Lockerung, die Lockerung durch Infektion, eine Allergie sowie biomechanische Gründe ermitteln.

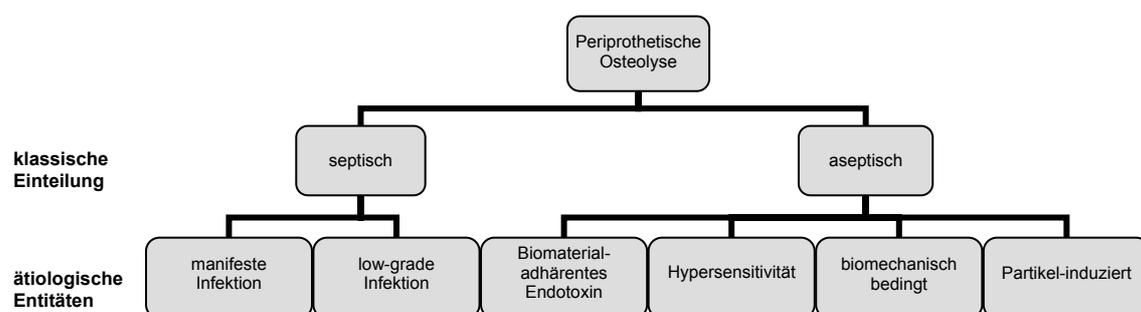


Abbildung 1: Synopsis der unterschiedlichen Ätiologien der periprothetischen Osteolyse [81]

1.4.1 Abriebinduzierte Lockerung

Die 2006 erschienene Konsensus-Klassifikation von Morawietz et al. [67] zeigt anhand der pathologischen Begutachtung von periprothetischen Membranen, dass die abriebinduzierenden Partikel als häufigste Ursache für Prothesenlockerungen bzw. Osteolysen zu sehen sind. Hierfür kommen neben dem Knochenzement auch Partikel aus Metall und Polyethylen in Frage. Diese Partikel bewirken an verschiedenen Zielzellen (z.B. Makrophagen, Osteoklasten, Osteoblasten) eine Induktion der Osteoklastogenese, deren Aktivierung und Hemmung zur Apoptose- sowie Suppression der Osteoblastenfunktion. Daraus resultiert eine negative Knochenbilanz, die klinisch durch periprothetische Osteolysen in Erscheinung tritt [8].

1.4.2 Infektion als Lockerungsursache

Als weitere Lockerungsursache für eine Prothese kommt die Infektion in Frage. Risikofaktoren für eine Infektion nach primärer Implantation sind unter anderem Diabetes mellitus, rheumatoide Arthritis, Psoriasis, Immunsuppression, Mangelernährung, Adipositas und Steroidtherapie [55,103].

Um mögliche Ursachen und Übertragungswege aufzudecken, ist man bemüht, die Infektion nach bestimmten Kriterien zu klassifizieren. In der Literatur lassen sich verschiedene Klassifikationen finden, die sich meist hinsichtlich der zeitlichen Einordnung der Infektion unterscheiden. In einer 1996 veröffentlichten Studie von Tsukayama et al. [104] wurde eine Klassifikation mit folgender Einteilung der Protheseninfektion und entsprechenden Häufigkeit vorgestellt:

1. positive intraoperative Kultur bei TEP-Wechsel ohne vorherigen Hinweis auf eine Infektion (29 %)
2. Frühinfektion mit Auftreten der Symptomatik innerhalb eines Monats nach Operation (33 %)
3. späte chronische Infektion mit Auftreten der Symptomatik nach mehr als einem Monat nach Operation (32 %) und

4. akute hämatogene Infektion nach mehr als 2 Jahren postoperativ (6 %).

Die Zeichen einer Frühinfektion sind meist klinisch deutlich erkennbar. Dabei präsentiert sich oft die klassische Infektionssymptomatik mit Rubor, Calor, Dolor, Tumor und Functio laesa. Die Infektion erfolgt durch direktes Eindringen von Keimen mit hoher Virulenz, z.B. Staphylokokkus aureus oder gram-negativen Bakterien während des operativen Eingriffs [66,111]. Direkt postoperativ zeigt sich normalerweise bis zum 2. bis 3. Tag ein Anstieg des CRP-Wertes. Bei Persistenz des CRP-Wertes deutlich über der Norm bis nach dem 10. postoperativen Tag muss der dringende Verdacht auf einen Frühinfekt geäußert werden.

Hinweise auf eine späte chronische Infektion sind persistierende oder neu auftretende Schmerzen. Klinische Infektzeichen fehlen jedoch häufig. Zu den auslösenden Bakterien gehören meist niedrig-virulente aerobe und anaerobe Erreger wie koagulase-negative Staphylokokken, Propionibakterien oder Fusobakterien. Dabei sind unterschiedliche Infektionswege denkbar. Eine Differentialdiagnose zur aseptischen Prothesenlockerung und der im Folgenden beschriebenen Low-grade-Infektion erweist sich oft als äußerst schwierig. Daher ist eine sorgfältige präoperative Diagnostik notwendig.

Eine Infektion später als 2 Jahre postoperativ entsteht meist im Rahmen einer Septikämie (hämatogener Übertragungsweg) oder subakut lokal infolge einer asymptomatischen Bakteriämie. Die Diagnose lässt sich gut aus der klinischen Symptomatik, Bildgebung und Entzündungskonstellation, insbesondere in Kombination von CRP und BSG, im Blut feststellen. Häufig kommen diese Infektionen im Rahmen von operativen Eingriffen und Hautulzerationen oder -infektionen vor [2]. Daher empfiehlt es sich, Patienten nach Gelenkersatz sorgfältig mit einer antibiotischen Prophylaxe bzw. Behandlung zu versorgen.

Zusammenfassend bezeichnet man Infektionen mit deutlicher CRP- und BSG-Erhöhung, ausgeprägter Klinik (unter Umständen mit Empyem und/ oder Fistel) und gegebenenfalls mit Fieber und Sepsis auch als manifeste Inflammation.

1.4.3 Sonderfall der Infektion: Low-grade-Infektion und Biofilmbildung

1.4.3.1 Low-grade-Infektion

Als eine weitere Ursache für die Lockerung einer Prothese kommt die Low-grade-Infektion (auch Low-grade-Inflammation bzw. Minimalinfektion) in Frage. Die Diagnose einer Low-grade-Infektion stellt eine Herausforderung dar. Sie präsentiert sich häufig mit den Zeichen der frühzeitigen aseptischen entzündlichen Lockerung und persistierenden Schmerzen. Oft bestehen nur unzureichende oder keine laborchemischen Hinweise für eine Infektion (keine oder nur geringe Erhöhung von CRP, Leukozyten oder BSG). Durch mikrobiologische Standardkulturen ist eine Keimbesiedelung oder histologisch eine granulozytäre Entzündung der periprothetischen Membran nicht nachweisbar [103], obwohl diese durchaus vorhanden ist. Daher kann bei fehlendem Keimnachweis und ohne richtungsweisende Histologie nicht immer als Ausschlussdiagnose von einer aseptischen Lockerung ausgegangen werden. Dieses Vorgehen würde mit deutlichen diagnostischen und folglich therapeutischen Fehlern einhergehen.

Low-grade-Infektionen können u.a. ihren Ursprung schon während der Implantation der Prothese haben. Ihre Erregerquelle findet sich auf der Haut des Patienten oder es erfolgt eine aerogene Übertragung der Erreger. Diese Erreger unterscheiden sich von den üblichen Infektionserregern z.B. bezüglich Wachstum, Stoffwechsel und Antibiotikaempfindlichkeit. Ursachen von Low-grade-Infektionen können sein:

- a) niedrig virulente biofilmbildene Bakterien (Staphylococcus epidermidis, Propionibakterien),
- b) small colony variants (scv) bestimmter verschiedener Bakterienstämme, meist aber von Staphylococcus aureus.

1.4.3.2 Biofilme und deren Entstehung

Biofilme wurden schon im 17. Jahrhundert durch van Leeuwenhoek beschrieben, jedoch erst in den 1980er Jahren gewannen sie wissenschaftliche Bedeutung [19]. Biofilme sind sessile Kolonien von Organismen, die sich irreversibel an Oberflächen anheften und in eigenproduzierte Exopolysaccharide eingebettet sind [21,35]. Sie weisen einen veränderten Phänotyp bezüglich Wachstumsrate (reduziert) und Transkription auf. Die Biofilmbildung ist von verschiedenen Faktoren wie der chemischen Zusammensetzung, Hydrophobizität, Oberflächenenergie, -ladung und -struktur der zu besiedelnden Oberfläche abhängig. Bei der Therapie dieser Biofilme muss beachtet werden: die reduzierte Wachstumsrate der Organismen vermindert die Aufnahmefähigkeit von Antibiotika und der Biofilm verleiht den Bakterien einen besonderen „Schutzmantel“ gegenüber diesen Antibiotika [22]. Dies führt zu einer erhöhten Antibiotikaresistenz, auch gegen solche Antibiotika, die *in vitro* als sensibel getestet wurden [61].

Daneben können „small colony variants“ (scv) für Low-Grade-Infektionen verantwortlich gemacht werden. Der Begriff beschreibt ein Phänomen, bei dem bestimmte Varianten von Bakterien auf normalem Nährmedium besonders langsam wachsen und sich in kleinen Kolonien zusammenlagern [83]. Charakteristische Merkmale von Biofilmen sind: Auxotrophie für Hämin und Menadion, reduzierte Koagulasereaktion, verminderter Glukosestoffwechsel, reduzierte Atmung, Resistenz gegenüber Aminoglykosiden und reduzierte Wachstumsrate, jedoch mit der Möglichkeit zur normalen Wachstumsrate zurückzukehren [42,79,83,92]. Small colony variants werden häufig von Staphylokokken, Pseudomonaden und Enterobakterien gebildet. Neben Protheseninfektion werden scv auch mit verschiedenen chronischen Erkrankungen in Verbindung gebracht wie z. B. cystische Fibrose, Osteomyelitis und katheter-assoziierte Infektionen. Häufig werden scv in den Standardkultivierungstechniken und einer Bebrütung von 7 Tagen nicht erkannt und benötigen eine Bebrütung von 14 Tagen.

Mikroorganismen	Häufigkeit (%)
Koagulase-negative Staphylokokken	30-43
Staphylokokkus aureus	12-23
Streptokokken	9-10
Enterokokken	3-7
Gram-negative Bakterien	3-6
Anaerobier	2-4
Mischinfektionen	10-12
Unbekannt	10-11

Tabelle 1: Häufigkeit der bei Protheseninfektion vorkommenden Mikroorganismen [45,91,103]

1.4.4 Allergie – seltene Ursache einer Lockerung

Die seltenste Ursache für die Lockerung einer Prothese, die zudem von manchen Autoren bestritten wird, ist die Allergie (siehe Abb. 2). Bisher gibt es über Häufigkeit und Ausprägung von allergischen Reaktionen gegen Implantate nur wenige Übersichtsarbeiten. Allergische Reaktionen vom Spättyp (Typ IV) scheinen vorherrschend zu sein. Symptome können Ekzeme, Urtikariaschübe, persistierende Schwellungen, sterile Osteomyelitiden und aseptische Implantatlockerungen mit ausgeprägten Osteolysen sein. Auslöser sind meistens Metalle wie Chrom, Kobalt oder Nickel sowie Knochenzementkomponenten (Acrylate und Additiva wie Gentamicin oder Benzoylperoxid). Bei Verdacht auf eine implantatassoziierte Allergie sollte der Ausschluß der häufigsten Differentialdiagnosen erfolgen, insbesondere die der Low-Grade-Infektion. Neben allergologischer Anamnese sowie Dokumentation des Lokalbefundes sollte in Verdachtsfällen eine Epikutantestung mit erweiterter „Implantattestreihe“ durchgeführt werden mit einer Spätablesung nach 7 Tagen. Eine abschließende histologische Beurteilung der periimplantären Reaktion durch eine Biopsie kann vorhergehende Befunde untermauern oder korrigieren. Bei einigen Patienten zeigt sich histologisch eine lymphozytär dominierte periimplantäre Entzün-

dungsreaktion, die als allergiebedingte Überempfindlichkeit gewertet wird [109]. Auch eine Lymphozytentransformationstestung kann in Erwägung gezogen werden, jedoch wird vor einer Fehl- und Überbewertung der Ergebnisse gewarnt [91]. Erst die Zusammenschau aller diagnostischen Schritte und Befunde ermöglicht eine Interpretation hinsichtlich einer implantatassoziierten Allergie.

1.4.5 Biomechanische Ursachen einer Lockerung

Zu beachten ist, dass biomechanische Ursachen, wie mangelnde Primärstabilität, inadäquates Implantatdesign und fehlende chirurgische Qualität häufig für die Lockerung der Prothese ursächlich sind. Diese sind zu jeder Zeit mit in die Diagnostik und die differentialdiagnostischen Überlegungen einzubeziehen und mittels klinischem und radiologischem Verlauf zu diagnostizieren.

Weitere Theorien, die sich teilweise mit den gesamten biomechanischen Ursachen überschneiden und für eine vorzeitige Prothesenlockerung verantwortlich gemacht werden können, sind Stress shielding (1988), Micromotion (1989), Sealed interface (1992), High fluid pressure (1994), Endotoxin (1999) und Individual variations (2000), die in einer Arbeit von Sundfeldt et al. [99] zusammenfassend dargestellt wurden.

1.5 Die periprothetische Lockerung - eine differentialdiagnostische Herausforderung

1.5.1 Grundlagen der Diagnostik

Bislang erbringt keine einzelne routinemäßige Untersuchungstechnik mit ausreichender Sensitivität und Spezifität die korrekte Diagnose bezüglich einer Prothesenlockerung [103]. Die differentialdiagnostischen Möglichkeiten zur Prothesenlockerung sind durchaus vielfältig.

Manifeste Infektionen, die im kurzen Zeitraum nach Prothesenimplantation, und späte Infektionen, die durch hämatogene Streuung, auftreten, lassen sich gut durch ihre lokale und systemische Entzündungsreaktion diagnostizieren. Unter Berücksichtigung der Kompartimente der Synovialis (synoviale Deckzellschicht, synoviales Stroma, leukozytäres entzündliches Infiltrat) zeigen diese Infektionen histopathologisch eine hochgradige Synovialitis (high-grade inflammation) [12].

Schwieriger ist die Beurteilung und Differenzierung von Low-grade-Infektionen sowie von aseptischen oder spät chronischen Infektionen, da die Unterscheidung mitunter nicht eindeutig getroffen werden kann. Eine präzise Zuordnung der diagnostischen Ergebnisse ist dabei häufig nicht möglich. Oft kann eine endgültige Diagnose erst postoperativ anhand Histologie, Mikrobiologie und Verlauf Aufschluss über die Lockerungsursache geben. Die diagnostischen Gemeinsamkeiten der aseptischen, der spät chronischen Infektion und der Low-grade-Inflammation finden sich in den klinischen und labordiagnostischen Zeichen (persistierende Schmerzen sowie keine eindeutig erhöhten Entzündungsparameter), der histopathologischen Auswertung (milde chronische Entzündungsreaktion der Synovialis), den bildgebenden (z.B. Osteolysen im Röntgen) und mikrobiologischen Standardverfahren (kein Keimnachweis möglich).

Die Mehrdeutigkeit der Befunde erschwert die Entscheidung für eine therapeutische Vorgehensweise. Bei einer aseptischen Prothesenlockerung bedarf es primär eines einzeitigen Wechsels, wo hingegen bei einer Infektion in den meis-

ten spezialisierten Zentren einem zweizeitigen Wechsel Vorrang gegeben wird, um eine gute Chance für eine Infektisanierung zu haben.

Für diese Problematik wird seit Jahren nach Lösungsansätzen gesucht, die genauere und präoperative diagnostische Methoden zur Differenzierung der Ätiologie ermöglichen.

Die Bestimmung der Entzündungsparameter von CRP und BSG stellt den ersten wichtigen Schritt in der Infektionsdiagnostik dar. Dabei ist das CRP der aussagekräftigste Entzündungsparameter. Beide Werte, BSG und CRP, zeichnen sich durch eine relativ hohe Sensitivität, jedoch nicht ausreichende Spezifität aus. Daher wird im Allgemeinen die Bestimmung von CRP und BSG zur Ausschlussdiagnostik empfohlen, da normale BSG- und CRP-Werte eine periprothetische Infektion relativ unwahrscheinlich machen [44]. Insbesondere die Kombination dieser beiden Entzündungsparameter zeigte in einer Studie von Austin et al. [3] eine hohe Aussagekraft bezüglich einer periprothetischen Infektion. Die Kombination von BSG und CRP zeigte in dieser Studie eine hohe Sensitivität und einen hohen negativen Prädiktwert. Als Vorteil sind die geringen Kosten im Vergleich zu anderen Tests zu werten. Daneben bietet die Analyse der Gelenkpunktion eine einfache, aber weitgehend unterschätzte diagnostische Möglichkeit. Neben der präoperativen mikrobiologischen Untersuchung sollte eine zytologische Untersuchung hinsichtlich Proteingehalt, Glukosewert, Leukozytenzahl und polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten erfolgen [29]. In der Röntgendiagnostik lassen sich Lockerungszeichen in Form von fortschreitenden Resorptionszonen und Osteolysen, aber auch periostale Reaktionen darstellen.

1.5.2 Histologische Diagnostik

Jedes Implantat induziert eine periprothetische Membran. Morphologisch zeigt sie eine enge Verwandtschaft mit der Tunica synovialis, daher wird in diesem Zusammenhang auch die Bezeichnung der Pseudomembran verwendet. Charakteristischerweise finden sich in dieser Membran Makrophagen, Riesenzellen,

Fibroblasten und wenig Lymphozyten [77]. Neutrophile Granulozyten stellen keine typischen Bestandteile der periprothetischen Membran dar [7].

Die histopathologischen Untersuchungen einer Biopsie stützen sich vor allem auf die Analyse dieser periprothetischen Membran. Neben den histomorphologischen Kriterien von Mirra et al. [65] ist im Jahr 2006 die Konsensus-Klassifikation von Morawietz und Mitarbeitern [66] erschienen. Diese ermöglicht eine genauere Einteilung der Beschaffenheit der periprothetischen Membran. Darin wird unterteilt in:

Typ I (abriebinduziert): histologisch imponiert ein mehrheitlich aus Makrophagen und multinukleären Riesenzellen bestehendes Infiltrat. Größere Polyethylen-Partikel (PE-Partikel) ab etwa $5 \mu\text{m}^2$ finden sich eher in multinukleären Riesenzellen, während kleinere PE-Partikel von etwa $2 \mu\text{m}^2$ in Makrophagen gefunden werden. Diese Zellformen nehmen zusammen mehr als 20 % der Fläche der Membran ein. Vereinzelt sind Lymphozyten nachweisbar. Der höchste Anteil bzw. Flächendichte von Makrophagen/ multinukleären Riesenzellen findet sich oft an der Oberfläche der periprothetischen Membran – 55 %.

Typ II (infektiös): Dieser Typ ist definiert nach Pandey et al. [76]. Es erfolgt der Nachweis einer chronisch granulierenden Entzündung mit aktivierten Fibroblasten, Gefäßproliferation, chronischem Ödem und einem entzündlichen Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten und oft auch Plasmazellen in Nachbarschaft von kleinen Lymphozytenaggregaten. Multinukleäre Riesenzellen und Makrophagen sind nur vereinzelt nachweisbar. Es sollte mindestens je ein neutrophiler Granulozyt pro Gesichtsfeld („high power field“/ HPF) bei 400 facher Vergrößerung im Durchschnitt nach Untersuchung von 10 HPF nachgewiesen werden. Man findet nur sehr wenige Abriebpartikel. Dieser Typ wurde in 20 % der untersuchten Fälle nachgewiesen.

Typ III (Mischtyp): Hier sind die Kriterien von Typ I und Typ II erfüllt. Es handelt sich um eine Kombination der unter Typ I und Typ II beschriebenen histologischen Veränderungen. In derselben Membran finden sich Areale, in denen neben einer abriebinduzierten Fremdkörperreaktion auch granulozytenreiches Granulationsgewebe dominiert. Beide Veränderungen nehmen etwa den gleichen Flächenanteil ein. Bei 5 % der Fälle wurde dieser Typ festgestellt.

Typ IV (Indifferenztyp): Hier sind weder Kriterien für Typ I noch für Typ II erfüllt. Die Membran besteht aus zellarmem, kollagenfaserreichem Bindegewebe, deren Oberfläche meist von einem zarten Fibrinraum mit Fibroblasten und Makrophagen umgrenzt ist. Neutrophile Granulozyten kommen nur vereinzelt vor. Es liegt keine Fremdkörperreaktion vor. Riesenzellen und Makrophagen nehmen weniger als 20 % der Schnittfläche ein. In 15 % der untersuchten Fälle wurde dieser Typ nachgewiesen [67].

5 % der periprothetischen Membran waren nach der Klassifikation von Morawietz et al. [66] nicht beurteilbar. Somit kann diese Klassifikation keine wirklich eindeutigen Rückschlüsse über die Ätiologie der Prothesenlockerung (Typ I, Teile von Typ III und Typ IV) geben. Die Abbildung (Abb. 2) zeigt eine Übersicht über die Pathologie des Periimplantatgewebes ausgehend von der Konsensusklassifikation nach Morawietz et al. [66].

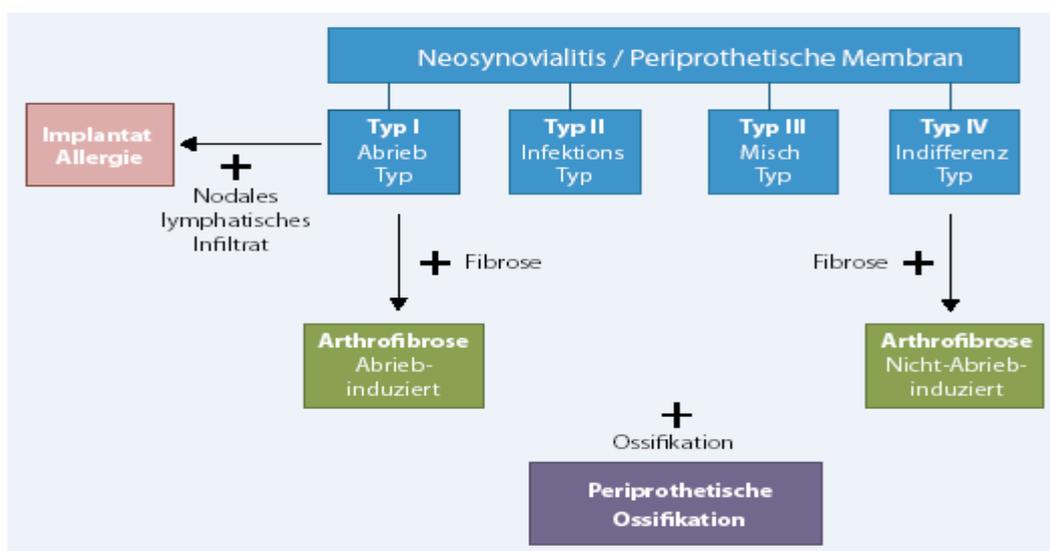


Abbildung 2: aus Krenn et al. [45,91] Pathologie des Periimplantatgewebes: Ausgehend von der Konsensusklassifikation der Neosynovialitis/ periprothetischen Membran



Abbildung 3: Das Bild zeigt eine periprothetische Membran aus dem Pfannenbereich mit der dem Implantat zugewandten Seite

1.5.3 Molekularbiologische Diagnostik

Ein weiterer Ansatz zur Erkennung von periprothetischen Minimalinfektionen wird in der molekularbiologischen Diagnostik gesehen. 1986 gelangen Mullis et al. [69] der molekularbiologische Bakteriennachweis mittels Polymerase-Ketten-Reaktion. Dabei werden nicht mehr die Bakterien, sondern die spezifischen DNA-Sequenzen nachgewiesen. Die Weiterentwicklung dieser Methodik hat bis dato diverse Ansätze zur Erkennung von Infekten, insbesondere auch Low-grade-Infekten, ermöglicht. So konnte z.B. eine Studie von Krimmer et al. [46] durch fluoreszierende in situ Hybridisierung (FiSH) zeigen, dass es in einigen Fällen möglich ist, Bakterien in der Pseudomembran nachzuweisen, obwohl alle anderen diagnostischen Tests eine aseptische Genese nahe legen. Insbesondere gelang dies für *S. aureus* und *S. epidermidis*, den häufigsten Erregern bei Infektionen in der orthopädischen Endoprothetik.

1.5.4 Nuklearmedizinische Diagnostik

In den letzten Jahren wurden auch nuklearmedizinische Verfahren zur Diagnostik von Protheseninfektionen herangezogen – mit unterschiedlichem Ergebnis. Durch die konventionelle Knochenszintigraphie mit ^{99m}Tc -MDP und durch den Einsatz von spezifischen Tracern (Gallium-67-Zitrat, Indium-111-Oxin) sollten metabolische Veränderungen nachgewiesen werden, die üblicherweise morphologischen Befunden vorausgehen. In diversen Studien [38,75,100] zeigten sich jedoch sehr uneinheitliche Resultate bezüglich Sensitivität und Spezifität. Als eine (weitere) Möglichkeit zur Differenzierung hat sich in den letzten Jahren die Methode der ^{18}F -FDG-PET-Untersuchung erwiesen. Zunächst wurde diese Untersuchung in der Kardiologie, Neurologie und Onkologie eingesetzt [47]. Das Prinzip dieser Untersuchung beruht auf der bildlichen Darstellung eines vergleichsweise zur Umgebung lokoregional erhöhten Glukosestoffwechsels [71]. Entscheidend für eine adäquate Aufnahme des Metaboliten ist ein normaler oder niedriger Blutzuckerspiegel. Bei hohen Blutzuckerwerten (z.B. Diabetes mellitus) nimmt die Sensitivität des Verfahrens ab.

Vorteile dieser Methode sind die geringe Anfälligkeit für Artefakte, die kurze Untersuchungszeit, die relativ geringe Strahlenbelastung und die hohe dreidimensionale Auflösung. Als Nachteil zeichnen sich die relativ hohen Kosten und die geringe Verfügbarkeit (meist nur in universitären Kliniken) ab.

Immerhin konnte in bisher publizierten Studien [18,59,105] mit relativ kleinen Fallzahlen durchweg eine hohe Sensitivität bei relativ hoher Spezifität nachgewiesen werden.

Als eine ebenfalls nuklearmedizinische Methode bietet die Antigranulozytenszintigraphie (99 mTc-markierte Antikörper) eine Aussagemöglichkeit zur Genese von Prothesenlockerungen. Diese hat eine sehr hohe Sensitivität, jedoch eine geringe Spezifität.

In Ergänzung systemischer Entzündungszeichen im Blutbild und CRP geben weitere biochemische Marker Hinweise auf die Ursache der Prothesenlockerung. Schneider et al. [90] zeigte, dass sich Osteocalcin und N-terminale Crosslinks (NTX) als geeignete Knochenumbauparameter erweisen. Sie geben Auskunft über den Knochenstoffwechsel bzw. Knochenaufbau und somit Hinweise auf Osteolysen. In Folgestudien u.a. von Streich et al. [96] konnten diese Ergebnisse nicht bestätigt werden.

1.6 Therapie der Protheseninfektion

Als einen „Fluch“ für die Orthopäden und eine Herausforderung für Infektiologen und Mikrobiologen bezeichnete Joseph Lentino die periprothetische Infektion [55]. Das therapeutische Management der Protheseninfektion ist sehr vielseitig und von verschiedenen Faktoren wie Infektionsdauer, Alter und Grunderkrankungen des Patienten abhängig. Allgemein akzeptierte, valide Regeln zur Auswahl des Vorgehens existieren nicht [41]. Zur Unterstützung der Entscheidungsfindung wurde der „Liestaler Algorithmus“ (siehe Abb. 4) bei Knie-TEP-Infektionen von Ochsner et al. [111] entwickelt.

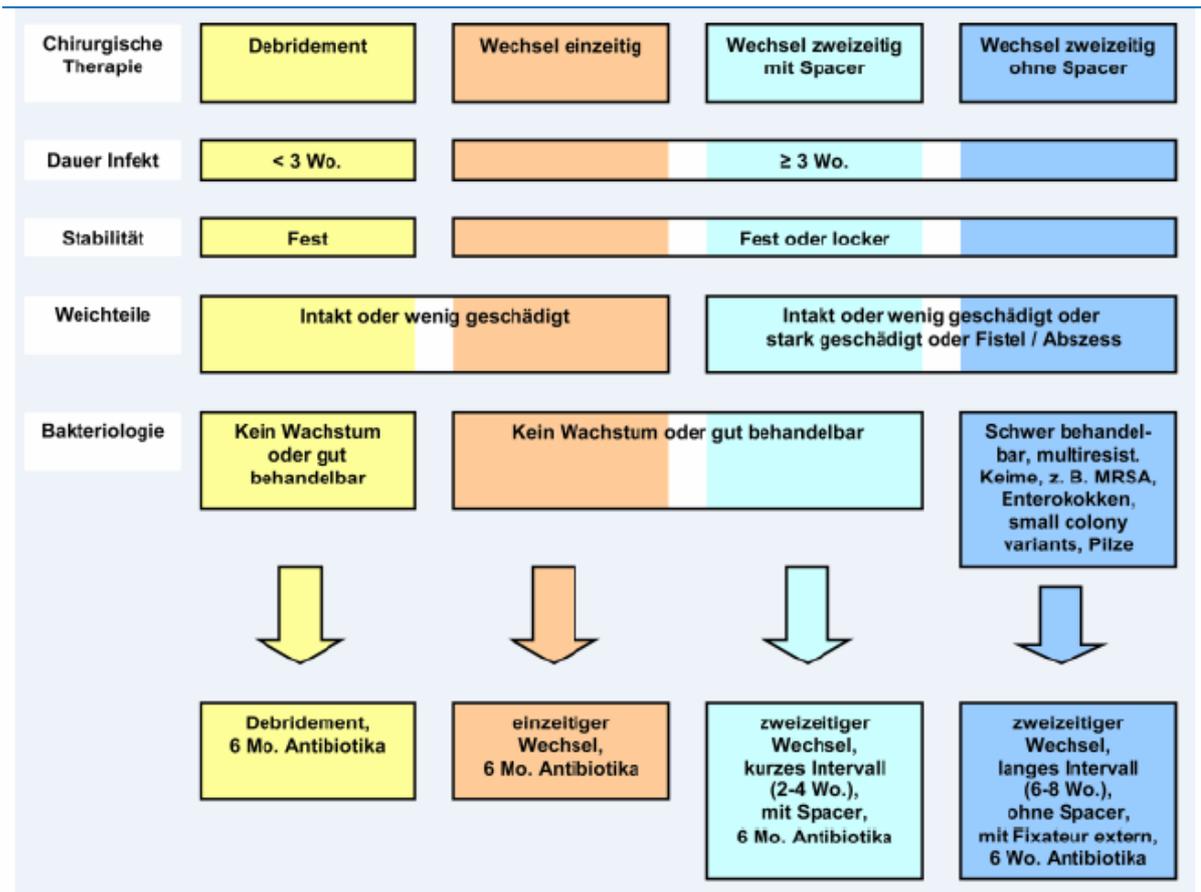


Abbildung 4: Liestaler Behandlungsalgorithmus bei Knie-TEP-Infektionen [64]

Verschiedenste Faktoren (Vorhandensein von multiresistenten Keimen, Ausgangssituation des Gewebes (Abszess, Fistel), allgemeines Befinden etc.) müssen in diese Entscheidung mit einbezogen werden. Notwendig ist in jedem Fall eine präoperative Keimgewinnung durch Punktion von Synovialflüssigkeit zur Kultivierung und Bestimmung von Bakterien und deren Resistenz mittels Antibiogramm. Neben der richtigen Antibiotikawahl für die peri- und postoperative Therapie bietet das ermittelte Keimspektrum auch eine Entscheidungshilfe für das operative Vorgehen.

Grundsätzlich besteht die Möglichkeit zur prothesenerhaltenden Therapie durch chirurgisches Débridement und Spülung in Form einer Jet-Lavage [88]. Dieses Vorgehen zur Infektsanierung hat jedoch nur bei einer Frühinfektion (< 30 Tage nach Prothesenimplantation) gute Erfolgschancen.

In den meisten Fällen von Protheseninfektion ist jedoch eine Revisionsoperation mit Prothesenwechsel notwendig. Hierbei gibt es generell zwei Vorgehens-

weisen: den einzeitigen bzw. zweizeitigen Prothesenwechsel. Bis heute herrscht auch hier kein Konsens über die beste Therapie [29].

Bei einer einzeitigen Revision wird innerhalb einer Operation die infizierte Prothese explantiert und eine neue Prothese implantiert. Der einzeitige Wechsel kann erwogen werden bei gesunden Patienten ohne zusätzliche Erkrankungen, sicherem Nachweis eines antibiotika-sensiblen Keims sowie guter Qualität und Durchblutung von Knochen und Gewebe [28]. Vorteilhaft sind dabei die frühe Mobilität des Patienten sowie die reduzierte Gefahr von nosokomialen Infektionen.

Daneben besteht die Möglichkeit einer zweizeitigen Revision. Dabei wird die infizierte Prothese explantiert und anstatt einer neuen Prothese zunächst ein Platzhalter (Spacer) provisorisch in Gelenkform angepasst. Über einen Zeitraum von ca. 6 Wochen werden aus dem Spacer kontinuierlich direkt intraartikulär Antibiotika freigesetzt. Der zweizeitige Wechsel ist insbesondere indiziert bei Problemkeimen und der Gefahr von Antibiotikaresistenzen (z.B. MRSA, Enterokokken, small colony variants, Pilze) sowie bei bestehenden Fisteln oder Abszessen.

In seltenen Fällen wird die Indikation zur dauerhaften Entfernung der Prothese (bei der Hüft-TEP: Girdlestone-Situation) oder nachfolgender Arthrodesese gestellt.

Eine antibiotische Behandlung sollte immer im Rahmen einer Protheseninfektion erfolgen. Abhängig von Erreger, Gelenk und Dauer der Infektion ist eine differenzierte Auswahl des Antibiotikums notwendig. Zusätzlich ist die Dauer der antibiotischen Behandlung und die Applikationsart (i.v. bzw. p.o.) zu beachten.

1.7 Die Power-Doppler-Sonographie – eine Erweiterung des diagnostischen Spektrums

Unter Hinweis auf vorbeschriebene Möglichkeiten zur Lösung der differentialdiagnostischen Herausforderung mit der Konsequenz eines schlüssigen therapeutischen Managements wird die Power-Doppler-Sonographie nachfolgend explizit hervorgehoben. Die Sonographie, insbesondere der Hüft- und Knieregion

on, stellt für den Untersucher eine Herausforderung im Bereich der muskuloskelettalen Erkrankungen dar. Aufgrund der vielfältigen anatomischen Strukturen und den daraus resultierenden Differentialdiagnosen (Infektion, Trauma, Neoplasie etc.) sollte die Sonographie bei Schmerzen im Bereich der Hüft- und Knieregion stets in Erwägung gezogen werden.

1.7.1 Sonographie – Grundlagen

Die Sonographie als nicht-invasive, kostengünstige, allgemein verfügbare und für den Patienten wenig belastende diagnostische Methode ist aus dem klinischen Alltag nicht mehr weg zu denken. Auf dem Prinzip der Impuls-Echo-Methode beruhend, erfolgt eine Aussendung von Ultraschallimpulsen über den Ultraschallapplikator, der zugleich Sender der Impulse und Empfänger der Echos ist. Die erzeugten Ultraschallimpulse, von 1 bis 10 MHz, werden dabei bei direktem Hautkontakt in den Körper gesendet. Dort werden, abhängig von der Gewebeart, die Impulse in Echoimpulse umgewandelt und zurückgesendet zum Applikator. Nach piezoelektrischer Verarbeitung können die empfangenen Echoimpulse auf einem Monitor als Kurve (A-Mode) oder Bildpunkte (B-Mode) sichtbar gemacht werden. Hierbei werden echoarme und echoreiche Signale nach Flüssigkeitsgehalt differenziert.

1.7.2 Doppler-Effekt

Als Doppler-Effekt bezeichnet man die Änderung der Frequenz von Wellen, während sich Schallquelle und Signalempfänger einer Welle relativ zueinander bewegen. Dabei beschreibt der Empfänger die Frequenz der Wellen als zu niedrig, wenn sich der Abstand zwischen Wellenerzeuger und Empfänger vergrößert, beziehungsweise umgekehrt, als zu hoch, wenn sich der Abstand zwischen Wellenerzeuger und Empfänger verringert. Die Verschiebung, die das Frequenzspektrum erfährt, wird als „Dopplershift“ bezeichnet. Sie ist proportional zur Bewegungsgeschwindigkeit der Schallquelle.

Die mathematische Grundlage für das hier beschriebene und nach ihm benannte Phänomen lieferte 1842 der österreichische Physiker Christian Doppler [34].

1.7.3 Doppler-Sonographie

Seit über 40 Jahren werden die Erkenntnisse des Doppler-Effektes in der medizinischen Ultraschalldiagnostik genutzt. Über die Schnittbildsonographie hinaus können mit der Doppler-Sonographie spezielle Aussagen über das Herz- und Gefäßsystem getroffen werden. Dafür wird die Strömungseigenschaft des Blutes genutzt. In Abhängigkeit von Geschwindigkeit und Bewegungsrichtung der korpuskulären Blutelemente lassen sich Flussrichtung und Flussstärke darstellen. Letztlich werden mit der Doppler-Sonographie Aussagen über Fluss- und Durchblutungsparameter in Organen und Gefäßen möglich. Nach Etablierung des Dopplereffekts in der Ultraschalldiagnostik entwickelten sich verschiedene Darstellungsverfahren.

Das CW-Dopplerverfahren (continuous-wave) gibt über das Sendeelement kontinuierlich Ultraschallwellen ab und ein zweites Element empfängt die reflektierten Schallwellen. Vorteilhaft ist diese Darstellungsmethode bei der Registrierung von sehr hohen Blutströmungsgeschwindigkeiten. Problematisch erweist sich diese Darstellungsmethode in der Tiefe und im abdominalen Bereich, da es zur Flussüberlagerung mehrerer Gefäße kommt und eine eindeutige Zuordnung der Flusskurven zu einem bestimmten Gefäß nicht möglich ist.

Eine Weiterentwicklung der Dopplersonographie führte zur PW-Methode (pulsed-wave). In bestimmten Abständen werden abwechselnd Ultraschallstrahlen ausgesendet und empfangen. Dadurch ist eine genaue Definition der Messtiefe sowie eine Analyse des Blutflusses möglich [93]. Die Frequenz der im PW-Betrieb ausgesendeten Schallwelle wird als Wiederholungs- oder Pulsrepetitionfrequenz (PRF) bezeichnet und gibt die Anzahl der ausgesandten Ultraschallpulse pro Sekunde an. Bei zu niedriger Wahl der PRF können zurückkehrende Signale nicht mehr eindeutig zugeordnet werden. Dies kann zu Messungenauigkeit bezüglich der Tiefenzuordnung führen.

Die Darstellung der Parameter und Untersuchungsergebnisse kann neben der akustischen Wiedergabe der Ergebnisse auch visuell abgebildet werden. Die Abbildung 5 zeigt eine visuelle Darstellung der Dopplerfrequenz. Die visuelle Illustration wird farbkodiert wiedergegeben. Dabei wird die Blutstromgeschwindigkeit je nach Flussrichtung zur Schallquelle Rot oder Blau dargestellt.

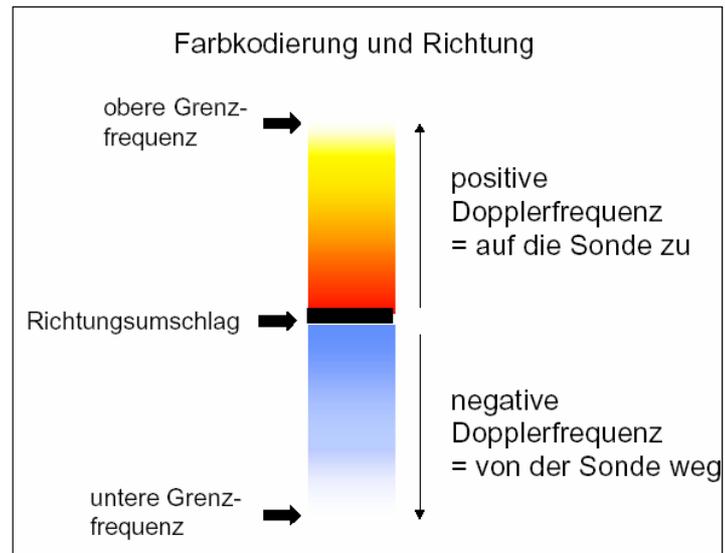


Abbildung 5: Farbkodierung der Dopplersonographie [27]

1.7.4 Power-Doppler-Sonographie

Seit circa 15 Jahren findet die PDS (auch amplitudenkodierte Flussdarstellung genannt) vermehrt Anwendung in der klinischen Diagnostik. Entwickelt hat sich dieses sonographische Verfahren aus der konventionellen Farb-Doppler-Sonographie, die bei der Bestimmung von Flussgeschwindigkeiten in großen Gefäßen zur Anwendung kommt. Im Gegensatz dazu ermöglicht die PDS die Darstellung kleiner Gefäße mit geringem Durchfluss sowie von Gefäßen, die in einem ungünstigen Schallwinkel zum Ultraschallstrahl liegen [23]. Nach Ansicht von Bude et al. [16] und Rubin et al. [86] soll die PDS eine genauere Darstellung von Perfusionsverhältnissen auch bei schwierigen Untersuchungsbedingungen ermöglichen.

Die physikalische Erklärung für das Verfahren beruht auf der Ermittlung und Differenzierung der Intensität (Amplituden) von Gewebe- und Erythrozytensignalen und nicht deren Frequenzverschiebungen. Dies wird durch die Verwendung von extrem niedrigen Pulswiederholungsfrequenzen (PRF) in der Größenordnung von wenigen 100 Hz ermöglicht. In der Folge können sehr geringe Dopplerverschiebungen bzw. Flussgeschwindigkeiten sichtbar gemacht werden. Charakteristisch für Gewebesignale ist die in der Regel um den Faktor 1000 höhere Intensität im Vergleich zu Erythrozytensignalen, so dass eine genaue Signaltrennung von Erythrozyten- und Gewebesechos erfolgen kann. Mit diesem Verfahren können somit Blutflüsse kleinster Gefäße angezeigt werden, die im Graubild nicht sichtbar sind [43]. Weitere Vorteile des Verfahrens sind das Fehlen des Aliasingeffektes und die Reduzierung des Rauschens der Amplitude, insbesondere durch Verwendung von Breitbandschallköpfen [25]. Dazu ergibt sich durch dieses Verfahren eine bessere Gefäßkonturierung des dargestellten Untersuchungsbereichs.

Als Nachteil erweist sich die erhöhte Empfindlichkeit für Bewegungsartefakte, da sich schon geringste Bewegungen des Patienten bzw. des Schallkopfes sehr viel stärker darstellen als fließendes Blut [37]. Zudem ist durch die alleinige Darstellung der Intensität der Signale keinerlei Aussage möglich über Flussrichtungen und gleichzeitig vorkommende verschiedene Flussgeschwindigkeiten. In

modernen Ultraschallgeräten ist es über Parallelrechnersysteme möglich, gleichzeitig zur Amplitudenauswertung auch Richtungstendenzen zu bestimmen (Bidirectional-Color-Flow-Angio-Technologie). Dabei werden die gewonnenen Intensitätsinformationen entsprechend ihrer Richtung farbig kodiert. Die Sensitivitätssteigerung gegenüber dem Farbdopplerverfahren bleibt dabei erhalten.

Die Farbskala der PDS ist monochromatisch. Je stärker die Intensität der Signale, desto heller ist die Färbung der Anzeige. Es besteht eine Korrelation der Flusstärke mit der Amplitude des Signals. Die Signalintensität wird bedingt durch die Anzahl der reflektierten Teilchen innerhalb der dopplersensitiven Region sowie der Interaktionen zwischen dem Hämatokrit, der Blutzellaggregation in Rollen, dem Gefäßdurchmesser und der Flussgeschwindigkeit [86]. Je höher die Amplitude, umso heller (gelb bis weiß) wird die kodierte Farbe und umgekehrt (orange bis rot). Anders ausgedrückt: je mehr Blutzellen sich in den Gefäßen bewegen, desto stärker ist das Signal, üblicherweise gelb-orange.

Die Einsatzgebiete der PDS erweisen sich als sehr vielfältig. So wird sie u.a. in der Diagnostik und Beurteilung folgender Erkrankungen und Organsysteme erfolgreich eingesetzt:

- der Tumervaskularisation [6]
- der fetalen Diagnostik – Plazentabeurteilung [32]
- der myokardialen Perfusion [9]
- der renalen Durchblutung nach Transplantation [26]

Walther et al. [106] veröffentlichten 2003 eine Studie hinsichtlich der Korrelation der PDS zur Vaskularisierung der Synovialmembran im Kniegelenk bei Patienten mit Osteoarthritis und rheumatoider Arthritis. Dabei erwies sich die PDS als eine verlässliche diagnostische Methode zur qualitativen Einschätzung der Vaskularisierung von Synoviagewebe. Dies erlaubt eine weitere Differenzierung und Beurteilung von verändertem (z.B. hypertrophiertem) Synovialisgewebe. Eine Auseinandersetzung mit der Thematik unter ähnlichen Fragestellungen findet sich in weiteren Studien [15,39,74].

1.8 Fragestellung

Diese Arbeit möchte einen Beitrag zur genaueren Diagnostik von periprothetischen Infektionen bei Hüft- und Knieendoprothesen liefern. In der hier vorgelegten Studie soll die präoperative Wertigkeit der PDS zur Diagnostik von periprothetischen Infektionen eingeschätzt und untersucht werden.

Die Entzündungsreaktion einer Infektion beginnt mit einer Veränderung der Mikrozirkulation am Ort der Gewebeschädigung, sie ist gebunden an diese Gefäßveränderungen und kann deswegen auch nur in vaskularisiertem Gewebe auftreten. Durch Veränderungen im kapillären und venösen System kommt es schon nach kurzer Zeit zur Hyperämie. Damit wird ein Endothelkontakt der im Zentralstrom der Blutgefäße schwimmenden Leukozyten ermöglicht. In diversen Studien konnte nachgewiesen werden, dass eine Infektion aufgrund der verstärkten Durchblutung mit einem erhöhten PDS-Signal einhergeht [72,89,94]. Auf dieser Basis kamen wir zu der Annahme, dass septische Pseudomembranen im Vergleich zu aseptischen ein erhöhtes PDS-Signal hervorrufen.

Unsere Hypothese lautet: Das Power-Doppler-Signal korreliert signifikant mit dem Nachweis einer positiven Hygiene und/ oder einem histopathologischen Nachweis einer Entzündung im Rahmen einer periprothetischen Infektion. Die Hypothese würde bestätigt werden, wenn ein höheres PDS-Signal im Bereich der Neokapsel bei periprothetischen Infektionen im Vergleich zu einer nicht-infektiösen Prothesenlockerung nachzuweisen wäre. Falls sich unsere Hypothese bestätigt, gäbe es mit der PDS in Zukunft ein nicht-invasives Diagnoseinstrument mit sofortiger Verfügbarkeit, hoher Kosteneffizienz und geringer Belastung für den Patienten, welches zur Entscheidung über das therapeutische Vorgehen bei periprothetischen Lockerungen (einzeitiges bzw. zweizeitiges Vorgehen) beitragen würde.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden nicht-interventionellen und monozentrischen Studie, durchgeführt an der orthopädischen Klinik „König-Ludwig-Haus“ der Universität Würzburg, handelt es sich um eine prospektive diagnostische Untersuchung einer konsekutiven Fallserie. Ihr Ziel ist die Ermittlung der Sensitivität und Spezifität eines diagnostischen Verfahrens.

2.2 Patientengut

Der überwiegende Anteil der untersuchten Patienten lebte im Regierungsbezirk Unterfranken. Bei den Studienteilnehmern handelte es sich um Patienten, die sich in der orthopädischen Universitätsklinik „König-Ludwig-Haus“ der Universität Würzburg zur Diagnostik und Therapie von Beschwerden nach endoprothetischer Versorgung im Hüft- bzw. Kniegelenk vorstellten. Bei der Auswahl der Probanden wurden einschließende und ausschließende Kriterien folgendermaßen festgelegt:

Einschlusskriterien

- Einwilligung zur Studienteilnahme
- Patienten nach endoprothetischer Versorgung des Hüft- oder Kniegelenks mit Beschwerden bzw. Schmerzen
- Revisionsoperation einer Hüft- oder Knieendoprothese
- präoperative PDS und Bestimmung von Entzündungsparametern
- intraoperative Probenentnahme von Gewebe
- postoperative mikrobiologische und histologische Diagnostik

Ausschlusskriterien

- fehlende Einwilligung zur Studienteilnahme

In die Studie wurden 83 Patienten einbezogen, davon 60,2 % weibliche (n = 50, im Alter von 43 bis 88 Jahren, Median 70,26 Jahre) und 39,8 % männliche (n = 33, im Alter von 46 bis 84 Jahren, Median 69,9 Jahre). Das Durchschnittsalter der Patienten betrug 70 Jahre. Die Altersverteilung ist dargestellt in folgender Abbildung.

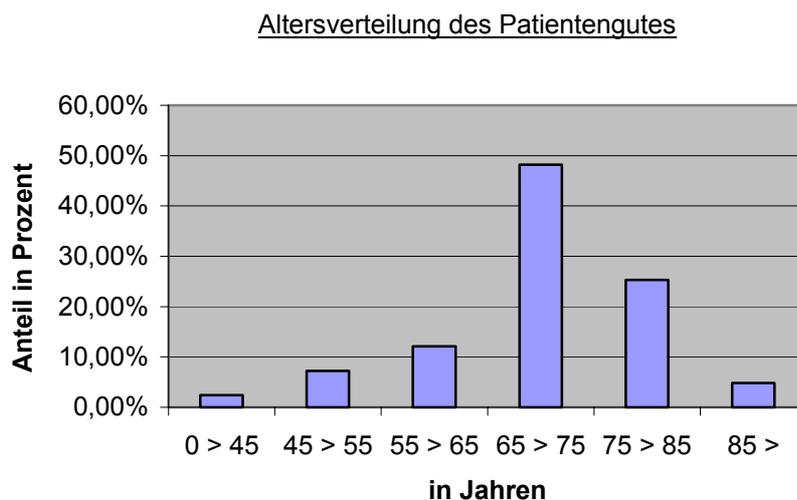


Abbildung 6: Altersverteilung des Patientengutes

Mit einer Kniegelenkprothese wurden zuvor 30 Patienten (36,1 %) und mit einer Hüftgelenkprothese 53 Patienten (63,9 %) versorgt. Bei 51 Patienten (61,4 %) wurde das rechte Gelenk und bei 32 Patienten (38,6 %) das linke Gelenk operiert.

Gelenk	Hüfte	Knie	Gesamt
rechts	30 (36,1 %)	21 (25,3 %)	51 (61,4 %)
links	23 (27,7 %)	9 (10,8 %)	32 (38,6 %)
Gesamt	53 (63,9 %)	30 (36,1 %)	83 (100 %)

Tabelle 2: Verteilung Gelenkseite für Hüfte/Knie

Bei 98,8 % der Patienten (n = 82) konnte retrospektiv die Standzeit der Prothese errechnet werden. Bei 1,2 % Patienten (n = 1) konnte diese nicht ermittelt werden. Die mittlere Prothesenstandzeit betrug 8,6 Jahre (1,5 Monate bis

26,6 Jahre). Die durchschnittliche Prothesenstandzeit einer Hüftgelenkprothese betrug 10,3 Jahre, bzw. einer Kniegelenkprothese 5,6 Jahre. Bei genauerer Betrachtung zeigte sich, dass sich unter zusätzlicher Beachtung des Geschlechts die Standzeiten wie folgt ändern: bei einer Hüftgelenkprothese 9,1 Jahre beim Mann und bei einer Frau 11,0 Jahre. Bei einer Kniegelenkprothese zeigte sich nur ein geringer Unterschied in der Standzeit zwischen Mann und Frau (Mann: 5,1 Jahre und Frau: 5,7 Jahre).

	Hüftgelenkprothese	Kniegelenkprothese
Männer	9,1 Jahre	5,1 Jahre
Frauen	11,4 Jahre	5,7 Jahre

Tabelle 3: Prothesenstandzeiten unter Berücksichtigung des Geschlechts und Gelenks

Bei allen Patienten wurde im Zeitraum zwischen Januar 2006 und Juni 2007 wegen aufgetretener Beschwerden eine orthopädische Operation von erfahrenen Fachärzten für Orthopädie und Unfallchirurgie durchgeführt, was die Entnahme von Synovialisgewebeproben ermöglichte. 77,1 % der Patienten (n = 64) stellten sich nach primärer endoprothetischer Versorgung und 22,9 % der Patienten (n = 19) nach wiederholter Revision der Endoprothese vor. Bei allen Patienten konnte retrospektiv eruiert werden, ob mindestens eine Prothesenkomponente zementiert wurde. Dabei waren 55,4 % (n = 46) zementiert und 44,6 % (n = 37) unzementiert. Bei 19,3 % der Patienten (n = 16) konnte intraoperativ keine Indikation für einen Prothesenwechsel festgestellt werden. Daher wurde nur eine Synovialektomie beziehungsweise zusätzlich ein Inlaywechsel durchgeführt. Bei 53 % der Patienten (n = 44) erfolgte ein Prothesenwechsel. Dabei wurde bei 20,5 % der Patienten (n = 17) die Indikation zum Wechsel einer Prothesenkomponente und bei 32,5 % der Patienten (n = 27) zum Wechsel beider Prothesenkomponenten gestellt. Bei 27,7 % der Patienten (n = 23) wurde die Indikation zum zweizeitigen Wechsel gestellt, diese wurden zunächst mit einem zeitlich begrenzten Spacer versorgt.

Eine mikrobiologische Untersuchung mit aeroben und anaeroben Kulturen vom Operationsmaterial sowie eine histopathologische Untersuchung nach der Kon-

sensus-Klassifikation wurde in 100 % der Fälle (n = 83) durchgeführt. 90,4 % der Patienten (n = 75) konnten präoperativ mit einer PDS untersucht werden. Bei 9,6 % der Patienten (n = 8) konnte auf Grund organisatorischer Probleme präoperativ keine PDS durchgeführt werden.

2.2 Erhebung patientenspezifischer Daten

Im Rahmen der Erhebung patientenspezifischer Daten wurde darauf geachtet, systematische Fehler weitestgehend durch Struktur-, Informations- und Beobachtungsgleichheit zu vermeiden.

2.2.1 Präoperative Maßnahmen

Zur Digitalisierung der individuellen Patientendaten wurde eine Excel-Tabelle angelegt. Darin wurden alle zu erhebenden Kategorien entsprechend kodiert und konnten jedem einzelnen Patienten genau und jederzeit zugeordnet werden. Zu Beginn der Datenerhebung wurde jeder Studienteilnehmer bezüglich der Studie aufgeklärt und um eine Einwilligung gebeten. Im Anschluss erfolgte eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung. Dabei wurde besonders Wert gelegt auf Angaben zur Dauer der Beschwerden sowie äußere Infektzeichen. Außerdem wurde eine Durchsicht der Patientenakte und der vorhergehenden Operationsberichte vorgenommen. Aus der Patientenakte wurde das Patientenalter, Gelenkseite, Datum der Voroperation(en), Prothesentyp und Material, Gleitpaarung und Standzeit der Prothese erfasst. Im Anschluss an die körperliche Untersuchung folgte eine Blutentnahme und Bestimmung der ggf. vorhandenen präoperativen Entzündungsparameter im hauseigenen Labor. Bei klinisch und sonographisch nachweisbarem Gelenkerguss wurde zusätzlich eine Gelenkpunktion veranlasst. Diese Punktion wurde im Labor der Klinik untersucht. Des Weiteren erfolgte eine radiologische und ggf. szintigraphische Bildgebung des endoprothetisch versorgten Gelenks zur weiteren Diagnostik und Therapieplanung. Eine Power-Doppler-Sonographie wurde bis maximal 24 Stunden vor der Operation am Knie bzw. an der Hüfte durch einen erfahre-

nen Facharzt für Orthopädie und Unfallchirurgie durchgeführt. Dabei erfolgte das Vorgehen anhand einer etablierten Methode wie sie bereits von anderen Autoren beschrieben wurde. Diese sonographische Untersuchung dauerte in der Regel zwischen 10 und 20 Minuten. Der Untersucher hatte keine Kenntnis über die Laborparameter der Patienten. Verwendet wurde ein Siemens-Ultraschallgerät Typ „Elegra“, Baujahr 1996, ausgestattet mit einem 5 und 7,5 MHz Linear-Transducer. Die standardisierten anatomischen Richtlinien zur Untersuchung, wie von Rubaltelli [85] beschrieben, wurden angewendet. Vorhandene Ergüsse wurden dokumentiert. Anschließend wurde die Synovialmembran mittels PDS dargestellt.

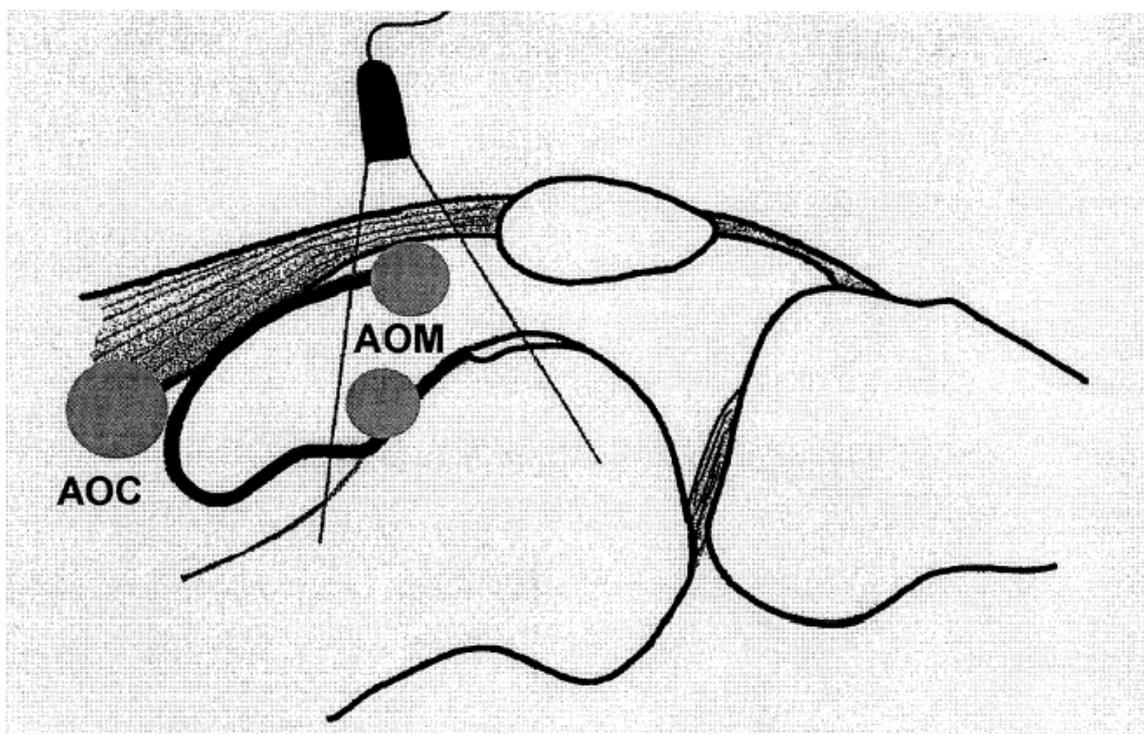


Abbildung 7: PDS der Synovialmembran des Knies am oberen Recessus

AOM: Gebiet der Messung und Biopsie des Synovialgewebes

AOC: Gebiet der Kalibrierung

Die Untersuchung mittels Power-Doppler-Einstellung wurde mit einer Puls-Wiederholungs-Frequenz von 1100 Hz standardisiert durchgeführt. Obwohl durch geringere Frequenzen eine erhöhte Sensitivität bezüglich Niedriggeschwindigkeits-Flüssen erreicht werden kann [72,73,87], wurde eine Frequenz von 1100 Hz gewählt, um das Auftreten von Bewegungsartefakten zu

reduzieren [16,63]. Die Einstellung konnte in allen Fällen gut vorgenommen werden, wenn auch bei einigen Patienten eine niedrigere Frequenzeinstellung durchaus möglich gewesen wäre. Die Empfindlichkeit der PDS wurde entsprechend der Angaben von Adler und Rubin justiert [1]. Die Power-Doppler-Empfindlichkeit wurde durch manuelle Anpassung so gewählt, dass das Power-Doppler-Segment des Monitors mit dem niedrigsten Flusssignal gefüllt wurde und die Farbe des nächst stärkeren Signals gerade zu erscheinen begann. Die Kalibrierung erfolgte am Musculus quadriceps femoris proximal des Recessus suprapatellaris. Daraus resultierte ein Verstärkungswert von 63 bis 68 dB [1,74,86]. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Alter, Medikamente, Puls, Blutdruck und Gewebetiefe findet im Rahmen dieser Justierungsmethode sowohl im Kalibrierungs- wie auch synovialen Untersuchungsgewebe nicht statt. Entsprechend der sonographisch ermittelten Dicke der Synovialmembran erfolgt eine Einteilung in eine Skala zwischen 1 - 4 (1 = kein hypertrophes Synovialgewebe; 2 = leicht hypertrophes Synovialgewebe [2 - 5mm]; 3 = mittelmäßig hypertrophes Synovialgewebe [6 - 9mm]; 4 = stark hypertrophes Synovialgewebe [$> 9\text{mm}$]).

1	Kein hypertrophes Synovialgewebe
2	Leicht hypertrophes Synovialgewebe 2-5 mm
3	Mittelmäßig hypertrophes Synovialgewebe 6-9 mm
4	Stark hypertrophes Synovialgewebe >9 mm

Tabelle 4: Beurteilung der Synovialmembrandicke

Ebenfalls erfolgte eine Einteilung bezüglich der Gelenkergüsse in einer Skala von 1 - 4 (1 = kein Erguss; 2 = leichter Erguss [$< 5\text{mm}$]; 3 = mittlerer Erguss [6 - 10mm]; 4 = starker Erguss [$> 10\text{mm}$]).

1	Kein Erguss
2	Leichter Erguss < 5 mm
3	Mittlerer Erguss 6 – 10 mm
4	Starker Erguss > 10 mm

Tabelle 5: Beurteilung des Gelenkergusses

Zusätzlich wurde der Blutfluss im Bereich der Synovialmembran beurteilt. Wiederum wurde in eine Skala von 1 - 4 eingeteilt (1 = normale oder minimale Gewebepfusion, 2 = leichte Hyperämie, 3 = mittelgradige Hyperämie, 4 = deutliche Hyperämie).

PDS 1	Normale oder minimale Gewebepfusion
PDS 2	Leichte Hyperämie
PDS 3	Mittelgradige Hyperämie
PDS 4	Starke Hyperämie

Tabelle 6: PDS-Beurteilung nach Gewebepfusion

In den folgenden Abbildungen wird die Einteilung der PDS-Beurteilung nach Gewebepfusion visualisiert dargestellt. In der Abbildung 8 ist ein Beispiel für die PDS 1 zu sehen. Hier sind nur sehr wenige gelb-rote Pixel im Vergleich zu den folgenden Abbildungen 9,10 und 11 sichtbar.

Des Weiteren erfolgte eine digitale Auswertung der PDS- Bilder. Die in der PDS anwählbaren Farbskalen sind nicht linear, d.h. die Farbabstufungen sind nicht linear der detektierbaren Geschwindigkeiten zuzuordnen. Daher ist eine logarithmische Zuordnung der Farbskala in Abhängigkeit zu den aufgetretenen Geschwindigkeiten notwendig.

Es wurde ein Farbmittelwert aus der Anzahl der roten und grünen Pixel ermittelt mit einem maximalen Wert von 512 sowie ein Grünmittelwert aus der Anzahl der grünen Pixel mit einem maximalen Wert von 256 errechnet. Die Anzahl der Farbmittelwerte und Grünmittelwerte, die in der logarithmischen Verteilung über 0,9 lagen wurden mit diesem Wert jeweils multipliziert. Daraus wurde ein Farbkorrekturwert im Kontroll- und Messbild ermittelt. Im Weiteren wurden diese Farbkorrekturwerte mit den Farbpixelwerten des Kontrollbildes- bzw. Messbildes multipliziert. Im Anschluss wurde der Farbpixelwert des Kontrollbildes vom Farbpixelwert des Messbildes subtrahiert. Hieraus resultierte ein Farbpixelwert nach Substraktion (FPWS), der mit der visuellen Auswertung der PDS-Werte verglichen wurde.

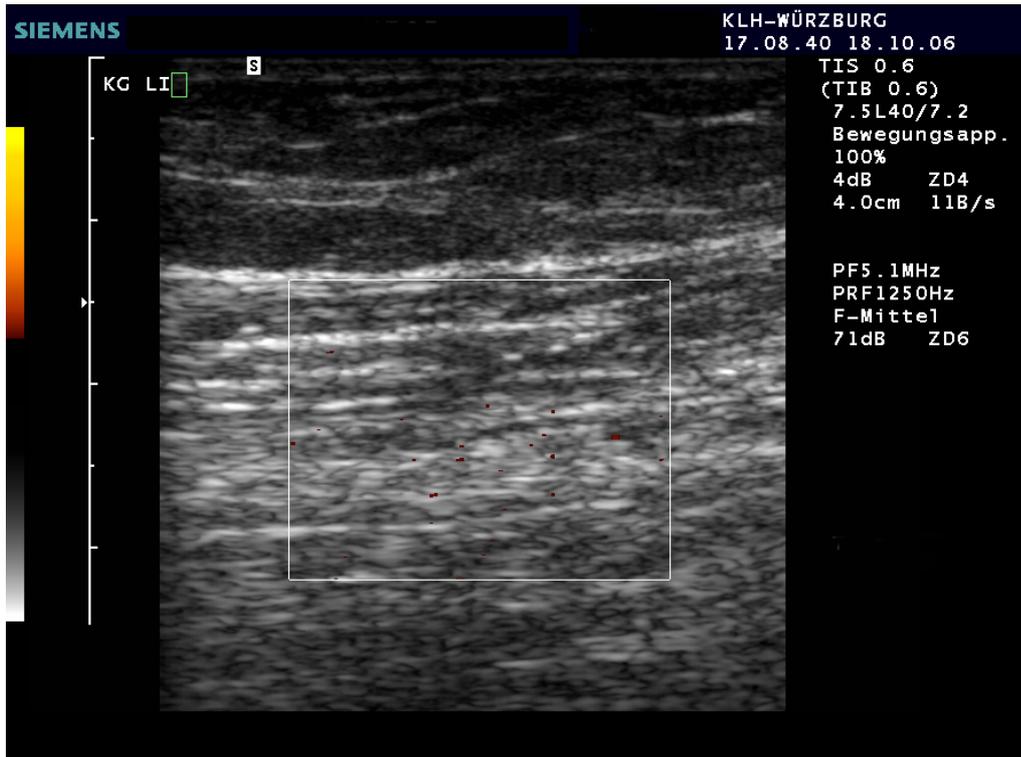


Abbildung 8: Beispiel für PDS 1 (qualitativ)

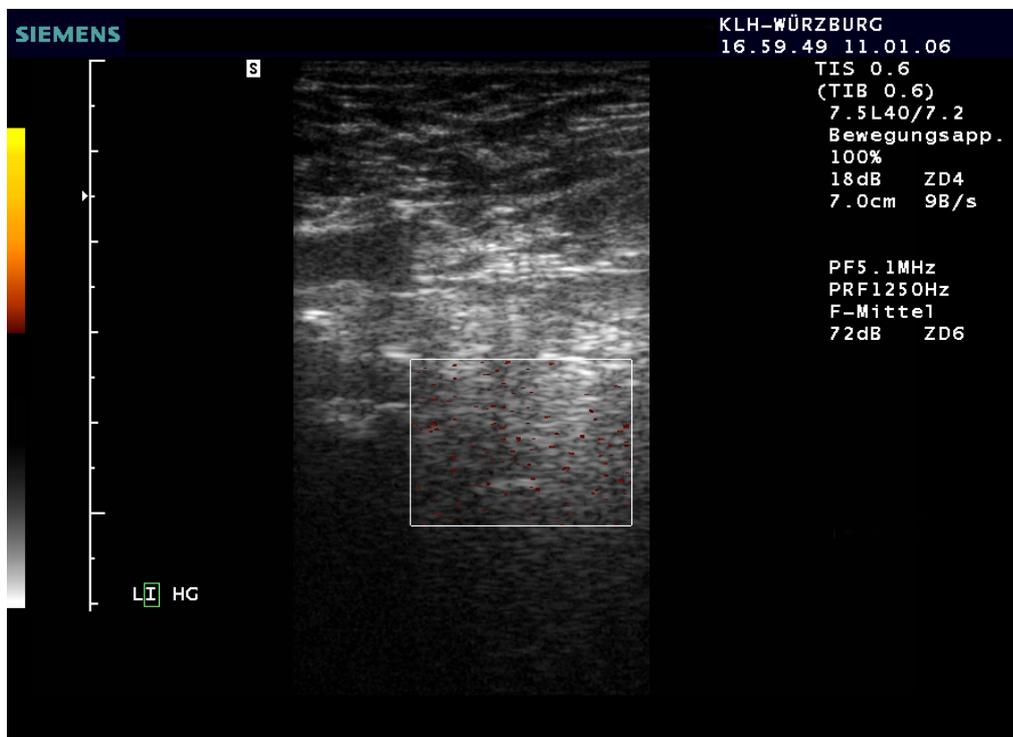


Abbildung 9: Beispiel PDS 2 (qualitativ)

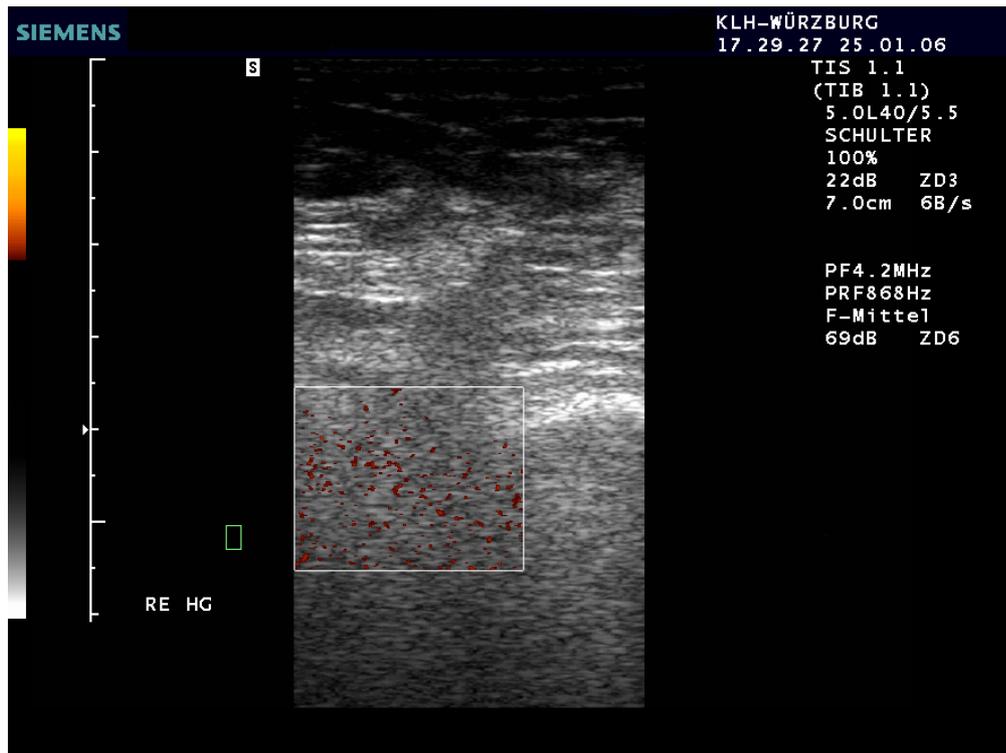


Abbildung 10: Beispiel für PDS 3 (qualitativ)

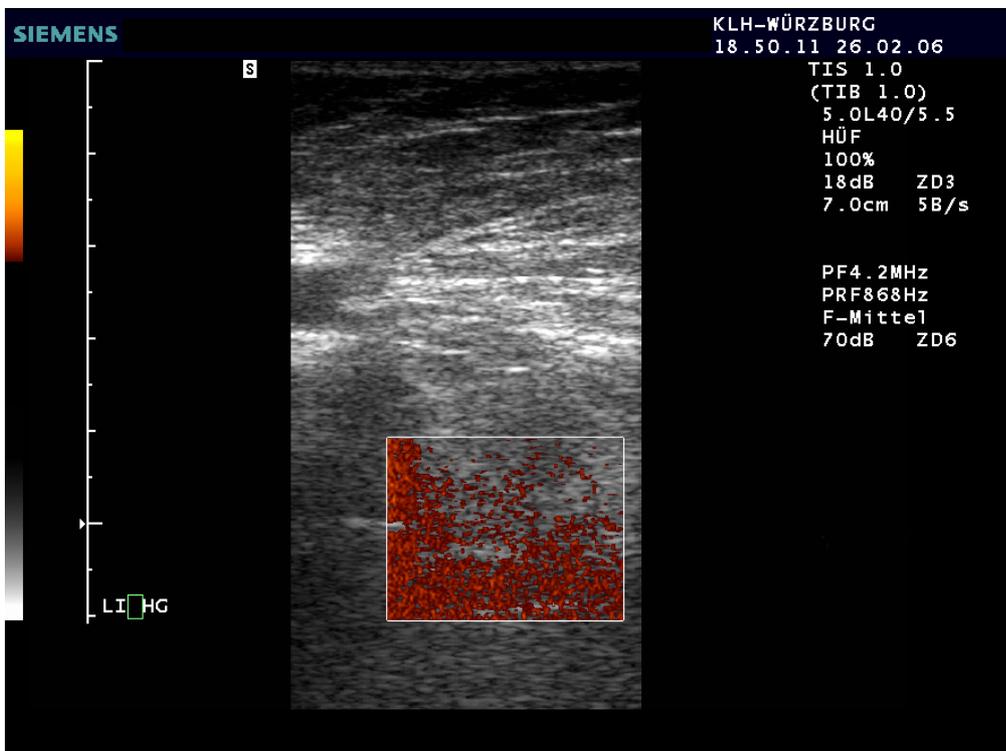


Abbildung 11: Beispiel für PDS 4 (qualitativ)

2.2.2 Intraoperative Maßnahmen

Im Operationssaal wurden unter sterilen Bedingungen (mit Lamina airflow) Synovialisgewebeproben gewonnen. Diese wurden aufgeteilt und für die histopathologische Untersuchung in einem Gefäß mit Formalin und für die mikrobiologische Untersuchung in einem anderen Gefäß mit Thioglykolat-Boullion asserviert. Erst im Anschluss an die Probengewinnung wurde mit einer perioperativen Antibiotikaphylaxe mit 2 Gramm Cefazolin begonnen.

Das intraoperativ gewonnene Operationsmaterial wurde sorgfältig mit Namen und Geburtsdatum sowie Entnahmestelle und klinischer Verdachtsdiagnose beschriftet. Die Frage nach der Konsensus-Klassifikation bzw. Zeichen einer Low-grade-Infektion stand für die histopathologische Untersuchung im Vordergrund. Für die mikrobiologische Untersuchung wurde die Frage nach Keimnachweis und ggf. Resistenzen formuliert.

Konnte intraoperativ zusätzlich noch ausreichend Gelenkflüssigkeit gewonnen werden, wurde auch diese im hauseigenen Labor nach den gleichen Gesichtspunkten wie die Gelenkpunktion untersucht.

Die intraoperativ gewonnenen Proben wurden innerhalb von 2 Stunden nach Abnahme in das Mikrobiologische bzw. Pathologische Institut der Universität Würzburg versandt. Die mikrobiologische Diagnostik begann noch am gleichen Tag und wurde 14 Tage im Institut für Mikrobiologie bebrütet.

2.2.3 postoperative Maßnahmen

Die mikrobiologischen Proben wurden nach standardisierten Verfahren bezüglich aeroben und anaeroben Bakterien untersucht. Den evaluierenden Mikrobiologen waren zu keinem Zeitpunkt diagnostische sowie zusätzliche Daten zu den Patienten bekannt.

Das Probenmaterial für die histopathologische Untersuchung wurde in konventionellen HE-Schnittpräparaten (5 µm) mittels Lichtmikroskopie und Polarisationsoptik untersucht.

Die Befundung des Untersuchungsmaterials wurde durch qualifizierte Pathologen des Pathologischen Institutes der Universität Würzburg durchgeführt, die keinerlei Kenntnisse über die weiteren diagnostischen Ergebnisse hatten.

2.2.4 Hauptzielvariablen

Als Hauptzielvariablen zur Beantwortung der Fragestellung dieser Arbeit waren die nachfolgend aufgelisteten Informationen von Bedeutung:

- qualitative und digitale Beurteilung mittels PDS
- Hygiene (ggf. Keim)
- Einteilung nach der Konsensus-Klassifikation von Morawietz
- präoperative Entzündungsparameter (CRP, Leukozyten und BSG)

Alle hierzu vorhandenen und zu eruiierenden Daten sowie Informationen wurden in einer Excel-Tabelle erfasst und waren Grundlage der erstellten Tabellen und Diagramme sowie der Schlussfolgerungen.

3 Statistik

Das Hauptinteresse dieser Studie richtete sich auf die Beziehung zwischen den Befunden der PDS und der histologischen Beurteilung nach der Konsensus-Klassifikation von Morawietz. Einen weiteren Aspekt stellte zusätzlich die Korrelation bezüglich des intraoperativ gewonnenen Keimnachweises und der PDS, sowie bezüglich der PDS und der Laborparameter dar. Die PDS und die Histologie sind visuelle Auswertungsverfahren. Die Interpretation erlaubt semiquantitative Aussagen.

Eine Beziehung dieser Daten konnte durch die Verwendung des Spearman-Rang-Korrelations-Tests analysiert werden. Der Spearman-Rang-Korrelations-Test kann zur Prüfung eines linearen Zusammenhanges zweier nicht normalverteilter Variablen verwendet werden. Dieser Test versucht eine Beziehung zwischen zwei biologischen Größen herzustellen mithilfe der Testgröße Spearman-Rho. Es wird dabei geprüft, ob zwei Größen in höherem Maße voneinander abhängen, als es der Zufall erklären könnte. Jedoch wird in diesem Test nicht die Merkmalsgröße, sondern ihr Platz in einer Rangtabelle ermittelt. Wenn stets die gekoppelte Merkmalsgröße denselben Rangplatz einnimmt wie die Referenzgröße, so gibt es zwischen den biologischen Größen eine Beziehung. Diese wird umso größer, je häufiger die Rangplätze zusammenfallen bzw. je näher sie zusammen liegen. Der Korrelationskoeffizient Spearman-Rho kann Werte zwischen -1 und +1 erreichen. Je näher er an -1 bzw. +1 liegt, desto größer ist die Korrelation zwischen den Rangplätzen der analysierten Variablen. Zur Berechnung von ρ (Rho) benötigt man die Summe der quadrierten Rangdifferenzen D^2 . Bei $n < 5$ sollte kein Rangkorrelationskoeffizient bestimmt werden, da dieser keinen Aussagewert besitzt.

Als weiterer Test kam der Wilcoxon-Test zur Anwendung. Dabei handelt es sich um einen verteilungsfreien (nicht-parametrischen) Test, der keine Normalverteilung voraussetzt. Auch dieser Test zählt zu den Rangsummentests. Es erfolgt eine Einordnung der Werte nach Berechnung der Differenzen zum Sollwert, in aufsteigender Reihenfolge sortiert und mit Rangzahlen versehen.

Der Mann-Whitney-U Test wurde, als Alternative zum t-Test, für zwei unverbundene Stichproben hinzugezogen. Der U-Test verlangt Zufallsvariable x und y , die etwa die gleiche Verteilungsform haben. Im Gegensatz zu einem t-Test wird bei diesem Test keine Symmetrie oder Normalverteilung vorausgesetzt. Dadurch basiert dieser Test auf wesentlich schwächeren Voraussetzungen als der t-Test. Auch hier werden die zu vergleichenden Stichproben in aufsteigender Reihenfolge sortiert und nach Rangzahlen durchnummeriert. Im Anschluss werden die Rangzahlen der jeweiligen Stichproben addiert. Die Summen werden als R_1 und R_2 bezeichnet.

4 Ergebnisse

In unserer Studie stehen die vorab definierten Hauptzielvariablen hinsichtlich ihrer Korrelation und Aussagekraft bezüglich einer verbesserten Diagnostik der periprothetischen Infektion im Fokus. Als Hauptzielvariablen untersuchten wir in dieser Studie präoperativ die Entzündungsparameter: CRP, BSG und Leukozyten, die quantitative und qualitative Aussagekraft der PDS sowie die intraoperativ entnommene und postoperativ untersuchte mikrobiologisch und histopathologisch nach der Konsensus-Klassifikation beurteilte Gewebeprobe.

4.1 Histopathologische Untersuchungsergebnisse

Die intraoperativ entnommenen Gewebeproben (n = 83) wurden pathologisch beurteilt nach der Konsensus-Klassifikation nach Morawietz. Mit einer Häufigkeit von n = 42 (50,6 %) wurde Morawietz-Typ I (abbrieb-induzierter Typ) diagnostiziert. Morawietz-Typ II (infektiöser Typ) zeigte sich mit n = 16 (19,3 %), Morawietz-Typ III (Mischtyp) mit n = 4 (4,8 %) und Morawietz-Typ IV (Indifferenztyp) mit n = 21 (25,3 %)

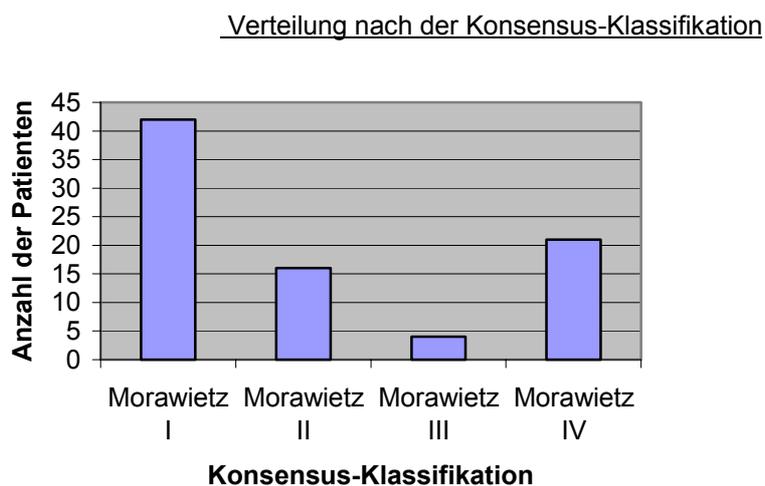


Abbildung 12: Verteilung der Konsensus-Klassifikation

Bei 15 Patienten (75 %) mit Hinweisen auf eine infektiöse Ursache (Morawietz-Typ II und III) wurde aus intraoperativ gewonnenen Proben ein Keim nachgewiesen. Hingegen wurden die mikrobiologischen Untersuchungen bei 48 Patienten, die histopathologisch nach Morawietz-Typ I und IV eingeschätzt wurden, negativ bewertet. Dies entspricht einer Spezifität von 90,1 %. Die Sensitivität beträgt in der hier vorliegenden Studie 50 %. Daraus ergeben sich ein positiver Prädiktwert von 75 % und ein negativer Prädiktwert von 76,2 % sowie eine Prävalenz von 0,18. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) beträgt $r = 0,181$ und der dazugehörige p-Wert 0,102, ist also $< 0,05$. Somit besteht keine signifikante Korrelation zwischen den ermittelten Werten der Konsensus-Klassifikation und den Hygienebefunden.

	Morawietz-Typ II+III (Infekt)	Morawietz-Typ I+IV (kein Infekt)	Gesamtanzahl
Hygiene positiv	15	15	30 (36,1 %)
Hygiene negativ	5	48	53 (63,9 %)
Gesamtanzahl	20 (24,1 %)	63 (75,9 %)	83 (100 %)

Tabelle 7: Verteilung der Konsensus-Klassifikation unter Berücksichtigung des Hygienenachweises

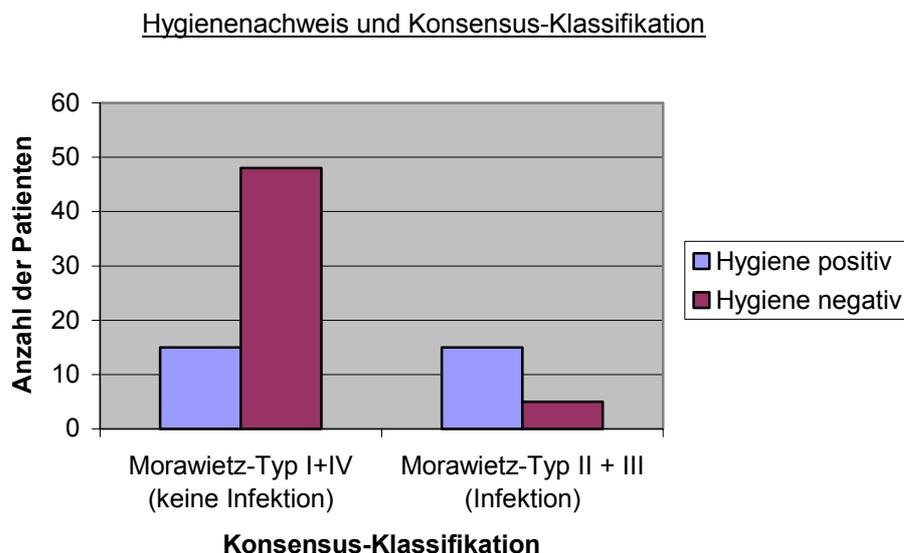


Abbildung 13: Hygienenachweis und Konsensus-Klassifikation

Bei 9 von 22 Patienten mit einer Morawietz-Typ II bzw. III-Beurteilung zeigte sich eine deutlich erhöhte Signalaktivität in der PDS (PDS 3 und PDS 4). Ein qualitativ geringes PDS-Signal (PDS 1 und PDS 2) wurde bei 46 von 60 Patienten nachgewiesen, die nach der Konsensus-Klassifikation keine Hinweise für eine infektiöse Ursache ergaben (Morawietz-Typ I und II).

Damit ergeben sich eine Sensitivität von 40,9 % sowie ein positiver Prädiktwert von 39,1 %. Aus den weiteren Daten errechnen sich eine Spezifität von 76,6 % und eine negativer Prädiktwert von 78 % sowie eine Prävalenz von 0,27. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) $r = 0,075$ und der dazugehörige p-Wert 0,504, also $> 0,05$. Somit ergibt sich keine Korrelation zwischen den ermittelten Werten der Konsensus-Klassifikation und der PDS.

	Morawietz-Typ II + III (Infekt)	Morawietz-Typ I+IV (kein Infekt)	Gesamtanzahl
PDS-Signal stark (3,4)	9	14	23 (28,0 %)
PDS-Signal gering (1,2)	13	46	59 (72,0 %)
Gesamtanzahl	22 (26,8 %)	60 (73,2 %)	82 (100 %)

Tabelle 8: Verteilung der Konsensus-Klassifikation unter Berücksichtigung der PDS

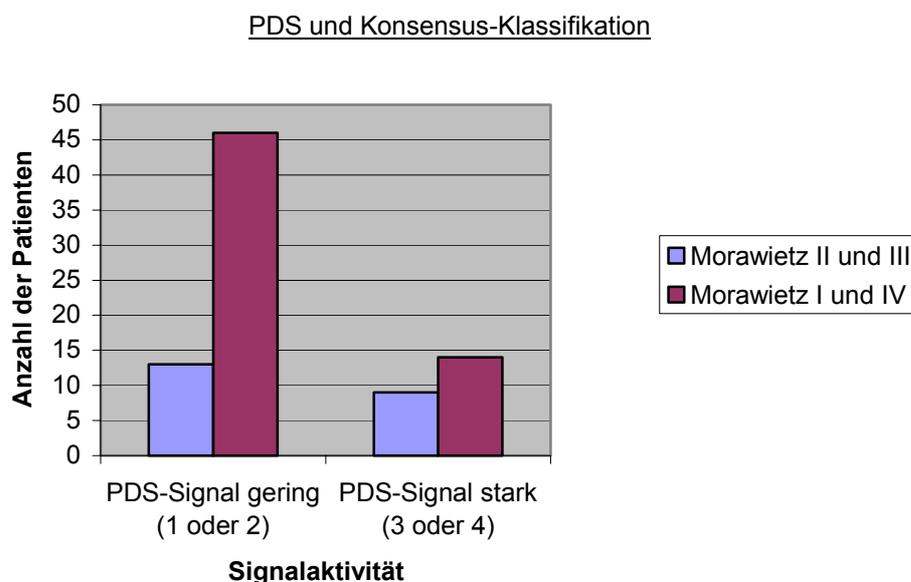


Abbildung 14: PDS und Konsensus-Klassifikation

Ein Vergleich von Morawietz-Typ II und III mit positiver Hygiene ergab keine signifikante Korrelation bezüglich qualitativ und digital ausgewerteter PDS-Signale (qualitativ: Z-Wert $z = -0,772$, p-Wert $p = 0,440$; digital: Z-Wert $z = -1,697$, p-Wert $p = 0,90$).

Bei Patienten mit einer histologischen Beurteilung mit Morawietz-Typ I und IV sowie negativer Hygiene ergaben sich keine Hinweise auf eine signifikante Korrelation hinsichtlich der qualitativ und digital erhobenen PDS-Signale (qualitativ: Z-Wert $z = -0,785$, p-Wert $p = 0,433$; digital: Z-Wert $z = -0,677$, p-Wert $p = 0,498$)

Bei einer gezielten Betrachtung der Gruppe, in der die Konsensus-Klassifikation eine Infektion bzw. Hinweise für eine Infektion zeigt (Morawietz-Typ II und III), konnte bei Morawietz-Typ II keine signifikante Korrelation zwischen der qualitativ (Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) $r = 0,290$ und p-Wert $p = 0,276$, also $> 0,05$) und den digital (Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) $r = 0,069$ und p-Wert $p = 0,807$, also $> 0,05$) ausgewerteten PDS-Bildern und des CRP nachgewiesen werden. Aufgrund einer zu geringen Stichprobe ($n = 3$) bei Morawietz-Typ III konnte keine Korrelationsanalyse durchgeführt werden.

Eine nahezu identische Übereinstimmung zeigt der Datenvergleich der Einteilung nach der Konsensus-Klassifikation von Morawietz et al. [66] und den eigenen Daten. Einzig bei der Einteilung zum Morawietz-Typ IV ergab sich eine Differenz bei den von Morawietz et al. [66] erhobenen Daten und den eigenen Studienergebnissen.

Konsensus-Klassifikation	Morawietz et al.	Eigene Daten
Morawietz-Typ I	51 % (n = 139)	50,6 % (n = 42)
Morawietz-Typ II	20 % (n = 53)	19,3 % (n = 16)
Morawietz-Typ III	5 % (n = 13)	4,8 % (n = 4)
Morawietz-Typ IV	18 % (n = 47)	25,3 % (n = 21)

Tabelle 9: Vergleich Morawietz-Typen von Morawietz et al. [66] und eigene Daten

Auch hinsichtlich der Prothesenstandzeiten entsprechend des jeweiligen Morawietz-Typs präsentieren sich annähernd gleiche Ergebnisse in unserer Studie wie bei Morawietz et al.[66].

Konsensus-Klassifikation	Morawietz et al.	Eigene Daten
Morawietz-Typ I	12,0 Jahre	12,0 Jahre
Morawietz-Typ II	2,5 Jahre	2,4 Jahre
Morawietz-Typ III	4,2 Jahre	7,7 Jahre
Morawietz-Typ IV	5,5 Jahre	6,4 Jahre

Tabelle 10: Standzeiten der Morawietz-Typen von Morawietz et al. [66] und eigene Daten

Abweichende Daten zeigen sich bei der Bewertung der Histologiebefunde bei Morawietz et al. [66] und den eigenen Daten. Insbesondere falsch-negative Histologiebefunde gab es in unserer Studie deutlich häufiger als bei Morawietz et al. [66]. Im Gegensatz dazu war die Bewertung als falsch-positiver Histologiebefund in beiden Studien wiederum nahezu identisch.

	Morawietz et al.	Eigene Daten
Gesamtanzahl	174 (100 %)	83 (100 %)
Korrelierende Befunde	155 (89 %)	63 (76 %)
falsch-positive Histologiebefunde	10 (5,7 %)	5 (6 %)
falsch-negative Histologiebefunde	9 (5,2 %)	15 (18 %)

Tabelle 11: Bewertung Histologiebefunde von Morawietz et al. [66] und eigene Daten

4.2 Mikrobiologische Untersuchungsergebnisse

Mit Hilfe der mikrobiologischen Diagnostik konnte bei n = 53 Patienten (63,9 %) ein negativer Hygienebefund nachgewiesen werden. Bei n = 30 Patienten (36,1 %) ergab die Hygiene einen positiven Befund. Von diesen n = 30 Patienten wurde bei n = 19 Patienten (63,3 %) Keime (Staphylokokken, koagulasenegative Staphylokokken, Propionibakterien) nachgewiesen, die eine

Low-grade-Infektion verursachen können und bei n = 11 Patienten (36,7 %) mit anderen Keimen.

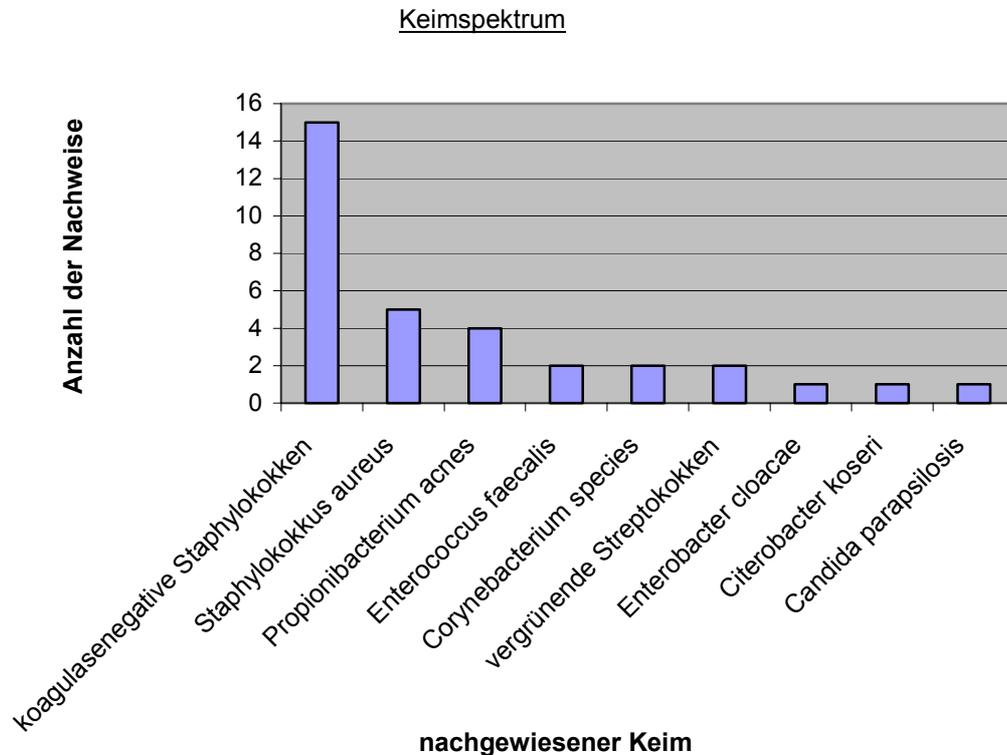


Abbildung 15: Keimspektrum

Hinsichtlich des Keimspektrums ergab sich folgende Zusammenstellung: bei n = 30 Patienten traten bei 3 Patienten Mischinfektionen auf. Dadurch erhöht sich die Anzahl der nachgewiesenen Keime auf n = 33 Keime.

9 Patienten mit einem positiven Keimnachweis zeigten in der PDS (qualitative Beurteilung) ein verstärktes PDS-Signal (PDS 3 und PDS 4). Keine oder nur eine geringe PDS-Signalaktivität (PDS 1 und PDS 2) zeigte sich bei 38 von 52 Patienten, die in der mikrobiologischen Untersuchung keinen Keim zeigten. Das entspricht einer Spezifität von 73,1 % und einer Sensitivität von 30,0 %. Diese Werte ergeben einen positiven Prädiktivwert von 39,1 % und einen negativen Prädiktivwert von 64,4 % sowie eine Prävalenz von 0,37. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) beträgt $r = 0,63$ sowie der dazugehörige p-

Wert $p = 0,572$, also $> 0,05$. Somit besteht zwischen dem qualitativ erhobenen PDS-Signal und den Hygienebefunden keine signifikante Korrelation.

	PDS-Signal stark (3,4)	PDS-Signal gering (1,2)	Gesamtanzahl
Hygiene positiv	9	21	30 (36,6 %)
Hygiene negativ	14	38	52 (63,4 %)
Gesamtanzahl	23 (28,0 %)	59 (72,0 %)	82 (100 %)

Tabelle 12: Verteilung der PDS unter Berücksichtigung des Hygienenachweises

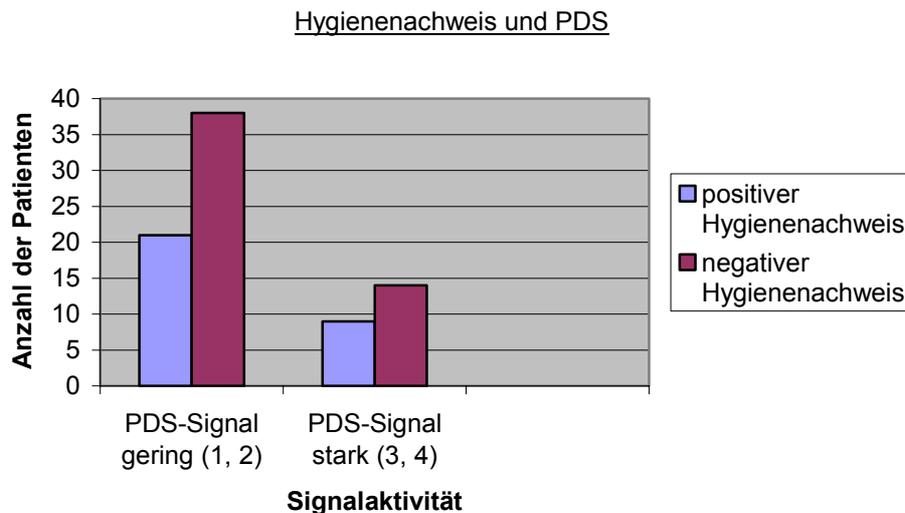


Abbildung 16: Hygienenachweis und PDS

Eine Korrelation zwischen Hygiene und qualitativer PDS bzw. Hygiene und digitaler PDS (FPWS mit FKW) konnte nicht nachgewiesen werden (Hygiene/ qualitativer PDS Spearman-Rho (r) $r = 0,063$, $p = 0,572$, also $p > 0,05$); Hygiene/ digitaler PDS Spearman-Rho (r) $r = 0,015$, $p = 0,896$, also $p > 0,05$).

4.3 Laborchemische Untersuchungen

4.3.1 CRP

Präoperativ erfolgte eine routinemäßige Blutuntersuchung zur Beurteilung der Entzündungsparameter. Dabei zeigten 35 Patienten (42,7 %) einen CRP-Wert $\geq 1,0$ mg/dl. Ein positiver mikrobiologischer Keimnachweis wurde bei 16 Patien-

ten mit Erhöhung des CRP-Wert ≥ 1 mg/dl erfasst. Bei 47 Patienten (57,3 %) wurde ein CRP-Wert < 1 mg/dl nachgewiesen. Hier konnte bei 33 Patienten intraoperativ kein Keimnachweis erfolgen. Bei 1 Patienten (1,2 %) fehlte die präoperative Bestimmung des CRP-Wertes. Dies ergibt eine Spezifität von 63,5 % und eine Sensitivität von 53,3 %. Damit errechnen sich ein positiver Prädiktivwert von 45,7 % und ein negativer Prädiktivwert 70,2 % sowie eine Prävalenz von 0,37. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) beträgt $r = 0,199$ und der dazugehörige p-Wert $p = 0,074$, also $> 0,05$. Somit ergibt sich zwischen den präoperativ bestimmten CRP-Werten und den erhobenen Hygienebefunden kein signifikanter Zusammenhang.

	CRP ≥ 1 mg/dl	CRP < 1 mg/dl	Gesamtanzahl
Hygiene positiv	16	14	30 (36,6 %)
Hygiene negativ	19	33	52 (63,4 %)
Gesamtanzahl	35 (42,7 %)	47 (57,3 %)	82 (100 %)

Tabelle 13: Verteilung des CRP unter Berücksichtigung des Hygienenachweises

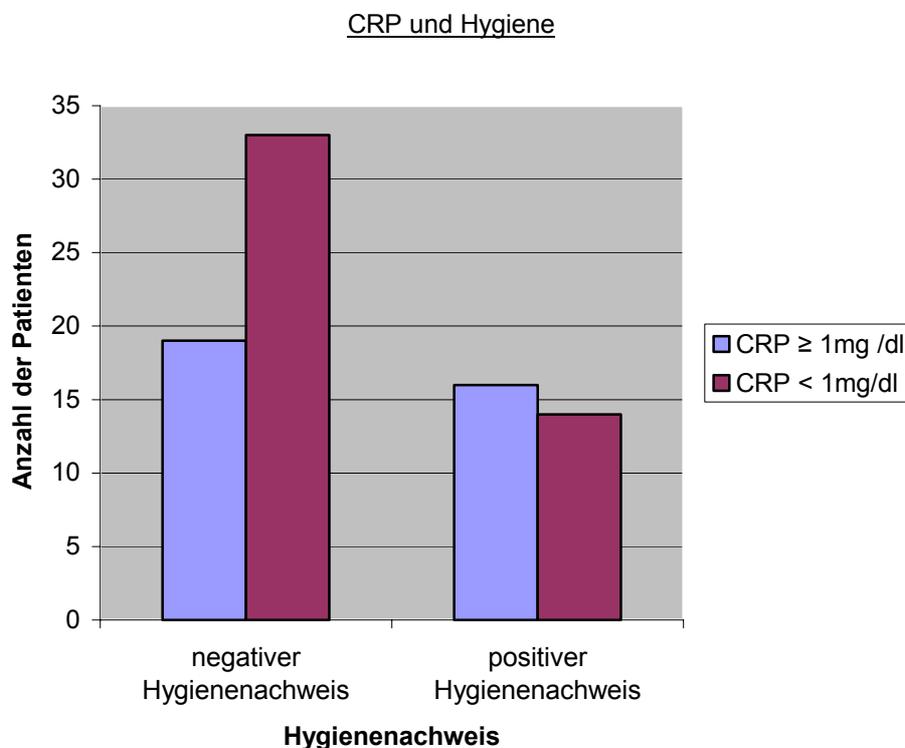


Abbildung 17: CRP und Hygiene

Bei 16 Patienten mit einem CRP-Wert ≥ 1 mg/dl konnten histopathologisch Hinweise für eine infektiöse Ursache (Morawietz-Typ II und III) nachgewiesen werden. Eine abriebinduzierte (Morawietz-Typ I) bzw. sich indifferent präsentierende Histopathologie (Morawietz-Typ IV) ergab sich bei 44 Patienten mit einem CRP-Wert < 1 mg/dl. Dies entspricht einer Sensitivität von 84,2 %. Die Spezifität dafür beträgt in dieser Studie 69,8 %. Daraus berechnen sich ein positiver Prädiktwert von 45,7 %, ein negativer Prädiktwert von 93,6 % und eine Prävalenz von 0,16. Hier ergibt sich mit einem Korrelationskoeffizienten nach Spearman (r) $r = 0,271$ und dem dazugehörigen p-Wert $p = 0,014$, also $< 0,05$, eine schwache bis mäßige Korrelation zwischen den präoperativ erhobenen CRP-Werten und den histopathologischen Befunden nach Morawietz.

	CRP ≥ 1 mg/dl	CRP < 1 mg/dl	Gesamtanzahl
Morawietz-Typ II + III (Infekt)	16	3	19 (23,2 %)
Morawietz-Typ I + IV (kein Infekt)	19	44	63 (76,8 %)
Gesamtanzahl	35 (42,7 %)	47 (57,3 %)	82 (100 %)

Tabelle 14: Verteilung des CRP unter Berücksichtigung der Konsensus-Klassifikation

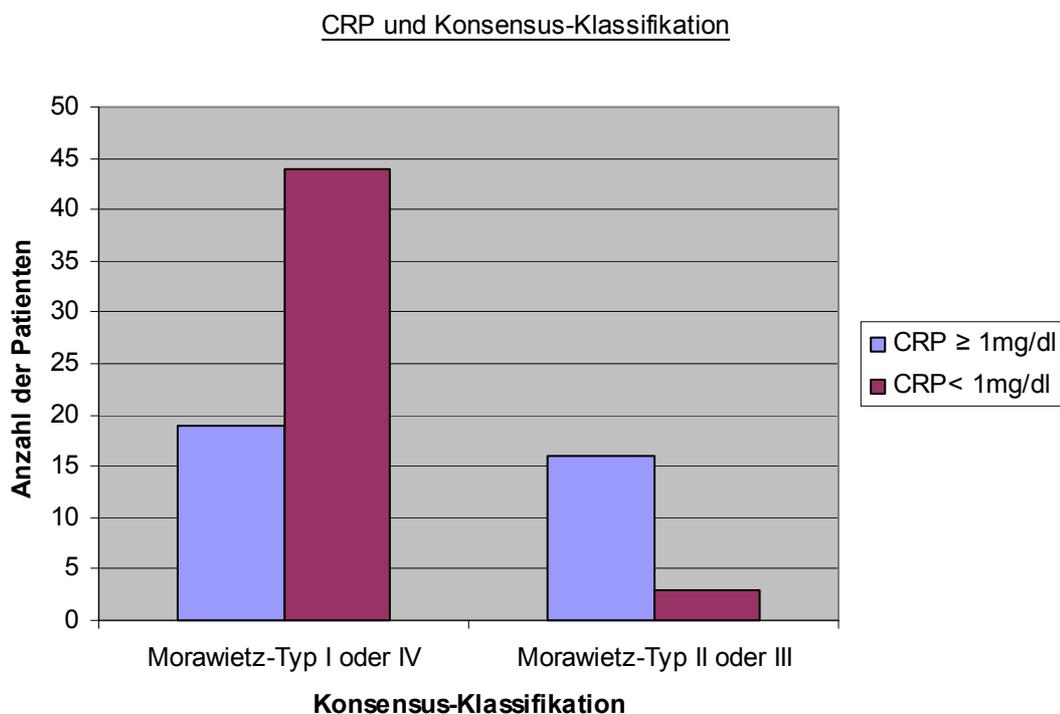


Abbildung 18: CRP und Konsensus-Klassifikation

In der PDS wurden bei 10 von 35 Patienten, die präoperativ einen CRP-Wert ≥ 1 mg/dl zeigten, qualitativ eine erhöhte Signalaktivität (PDS 3 und 4) erfasst. Hingegen wurde bei 35 von 47 Patienten mit einem präoperativen CRP-Wert < 1 mg/dl eine niedrige Signalaktivität in der PDS aufgezeichnet. Bei 2 Patienten fehlt der CRP-Wert bzw. die PDS. Eine Sensitivität von 28,6 % und eine Spezifität von 74,5 % ergaben sich für diese Untersuchung. Daraus berechnen sich ein positiver Prädiktwert von 45,5 %, ein negativer Prädiktwert von 58,3 % und eine Prävalenz von 0,35. In der Korrelationsanalyse zeigte sich ein Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) $r = 0,102$ und ein p -Wert von $p = 0,363$, also $> 0,05$. Somit besteht keine signifikante Korrelation zwischen den präoperativ qualitativ erhobenen PDS-Signalen und CRP-Werten. Ebenso zeigt sich keine signifikante Korrelation zwischen den digital erhobenen PDS-Daten (FPWS mit FKW) und den CRP-Werten ($r = -0,52$, $p = 0,363$, $p > 0,05$).

	CRP ≥ 1 mg/dl	CRP < 1 mg/dl	Gesamtanzahl
PDS-Signal stark (3,4)	10	12	22 (26,8 %)
PDS-Signal gering (1,2)	25	35	60 (73,2 %)
Gesamtanzahl	35 (42,7 %)	47 (57,3 %)	82 (100 %)

Tabelle 15: Verteilung des CRP unter Berücksichtigung der PDS

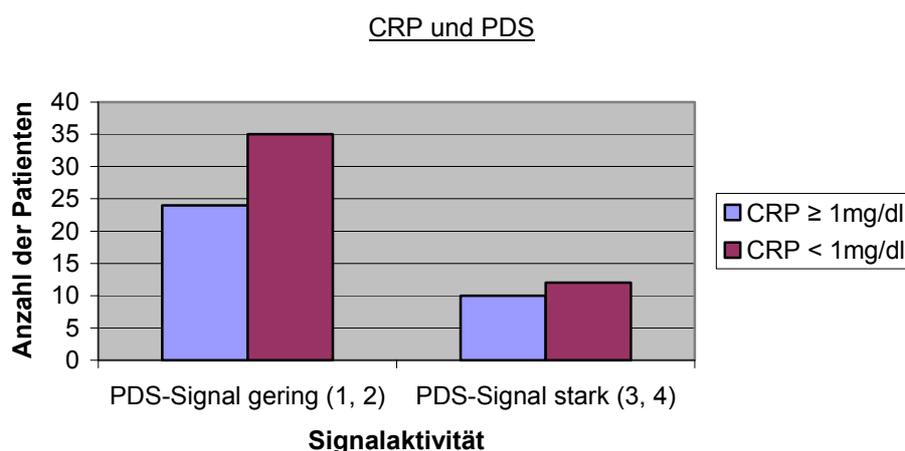


Abbildung 19: CRP und PDS

4.3.2 BSG

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit ergab beim Patientenkollektiv (n = 83) bei 27 Patienten (32,5 %) eine Beschleunigung > 30 mm/h. Bei 53 Patienten (63,6 %) zeigten sich Normalwerte < 30 mm/h. In 4 Patientenfällen fehlte eine präoperative BSG-Bestimmung bzw. zusätzlich die PDS.

Eine gesteigerte Signalaktivität (3 oder 4) in der PDS zeigte sich bei 7 Patienten mit einer Beschleunigung der BSG > 30 mm/h (Sensitivität 24,1 %). Damit ergibt sich ein positiver Prädiktivwert von 31,8 %. Keine bzw. eine nur milde Steigerung (1 oder 2) der Signalaktivität wurde bei 35 von 50 Patienten mit einer normwertigen Blutsenkungsgeschwindigkeit nachgewiesen (Spezifität 70,0 %). Hier errechnet sich ein negativer Prädiktivwert von 61,4 %. Es ergibt sich eine Prävalenz von 0,37.

	BSG \geq 30 mm/h	BSG < 30 mm/h	Gesamtanzahl
PDS-Signal stark (3,4)	7	15	22 (27,8 %)
PDS-Signal gering (1,2)	22	35	57 (72,2 %)
Gesamtanzahl	29 (36,7 %)	50 (63,3 %)	79 (100 %)

Tabelle 16: Verteilung der BSG unter Berücksichtigung der PDS

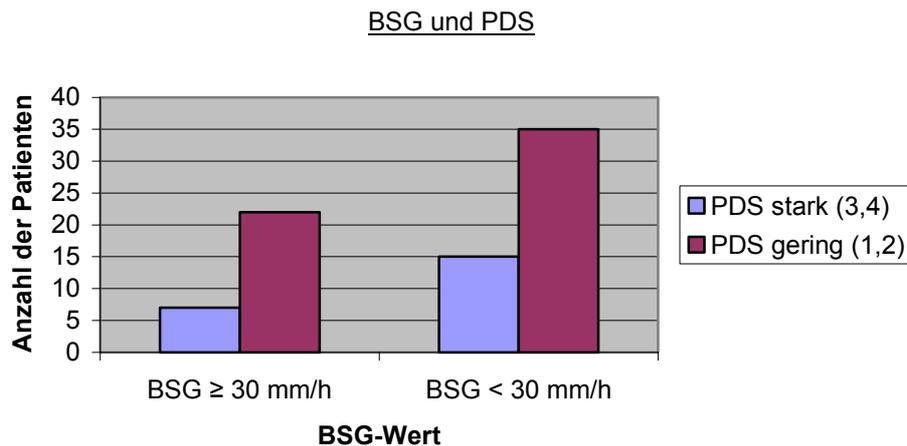


Abbildung 20: BSG und PDS

Ein Keimnachweis bei erhöhter Blutsenkungsgeschwindigkeit ($\geq 30\text{mm/h}$) erfolgte bei 15 von 30 Patienten mit einer Sensitivität von 50 % und einem positiven Prädiktivwert von 51,7 %. Bei 36 von 50 Patienten mit einer normwertigen Blutsenkungsgeschwindigkeit war kein Keimnachweis möglich. Daraus errechnen sich eine Spezifität von 72 % und negativer Prädiktivwert von 70,6 % sowie eine Prävalenz von 0,16.

	BSG $\geq 30\text{ mm/h}$	BSG $< 30\text{ mm/h}$	Gesamtanzahl
Hygiene positiv	15	15	30 (37,5 %)
Hygiene negativ	14	36	50 (62,5%)
Gesamtanzahl	29 (36,3 %)	51 (63,8 %)	80 (100 %)

Tabelle 17: Verteilung der BSG unter Berücksichtigung des Hygienenachweises

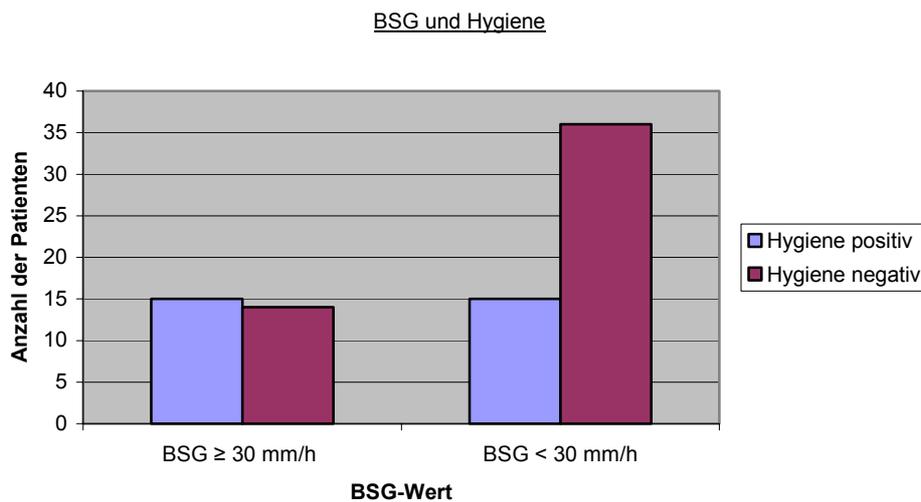


Abbildung 21: BSG und Hygiene

Bei 31 Patienten (37,4 %) ergab die Blutuntersuchung sowohl eine Erhöhung des CRP-Wertes ($\text{CRP} \geq 1\text{ mg/dl}$) sowie eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit ($\text{BSG} > 15\text{ mm/h}$). Bei 16 der 31 Patienten (51,6 %) gelang zusätzlich ein mikrobiologischer Keimnachweis.

4.3.3 Leukozyten

Zusätzlich zur Blutsenkungsgeschwindigkeit und zum CRP wurden die Leukozyten als Entzündungsparameter präoperativ bei den Patienten bestimmt. Eine Erhöhung der Leukozyten auf bzw. über den Normwert von 10000/ μl zeigte sich bei 12 von 83 Patienten (14,5 %). Bei 70 Patienten konnte keine Erhöhung der Leukozyten nachgewiesen werden (85,4 %). Bei 1 Patienten (1,2 %) fehlte eine Angabe zum Leukozytenwert.

Bei 4 Patienten mit einer Erhöhung der Leukozyten ($\geq 10000/\mu\text{l}$) erfolgte gleichzeitig ein positiver Keimnachweis (Sensitivität 13,3 %). Damit errechnet sich ein positiver Prädiktivwert von 33,3 %. Hingegen konnte bei 44 Patienten mit einem unauffälligen Leukozytenwert auch kein Keim nachgewiesen werden. Daraus ergeben sich eine Spezifität von 84,6 % und ein negativer Prädiktivwert von 62,8 % und eine Prävalenz von 0,37.

	Leukozyten $\geq 10000/\mu\text{l}$	Leukozyten $< 10000/\mu\text{l}$	Gesamtanzahl
positive Hygiene	4	26	30 (36,6 %)
negative Hygiene	8	44	52 (63,4 %)
Gesamtanzahl	12 (14,6 %)	70 (85,4 %)	82 (100 %)

Tabelle 18: Verteilung der Leukozyten unter Berücksichtigung des Hygienennachweises

Hinsichtlich der PDS zeigte sich bei 4 von 12 Patienten mit einer Erhöhung der Leukozyten eine verstärkte Signalaktivität (Sensitivität 33,3 %). Es ergibt sich ein positiver Prädiktivwert von 18,2 %. Bei 51 von 69 Patienten mit einem unauffälligen Leukozytenwert war die Signalaktivität in der PDS nicht bzw. nur milde erhöht (Spezifität 73,9 %). Es errechnen sich ein negativer Prädiktivwert von 86,4 % und eine Prävalenz von 0,15.

	Leukozyten $\geq 10000/\mu\text{l}$	Leukozyten $< 10000/\mu\text{l}$	Gesamtanzahl
PDS stark (3,4)	4	18	22 (27,2 %)
PDS gering (1,2)	8	51	59 (72,8 %)
Gesamtanzahl	12 (14,8 %)	69 (85,2 %)	81 (100 %)

Tabelle 19: Verteilung der Leukozyten unter Berücksichtigung der PDS

In der Konsensus-Klassifikation präsentierte sich, bei gleichzeitiger Betrachtung der Leukozyten, dass bei einer Erhöhung der Leukozyten ≥ 10000 bei nur 3 von 12 Patienten Hinweise für eine Infektion (Morawietz-Typ II oder III) in der histologischen Beurteilung nach Morawietz nachgewiesen werden konnten (Sensitivität 25 %). Es errechnet sich ein positiver Prädiktivwert von 15,8 %. Bei normwertigen Leukozyten zeigten sich bei 54 von 70 Patienten histologisch keine Infektzeichen (Morawietz-Typ I oder IV). Damit ergeben sich eine Spezifität von 77,1 %, ein negativer Prädiktivwert von 85,7 % und eine Prävalenz von 0,15.

	Leukozyten $\geq 10000/\mu\text{l}$	Leukozyten $< 10000/\mu\text{l}$	Gesamtanzahl
Morawietz-Typ II + III (Infekt)	3	9	12 (14,6 %)
Morawietz-Typ I + IV (kein Infekt)	16	54	70 (85,4 %)
Gesamtanzahl	19 (23,2 %)	63 (76,8 %)	82 (100 %)

Tabelle 20: Verteilung der Leukozyten unter Berücksichtigung der Konsensus-Klassifikation

4.4 Entzündungsparameter und Histologie, Hygiene sowie PDS

Als Kriterien für eine Protheseninfektion wählten wir in unserer Studie: prä- oder intraoperativer Nachweis einer positiven Kultur, der histologische Nachweis einer Infektion nach der Konsensus-Klassifikation nach Morawietz einerseits oder andererseits eine erhöhte oder stark erhöhte Signalaktivität in der PDS oder diese Kriterien in Kombination.

Bei 38 von 83 Patienten (45,8 %) waren die Entzündungsparameter CRP oder BSG, beziehungsweise beide Entzündungsparameter in Kombination, erhöht. Bei 25 dieser 38 Patienten zeigten sich nach unseren festgelegten Kriterien Hinweise für eine Protheseninfektion. Dies entspricht einer Sensitivität von 65,8 %. Bei 45 von 83 Patienten konnte präoperativ keine Erhöhung beziehungsweise Beschleunigung der Entzündungsparameter nachgewiesen wer-

den. Bei 25 dieser 45 Patientenfälle konnten zudem auch keine prä- oder intraoperativen Hinweise für eine Protheseninfektion ermittelt werden. Dies entspricht einer Spezifität von 55,6 %. Damit ergeben sich ein positiver Prädiktwert von 55,6 %, ein negativer Prädiktwert von 65,8 % und eine Prävalenz von 0,46.

	CRP \geq 1 mg/dl und/ oder BSG \geq 30mm/h	CRP < 1mg/dl und BSG < 30mm/h	Gesamtanzahl
Hinweis auf Protheseninfekt in Hygiene und/ oder Histologie und/ oder PDS	25	20	45 (54,2 %)
Kein Hinweis auf Protheseninfekt in Hygiene, Histologie und PDS	13	25	38 (45,8 %)
Gesamtanzahl	38 (45,8 %)	45 (54,2 %)	83 (100 %)

Tabelle 21: Verteilung der Entzündungsparameter unter Berücksichtigung von Hinweisen auf Protheseninfektion

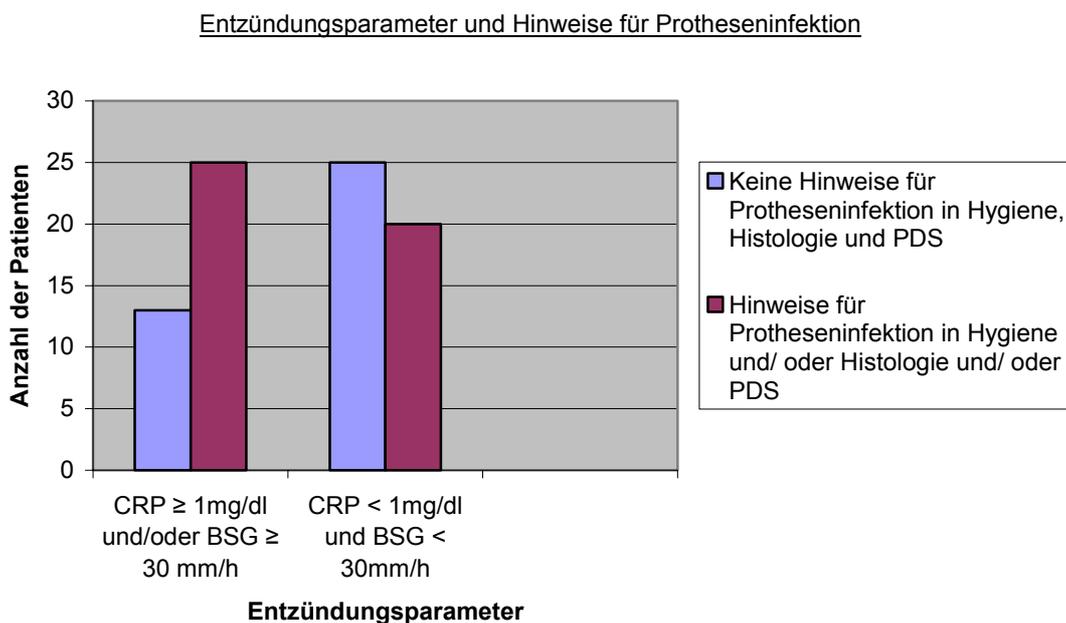


Abbildung 25: Entzündungsparameter und Hinweise auf Protheseninfektion

In der präoperativen Diagnostik der Entzündungsparameter konnte bei 23 von 68 Patienten (33,8 %) eine kombinierte Erhöhung beziehungsweise Beschleunigung von CRP und BSG dokumentiert werden. Bei 39 von 68 Patienten

(57,4 %) zeigten sich in Hygiene, Histologie oder PDS bzw. diese Kriterien in Kombination Hinweise für eine Protheseninfektion. Bei 19 von 23 Patienten mit erhöhten bzw. beschleunigten Entzündungsparametern fanden sich Hinweise in der Hygiene und/oder Histologie und/oder PDS für eine Protheseninfektion. Damit ergeben sich hier eine Sensitivität von 82,6 % und ein positiver Prädiktivwert von 48,7 %. Bei 25 von 29 Patienten ohne erhöhte Entzündungsparameter konnten auch keine Hinweise für eine Protheseninfektion ermittelt werden. Daraus errechnen sich eine Spezifität von 55,6 % und ein negativer Prädiktivwert von 86,2 %. Es ergibt sich damit eine Prävalenz von 0,34.

	CRP \geq 1mg/dl und BSG \geq 30 mm/h	CRP < 1mg/dl und/oder BSG < 30 mm/h	Gesamtanzahl
Hinweis für Protheseninfekt	19	20	39 (57,4 %)
Kein Hinweis für Protheseninfekt	4	25	29 (42,6 %)
Gesamtanzahl	23 (33,8 %)	45 (66,2 %)	68 (100 %)

Tabelle 22: Verteilung der Entzündungsparameter unter Berücksichtigung von Hinweisen auf Protheseninfektion

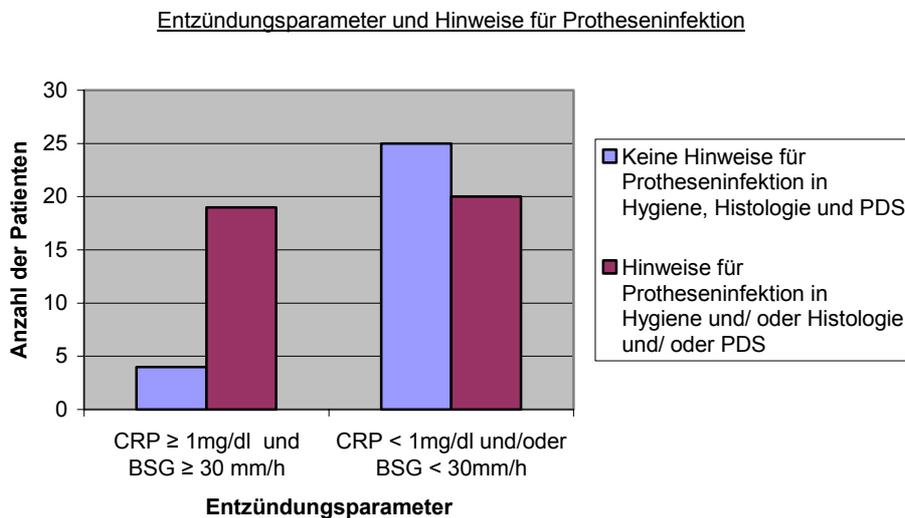


Abbildung 26: Entzündungsparameter und Hinweise auf Protheseninfektion

In der statistischen Auswertung zeigte sich eine signifikante Korrelation zwischen der visuellen und der digitalen Interpretation der PDS. Der Korrelationskoeffizient nach Spearman (r) betrug $r = 0,587$ und bei einem P-Wert $p < 0,01$.

Vergleich der qualitativen PDS-Beurteilung und der digitalen Bildanalyse

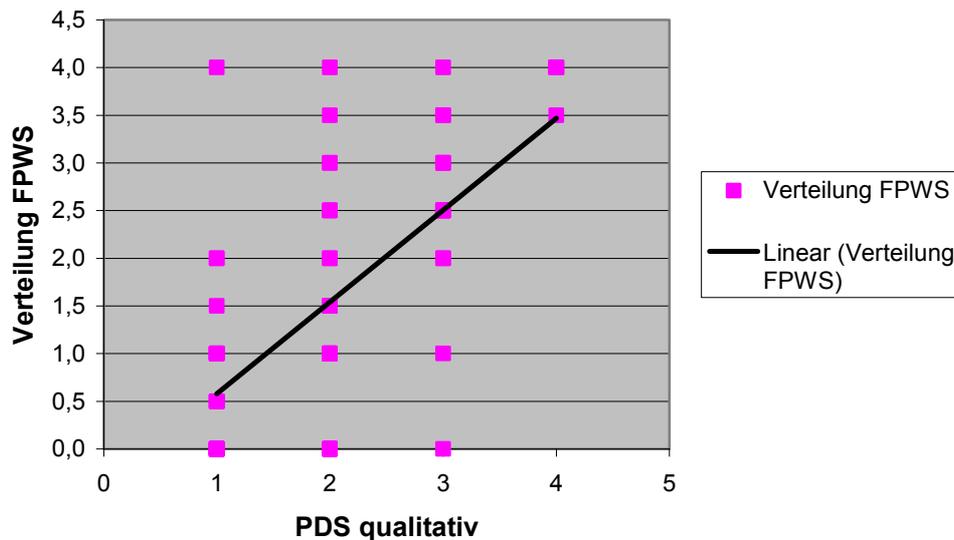


Abbildung 27: Vergleich PDS (qualitativ) und digitale Bildanalyse

4.5 Eigenschaften der primär implantierten Prothese

Bei den Patienten mit einer Hüftprothese ($n = 53$) wurde bei 40 Patienten (75,5 %) die Pfannenkomponente primär zementfrei implantiert und bei 13 (24,5 %) Patienten die Pfannenkomponente primär zementiert. Die femorale Komponente wurde bei 29 Patienten (54,7 %) primär zementfrei implantiert und bei 24 Patienten (45,3 %) primär zementiert. Hinsichtlich der Gleitpaarung der Hüftprothese wurde bei 22 (41,5 %) Patienten eine Metallgleitpaarung gewählt und bei 31 (58,5 %) Patienten eine Keramikgleitpaarung.

Hüftprothese	Pfannenkomponente	femorale Komponente
zementiert	13 (24,5 %)	24 (45,3 %)
zementfrei	40 (75,5 %)	29 (54,7 %)
Gesamt	53 (100 %)	53 (100 %)

Tabelle 35: primäre Verankerung der Komponenten bei Hüftprothesen

Eine primär zementfreie Implantation der femoralen Komponente erfolgte bei 14 von 30 Patienten (46,7 %) mit Knieprothese. Bei den restlichen 16 Patienten (53,3 %) wurde die femorale Komponente primär zementiert. Die tibiale Komponente der Patienten mit Knieprothese wurde bei 9 Patienten (30 %) primär zementfrei und bei 21 Patienten (70 %) primär zementiert verankert. Alle Patienten mit Knieprothese wurden primär mit einer Metallgleitpaarung versorgt.

	femorale Komponente	tibiale Komponente
Zementiert	16 (53,3 %)	21 (70 %)
Zementfrei	14 (46,7 %)	9 (30 %)
Gesamtanzahl	30 (100 %)	30 (100 %)

Tabelle 36: primäre Verankerung der Komponenten bei Knieprothesen

Bei den Patienten mit einer Hüftgelenkprothese wurde an der Pfannenkomponente bei n = 40 Patienten (75,5 %) als Material eine Titanlegierung, bei n = 2 Patienten (3,8 %) eine Edelstahllegierung und bei n = 11 Patienten (20, %) Polyethylen verwendet. An der Schaftkomponente wurde bei n = 34 Patienten (64,1 %) als Material eine Titanlegierung und bei n = 17 Patienten (32,1 %) eine Edelstahllegierung genutzt. Bei n = 2 Patienten (3,8 %) konnte das Material der Schaftkomponente nicht bestimmt werden.

Hüftprothese	Pfannenkomponente	femorale Komponente
Titan	40 (75,5 %)	34 (64,1 %)
Edelstahllegierung	2 (3,8 %)	17 (32,1 %)
Polyethylen	11 (20,7 %)	-
Keine Angaben	-	2 (3,8 %)
Gesamt	53 (100 %)	53 (100 %)

Tabelle 37: Materialeigenschaften der Komponenten (Hüfte)

Bei Patienten mit einer Kniegelenkprothese stellte sich die Verwendung der Materialien wie folgt dar: bei der Femurkomponente wurde bei n = 6 Patienten (20 %) eine Titanlegierung, bei n = 22 Patienten (73,3 %) Edelstahllegierung und bei n = 1 Patient (3,3 %) Polyethylen verwendet. Bei n = 1 Patient (3,3 %) konnte das Material der oberen Komponente nicht ermittelt werden. Hinsichtlich der Schaftkomponente zeigte sich die Materialverteilung folgendermaßen: bei n = 24 Patienten (80 %) eine Titanlegierung, bei n = 4 Patienten (13,3 %) Edelstahllegierung und bei n = 1 Patient (3,3 %) Polyethylen. Bei n = 1 Patient konnte die Schaftkomponente nicht bestimmt werden.

Kniegelenkprothese	femorale Komponente	tibiale Komponente
Titan	6 (20,0 %)	24 (80,0 %)
Edelstahllegierung	22 (73,3 %)	4 (13,3 %)
Polyethylen	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)
Keine Angaben	1 (3,3 %)	1 (3,3 %)
Gesamt	30 (100 %)	30 (100 %)

Tabelle 38: Materialeigenschaften der Komponenten (Knieprothese)

4.6 Standzeiten bei intraoperativem Keimnachweis

Bei intraoperativ bestätigtem Keimnachweis konnten folgende Standzeiten der Prothesen ermittelt werden:

In unserer Studie wurde bei 22 Patienten mit Hüftgelenksprothese intraoperativ ein Keim nachgewiesen. Die durchschnittliche Prothesenstandzeit betrug 9,2 Jahre (minimale Standzeit 3 Monate, maximale Standzeit 25,3 Jahre). Im Vergleich dazu ergab sich bei Patienten ohne Keimnachweis eine Prothesenstandzeit von 11,1 Jahren (minimale Standzeit 1,5 Monate, maximale Standzeit 26,6 Jahre).

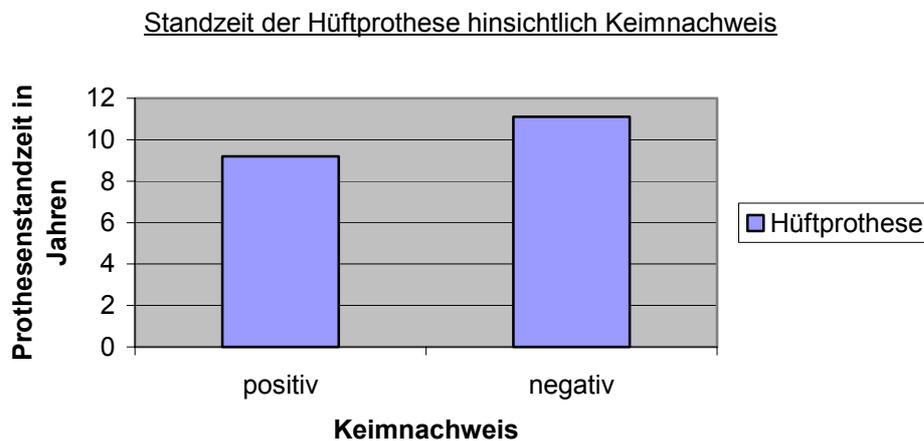


Abbildung 40: Prothesenstandzeit der Hüfte hinsichtlich Keimnachweis

Bei 8 Patienten mit Kniegelenksprothese konnte intraoperativ ein Keim nachgewiesen werden. Die durchschnittliche Prothesenstandzeit betrug dann 4,5 Jahre (minimale Standzeit 2,5 Monate, maximale Standzeit 20,8 Jahre). Im Vergleich dazu ergab sich bei Patienten ohne Keimnachweis eine Prothesenstandzeit von 5,9 Jahren (minimale Standzeit 1,5 Monate, maximale Standzeit 14,5 Jahre).

Standzeit der Knieprothese hinsichtlich Keimnachweis

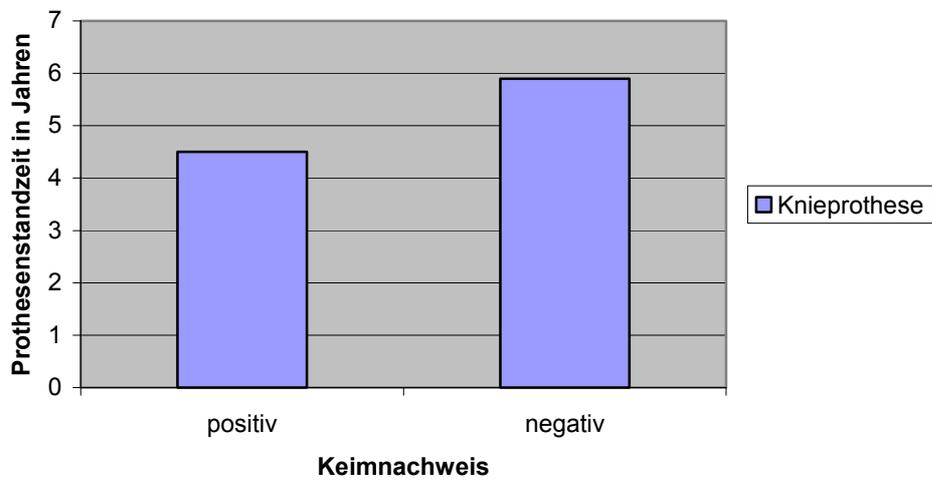


Abbildung 41: Prothesenstandzeit des Knies hinsichtlich Keimnachweis

5 Diskussion

5.1 Eignung der PDS zum Nachweis einer Protheseninfektion

Diese Studie zeigte erstmalig, dass die PDS zum Nachweis einer Protheseninfektion nicht geeignet ist bzw. keinen praxisrelevanten Beitrag zur Differentialdiagnose leisten kann. Aus unseren Daten konnte jeweils nur ein positiver Prädiktwert von 39 % hinsichtlich der PDS bezüglich eines positiven Hygienachweises bzw. histopathologischen Nachweises einer Protheseninfektion ermittelt werden. In den Ergebnissen konnte keine Korrelation hinsichtlich der qualitativen PDS-Daten und Hygiene bzw. Konsensus-Klassifikation nachgewiesen werden. Im Vergleich zur präoperativen Bestimmung des CRP konnte durch die PDS kein höherer Aussagewert gewonnen werden. Es lässt sich daher vermuten, dass die periprothetische Infektion nicht mit einer so ausgeprägten Hyperämie einhergeht, wie von Newman et al. [72] in einer Studie dargestellt wurde.

Er untersuchte mit der PDS 23 Patienten mit überwiegend begrenzt aufgetretenen Beschwerden des muskuloskelettalen Systems. Dabei konnte in 22 von 23 Fällen eine Hyperämie des umgebenden Weichteilgewebes nachgewiesen werden. Daraus ziehen Newmann et al. [72] den Schluss, dass es sich dabei um einen Zusammenhang zwischen Hyperperfusion und entzündlich veränderten muskuloskelettalen Erkrankungen handelt. In weiteren Studien [14,14,74] deutete sich eine überzeugende Nutzung der PDS bei entzündlichen muskuloskelettalen Erkrankungen an.

In einer Studie von Strouse et al. [97] konnte nicht gezeigt werden, dass es bei septischer Arthritis zu einer eindeutigen Zunahme von PDS-Signalen kommt. Die Gruppe [97] untersuchte 29 Kinder mit einem Erguss im Hüftgelenk. Die Studie wurde unter folgendem Gesichtspunkt durchgeführt: ob durch den Einsatz der PDS eine verbesserte Einschätzung hinsichtlich der Differenzierung von infektiöser versus nichtinfektiöser Genese möglich ist und somit die PDS als eine für Kinder nicht traumatisierende Untersuchung in Frage kommt. In die-

ser Studie konnte nur bei 3 von 9 Kindern mit septischer Arthritis eine Zunahme bzw. eine mögliche Zunahme der betroffenen Hüfte festgestellt werden.

In einer weiteren Studie von Strouse et al. [98] wurde vermutet, dass ein verstärktes PDS-Signal im Rahmen einer fortschreitenden oder besonders aggressiven Infektion vermehrt vorzufinden ist. In dieser Studie am Kaninchenmodell wurden die kritischen Ergebnisse bezüglich der Wertigkeit der PDS im Rahmen einer Infektion bestätigt [98]. Hier zeigte sich nur bei etwa der Hälfte (23 von 45) der Untersuchungen am Kaninchenknie nach Inokulation von *Staphylokokkus aureus* am Tag 1 bis 6 ein ansteigendes PDS-Signal.

Auch in unserer Studie konnte kein direkter Zusammenhang zwischen infektiöser Ursache der Gelenkbeschwerden und PDS gezeigt werden. Nur bei 9 von 30 Patienten mit positivem Hygienenachweis wurde in der PDS eine verstärkte Signalaktivität ermittelt. In unseren Studienergebnissen überwiegen chronische Infektionen. In unserem Studienkollektiv befanden sich nur 4 Patienten, bei denen eine Revisionsoperation innerhalb der ersten 3 Monate nach Implantation vorgenommen wurde. Dabei zeigte sich bei 2 Patienten eine Frühinfektion mit einem intraoperativen Keimnachweis und histopathologischen Hinweisen für eine Infektion. Die PDS zeigte bei einem Patienten eine erhöhte Signalaktivität. Bei 16 Patienten unserer Studie wurde eine Revisionsoperation 3 Monate bis 2 Jahre nach Primärimplantation durchgeführt. Dabei wurde bei 8 Patienten mikrobiologisch ein Keim nachgewiesen.

In der histopathologischen Untersuchung zeigten davon 6 Patienten Hinweise für eine infektiöse Ursache (Morawietz 2 oder 3). Ein erhöhtes PDS-Signal wurde nur bei 3 von diesen 8 Patienten mit Keimnachweis ermittelt. Bei 4 von diesen 8 Patienten wurde zusätzlich zum positiven Hygienenachweis auch Hinweise in den Entzündungsparametern und in der histopathologischen Untersuchung gefunden. Jedoch nur bei 1 von diesen 4 Patienten zeigte sich auch ein erhöhtes PDS-Signal. Eine Revisionsoperation mindestens 2 Jahre nach Primärimplantation wurde bei 62 Patienten durchgeführt. Bei fast einem Drittel konnte intraoperativ ein Erreger nachgewiesen werden (20 von 62 Patienten). Bei 7 von diesen 20 Patienten ergaben sich auch histopathologische Hinweise für eine Infektion. In keinem dieser Fälle zeigte sich aber wiederum eine erhöh-

te Signalaktivität in der PDS. Ein erhöhtes PDS-Signal konnte bei 5 von diesen 20 Patienten nachgewiesen werden, jedoch ohne histopathologische Hinweise für eine Infektion.

Als mögliche Ursachen und Einflussfaktoren für die PDS-Signalaktivität hierfür sehen Strouse et al. [97]: das Vorhandensein diverser Bakterienspezies und deren Virulenz, Zeitpunkt und Ort der Bakterieninokulation sowie die körpereigene Immunantwort im Rahmen der Infektion. Daher sollte in weiteren Studien mit einem größeren Patientenkollektiv die PDS differenziert hinsichtlich des Zeitpunkts der Infektion durchgeführt werden. Hier kann ein Ansatzpunkt für weitere Untersuchungen hinsichtlich der Wertigkeit der PDS bei prothetischer Frühinfektion versus hämatogener Spätinfektion liegen.

Walther et al. [106,107] untersuchten in 2 Studien die Korrelation der PDS und Vaskularisierung von synovialen Gewebe von Knie- und Hüftgelenk bei Patienten mit rheumatoider Arthritis und Osteoarthritis. Bei 24 Patienten mit einer Osteoarthritis oder rheumatoiden Arthritis im Hüftgelenk sowie bei 23 Patienten mit einer Osteoarthritis oder rheumatoiden Arthritis im Kniegelenk wurden präoperativ eine PDS durchgeführt und mit histopathologischen Untersuchungen zur Vaskularisierung des Gewebes durchgeführt. Dabei konnte eine signifikante Korrelation der qualitativen PDS-Ergebnisse und dem histologisch beurteilten Grad der Vaskularisierung von synovialen Gewebe nachgewiesen werden und somit als reliable diagnostische Methode eingestuft werden. Unsere Studie konnte keine statistische Signifikanz zwischen den Ergebnissen der PDS und den histologischen Untersuchungsergebnissen nachweisen. Nur 9 von 22 Patienten mit Zeichen einer Infektion bzw. Hinweisen für eine Infektion in der histologischen Untersuchung nach der Konsensus-Klassifikation zeigten auch ein verstärktes Signal in der PDS. Es ergab sich lediglich eine Sensitivität von 40,9 % und eine Spezifität von 76,6 % sowie ein positiver Prädiktivwert von 39,1 und negativer Prädiktivwert von 78,0 %.

In einer Studie von Lim et al. [58] wurde die diagnostische Wertigkeit der PDS und der kontrastmittel-verstärkten PDS bei 30 Kaninchen mit Arthritis untersucht. Es erfolgte eine Einteilung in eine Kontrollgruppe und eine Gruppe mit

Inokulation von *Staphylokokkus aureus* sowie eine Gruppe mit chemisch-induzierter Synovitis (Talcum Injektion). Nach Inokulation mit *Staphylokokkus aureus* zeigte sich in allen infizierten Knien ein ansteigendes Signal in der PDS. Nur ein gering ansteigendes Signal zeigte sich in der Gruppe mit chemisch-induzierter Synovitis. Kein ansteigendes PDS-Signal wurde in der Kontrollgruppe nachgewiesen. In der Gruppe mit *Staphylokokkus aureus*-induzierter Arthritis zeigte sich die kontrastmittel-verstärkte PDS als sensitivste Methode. Lim et al. [58] sehen die kontrastmittel-verstärkte PDS als eine mögliche Methode in der Differenzierung von Grenzfällen, in denen die PDS keine eindeutigen Hinweise ergibt.

Cardinal [17] weist jedoch deutlich auf die Gefahr der Fehlinterpretation von PDS-Signalen und durch Artefakte hin. Die hohe Sensitivität der PDS bezüglich Bewegung im Gewebe, insbesondere bei einer niedrig gewählten Pulsrepetitionfrequenz, ist eine große Herausforderung bei der Interpretation von „wahrem“ PDS-Signal oder Bewegungsartefakt.

5.2 Konsensus-Klassifikation nach Morawietz

Das differenzialdiagnostische Spektrum der Synovialpathologie umfasst eine Vielzahl entzündlicher und nichtentzündlicher, metabolischer und tumorähnlicher Erkrankungen. Eine enge Zusammenarbeit auf dem Weg zur richtigen Diagnose zwischen einsendenden Orthopäden und Pathologen ist unverzichtbar [12].

Morawietz et al. [66] versuchten dies 2006 durch die Veröffentlichung einer Konsensus-Klassifikation der periprothetischen Membran bei gelockerter Hüft- und Knieendoprothese zu unterstreichen. In unserer Studie ergab die histologische Beurteilung nach der Konsensus-Klassifikation eine nahezu identische Verteilung, wie sie von Morawietz et al. [66] beschrieben wurde. In beiden Studien zeigte sich, dass circa die Hälfte der Patientenproben eine periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ (Morawietz-Typ I) zugeordnet werden konnte. Bei ca. 20 % der Patientenfälle wurde eine periprothetische Membran vom infektiösen Typ (Morawietz-Typ II) und bei 5 % der Patientenfälle eine pe-

riprothetische Membran vom Mischtyp (Morawietz-Typ III) festgestellt. Eine Differenz zeigte sich hinsichtlich der prozentualen Verteilung der periprothetischen Membran beim Indifferenztyp (Morawietz-Typ IV). Morawietz et al. [66] konnten bei 18 % der Patientenfälle einen Indifferenztyp nachweisen, während in unserer Studie ein Nachweis von 25 % vom Indifferenztyp gelang. Einschränkend muss jedoch bedacht werden, dass bei Morawietz et al. [66] in 6 % der Fälle aufgrund zu geringer Probenmenge oder einer falschen Entnahmelokalisation keine verlässliche Diagnose gestellt wurde.

Auch bezüglich der Prothesenstandzeiten bei den verschiedenen Morawietz-Typen ergab sich eine hohe Übereinstimmung. In der vorliegenden Studie wurde bei Morawietz-Typ I eine Standzeit von 12 Jahren nachgewiesen. Für Morawietz-Typ II zeigte sich eine Prothesenstandzeit von 2,4 Jahren. Die Standzeiten für Morawietz-Typ III wurden mit 7,7 Jahren und für Morawietz-Typ IV mit 6,4 Jahren ermittelt.

Ein positiver mikrobiologischer Befund konnte zu 36 % bei dem untersuchten Patientenkollektiv nachgewiesen werden. Ähnlich Werte zeigten sich hierfür auch bei Morawietz et al. [66].

Allerdings korrelierte der mikrobiologische Befund mit der Konsensus-Klassifikation in unserer Studie weniger deutlich, als sie Morawietz et al. [66] nachweisen konnten. Im Gegensatz zu 155 von 174 Fällen (89 %) korrelierten die histologischen Ergebnisse mit den mikrobiologischen Befunden in unseren Ergebnissen nur in 63 von 83 Fällen (76 %).

Als Gründe für die Diskrepanz zwischen mikrobiologischen und histologischen Befunden werden in der Literatur zahlreiche Ursachen diskutiert. Wie auch in unseren Daten kommt es häufiger zu falsch-negativen histologischen Befunden, als zu falsch-positiven histologischen Befunden. Als Erklärung für falsch-positiv histologische Befunde werden verschiedene Ursachen gesehen, die zu einer periprothetischen Aktivitätszunahme führen wie zum Beispiel bei Prothesenabrieb. Oft spielen eine unspezifische Synovialitis sowie Grunderkrankungen zum Beispiel aus dem rheumatoiden oder metabolischen Formenkreis eine ursächliche Rolle für eine aseptische periprothetische Entzündungsreaktion. Auch eine zu späte Biopsieentnahme kann zu falsch-positiven histologischen

Ergebnissen führen. Ursache dafür scheint die perivaskuläre Migration von Granulozyten durch das operative Trauma zu sein. Falsch-negative histologische Befunde treten häufiger auf. Eine wichtige Überlegung dabei ist, dass gerade niedrig-virulente Erreger nur eine geringe periprothetische Entzündungsreaktion hervorrufen. Jedoch sind diese Erreger häufig für eine chronische Infektion verantwortlich. In unserer Studie waren bei über der Hälfte (16 von 30 Patienten mit positivem Erregernachweis) niedrig-virulente Keime (koagulase-negative Staphylokokken und *Propionibacterium acnes*) ursächlich für eine Protheseninfektion. Nur bei 7 von 16 Patienten waren in der histologischen Beurteilung nach der Konsensus-Klassifikation von Morawietz et al. [67] auch Hinweise für eine Infektion zu finden. Die Wahrscheinlichkeit für falsch-negative Histologiebefunde scheint dadurch erhöht zu sein. Eine präoperativ begonnene antibiotische Behandlung bei Verdacht auf eine Protheseninfektion kann als Ursache in Betracht gezogen werden. Pathophysiologisch kommt es zu einer Verminderung der Entzündung mit einer Reduzierung der lokalen Hyperperfusion und somit zu einer geringeren Anflutung und Diapedese von Leukozyten im Entzündungsgebiet. Als weitere Fehlerquellen bei falsch-negativen histologischen Befunden können eine fokale Ansammlung von Entzündungszellen und gegebenenfalls zu wenig entnommenes oder eingebettetes Material vorkommen [13].

5.3 Keimnachweis

In unserer Studie konnte bei 36,1 % der Patienten ein Keim nachgewiesen werden. Die von uns mikrobiologisch untersuchten Gewebeproben zeigten ein deutliches Überwiegen von *Staphylokokkus epidermidis* (21,2 %) und weiteren koagulase-negativen Staphylokokken (18,2 %, gesamt 39,4 %).

Sie stellen in unserer Studie die größte Gruppe der verursachenden Keime einer Protheseninfektion dar. An zweiter Stelle folgten *Staphylokokkus aureus* (15,2 %) sowie an dritter Stelle *Propionibacterium acnes* (12,1 %).

Diese Ergebnisse ähneln Studien von Trampuz und Zimmerli [103], Marculescu et al. [62] sowie Phillips et al. [78], der in einer prospektiven Untersuchung über

15 Jahre bei 10735 Patienten mit primären Knie- bzw. Hüftprothesenersatz in 36 % der Protheseninfektionen koagulase-negative Staphylokokken und in 25 % Staphylokokkus aureus nachweisen konnte.

Mikroorganismen	Trampuz und Zimmerli	Eigene Daten
Koagulase-negative Staphylokokken	30-43 %	45,5 %
Staphylokokkus aureus	12-23 %	15,2 %
Streptokokken	9-10 %	6,1 %
Enterokokken	3-7 %	6,1 %
Gram-negative Bakterien	3-6 %	6 %
Anaerobier (z.B. Propionibakterien)	2-4 %	12,1 %
Mischinfektionen	10-12 %	10 %
Unbekannt/ Sonstige	10-11 %	3 %

Tabelle 39: Häufigkeit der bei Protheseninfektion vorkommenden Mikroorganismen bei Trampuz und Zimmerli [103] im Vergleich zu den eigenen Daten

Im Gegensatz dazu unterscheiden sich unsere Studienergebnisse jedoch im Nachweis von Anaerobiern. Implantatinfektionen mit Anaerobiern treten gehäuft im Rahmen von Spätinfektionen auf (> 12 Monate nach Implantation) auf und werden mit einer hämatogenen Besiedelung assoziiert.

Neben Bakterien der Hautflora treten insbesondere Erreger aus dem Oropharynx sowie urogenitale oder gastrointestinale Infektionserreger auf. Bei Phillips et al. [78] wurden nur bei 1 % aller Fälle Propionibakterien im Rahmen einer Infektion nach ≥ 24 Monaten nachgewiesen. Bei unseren Ergebnissen kam Propionibacterium acnes in 12,1 % aller Fälle (n = 4) vor. Dabei kam Propionibacterium acnes in einem Fall in einer verzögerten Infektion (Infekt nach 3 Monaten bis 24 Monaten) vor und in 3 Fällen als Spätinfektion (> 24 Monate).

Zappe et al. [110] vermutet, dass viel häufiger Propionibakterien ursächlich für eine Protheseninfektion sind als bisher angenommen. Als Gründe dafür nennt er die erschwerte Isolationsmöglichkeit dieser Anaerobier in den Standardkulturtechniken. Weiter sieht er die mögliche Fehlinterpretation von Propionibakterien als Kontamination durch die Besiedelung auf der Hautflora. Außerdem sind im Gegensatz zu Staphylokokkus aureus bisher nur wenige Erkenntnisse über

die klinische Präsentation von Propionibakterien im Hinblick von Protheseninfektionen bekannt.

Selten kommt es, wie in unseren Ergebnissen, zum Nachweis einer Pilzinfektion nach Prothesenimplantation. In unserem Fall handelte es sich um eine Candida-parapsilosis-Infektion im Rahmen eines Spätinfektes bei unauffälligen Entzündungsparametern. Pilzinfektionen zeigen nur in bedingtem Maße klinische Zeichen und Symptome und bleiben häufig einige Zeit undiagnostiziert [20,36,53,56,57,60]. In einer Übersichtsarbeit durch Azzam et al. [4] zeigte sich, dass bisher in der englischsprachigen Literatur nur von 46 Patienten mit Pilzinfektionen berichtet wurde, meist im Rahmen einer Immunsuppression (rheumatoide Arthritis, Diabetes mellitus, Kortikosteroidtherapie, renale, kardiale bzw. hepatische Grunderkrankungen etc.). Die überwiegende Anzahl der bisher nachgewiesenen Pilzinfektionen wurde durch Candidaspezies verursacht. Dabei konnte in 21 von 46 Fällen eine Candida albicans Infektion sowie in 11 von 46 Fällen eine Candida parapsilosis Infektion belegt werden. In weiteren Fällen kam es zum Nachweis von Candida glabrata, Candida tropicalis sowie Aspergilluspezies.

Kuhn et al. [48] wiesen in einer 2001 erschienen Studie auf die Biofilmbildung bei Pilzinfektion hin, insbesondere bei Candidaspezies. Diese Studie zeigte bei Candida albicans eine quantitativ größere und qualitativ komplexere Biofilmbildung als bei anderen Spezies, speziell bei Candida parapsilosis. Hier scheint eine Ursache für das vorherrschende Auftreten von Candida albicans zu liegen. Aufgrund der geringen Fallzahlen konnte man sich bisher nicht auf eine genaue Vorgehensweise zur Diagnostik und Therapie festlegen. Es scheint aber, dass ein zweizeitiges Therapieregime die besten Erfolgsaussichten bringt.

5.4 Entzündungsparameter und Hinweise für Protheseninfektion

Am Beginn der präoperativen Diagnostik einer vermutlich septischen Prothesenlockerung sollte eine möglichst sensitive Untersuchung mit einem hohen negativen Prädiktivwert stehen. Zusätzlich sollte diese Untersuchung kostengünstig sein. Daher ist die präoperative Bestimmung der Entzündungsparameter von entscheidender Bedeutung.

Spangehl et al. [95] untersuchten in ihrer Studie u.a. die präoperative Wertigkeit der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des CRP bei einer periprothetischen Infektion. Als Cut-off-Wert wurde in ihrer Studie ein Anstieg des CRP > 10 mg/L sowie eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit von > 30 mm/h verwendet. Nach Ausschluss anderer entzündlicher Ursachen ergaben sich eine Sensitivität, Spezifität, positiver Vorhersagewert und negativer Vorhersagewert für die Blutsenkungsgeschwindigkeit von 82 %, 85 %, 58 % und 95 % sowie für das CRP 96 %, 94 %, 74 % und 99 %. Bei allen Patienten mit einer periprothetischen Infektion zeigten sich eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit oder ein Anstieg des CRP, aber nicht immer beide Entzündungsparameter gleichzeitig.

Austin et al. [3] konnten in ihrer Studie zeigen, dass die Blutsenkungsgeschwindigkeit und das CRP, insbesondere in Kombination, eine sehr gute Screeningmethode zum Ausschluss einer periprothetischen Infektion darstellen. Auch hier wurden als Cut-off-Wert ein Anstieg des CRP > 10 mg/L sowie eine Beschleunigung der Blutsenkungsgeschwindigkeit von > 30 mm/h gewertet. Es wurden 296 Patienten mit Beschwerden nach endoprothetischer Versorgung am Kniegelenk untersucht. Als Kriterien für eine Protheseninfektion wurden festgelegt: prä- oder intraoperativer Nachweis einer positiven Kultur, Erhöhung der Leukozyten $> 1760/\mu\text{L}$ und gleichzeitig > 73 % polymorphkerniger Zellen bei fehlendem Nachweis einer positiven Kultur beziehungsweise das Vorhandensein einer Fistel oder eines Abszesses. 116 Patienten (39 %) erfüllten die Kriterien für eine Protheseninfektion und 180 Patienten (61 %) wurden als nichtinfektiös klassifiziert. Es ergab sich bei Hinweisen für eine Protheseninfektion und präoperativer Bestimmung von BSG und CRP in Kombination eine Sensitivität, Spe-

zifität, positiver Vorhersagewert und negativer Vorhersagewert von 96 %, 56 %, 58 % und 95 %. Bei 5 Patienten (4 %) mit Zeichen einer Infektion zeigten sich normale Werte der Blutsenkungsgeschwindigkeit und des CRP.

Eine Leukozytose war nur bei 4 Patienten mit einem positiven Keimnachweis in unserer Studie nachzuweisen. Somit ergeben sich in der vorliegenden Studie gleiche Ergebnisse wie schon in vorhergehenden Studien gezeigt wurde. Die Zahl der Leukozyten im Differentialblutbild ist wegen ihrer niedrigen Sensitivität nur von geringer diagnostischer Bedeutung [68]. Im Rahmen von chronischen Verläufen bei Protheseninfektionen sind überwiegend normwertige Leukozytenwerte zu finden. Erhöhte Leukozytenwerte treten meist bei akuten Protheseninfektionen auf, deren Diagnosestellung in aller Regel keine Schwierigkeit darstellt.

In unserer Studie wurden als Kriterien für eine Protheseninfektion gewählt: prä- oder intraoperativer Nachweis einer entweder positiven Kultur, histologischer Nachweis einer Infektion nach Morawietz beziehungsweise eine erhöhte oder stark erhöhte Signalaktivität in der PDS oder diese Kriterien in Kombination miteinander. Hier zeigte sich in unserer Studie bei Hinweisen für eine Protheseninfektion eine Sensitivität von 66 % und Spezifität von 56 % bei einer CRP-Erhöhung und/ oder BSG-Beschleunigung. Wie auch bei Austin et al. [3] konnten wir zeigen, dass eine Kombination von CRP-Erhöhung und BSG-Beschleunigung eine Erhöhung der Sensitivität bewirkt. In unserer Studie wurde ein Anstieg der Sensitivität von 66 % auf 82,6 % ermittelt. Die Spezifität dagegen blieb konstant bei 56 %.

Als Ursachen für eine verminderte Sensitivität lassen sich andere Infektionen (Pneumonie, Harnwegsinfektion etc.), maligne Tumore oder auch eine im Alter häufig vorkommende Hypercholesterinämie vermuten, die perioperativ oder auch primär eine Erhöhung der Entzündungsparameter bewirken können. Mögliche Gründe einer verminderten Spezifität können sich aufgrund von Artefakten in der PDS, Kontaminationen beziehungsweise durch fehlerhaften Entnahmeort der histologischen Gewebeprobe und daraus resultierender falscher Bewertung durch den Pathologen ergeben.

6 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Ziel dieser Studie war die Beurteilung der diagnostischen Wertigkeit der PDS bei endoprothetischen Wechseloperationen von Hüft- und Kniegelenk. Dabei stand im Vordergrund die vergleichende Betrachtung der Darstellung der periprothetischen Synovialitis mittels PDS, der histologischen Beurteilung entsprechend der Konsensus-Klassifikation nach Morawietz und der Hygiene. Ein weiterer Aspekt war die Prüfung der Reliabilität der neu etablierten Konsensus-Klassifikation nach Morawietz.

Es wurden dazu 83 Patienten, 33 Männer und 50 Frauen, mit einem Durchschnittsalter von 70 Jahren (43 – 88 Jahre) jeweils vor endoprothetischer Revision mittels PDS untersucht sowie eine präoperative Labordiagnostik und intraoperative Probenentnahme zur Bestimmung der Hygiene und histologischen Beurteilung nach Morawietz durchgeführt. Es folgte ein Vergleich der PDS mit den Ergebnissen aus der Histologie und den intraoperativ gewonnenen Hygienebefunden.

In dieser Studie zeigte sich keine signifikante Korrelation zwischen der PDS und den histologischen Ergebnissen. Auch konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen der PDS und Infektionen mit septischer Genese (intraoperativer Keimnachweis, erhöhte Entzündungsparameter) ermittelt werden. Somit erweist sich in dieser Studie, dass die PDS keinen geeigneten Beitrag im Verfahren zur präoperativen Diagnostik von endoprothetischen Revisionen liefert. Am höchsten fiel der positive Prädiktivwert in unserer Studie beim Vergleich von histologischen Ergebnissen und mikrobiologischen Ergebnissen aus. Eine Untersuchung zum Einsatz von kontrastmittel-verstärkter PDS in der Beurteilung von endoprothetischen Revisionen wäre sinnvoll.

Nahezu identische Ergebnisse brachte der Vergleich unserer histopathologischen Daten der Konsensus-Klassifikation mit den von Morawietz et al. [66] publizierten Daten. Diese Ergebnisse sprechen für eine gute Festlegung der Kriterien von Morawietz et al. und damit einer reliablen Methode zur histopathologischen Auswertung der Synovialmembran.

Um weitere wichtige Fragestellungen bezüglich Diagnostik und Therapie der endoprothetischen Revisionen klären zu können, müssen dringend einheitliche Definitionen und diagnostische Goldstandards verbindlich vereinbart werden.

Literaturverzeichnis

- [1] Adler RS, Rubin JM, Fowlkes JB, et al. Ultrasonic estimation of tissue perfusion: a stochastic approach.
Ultrasound Med Biol 1995; 21 493-500
- [2] Ainscow DA, Denham RA. The risk of haematogenous infection in total joint replacements.
J Bone Joint Surg Br 1984; 66 580-2
- [3] Austin MS, Ghanem E, Joshi A, et al. A simple, cost-effective screening protocol to rule out periprosthetic infection.
J Arthroplasty 2008; 23 65-8
- [4] Azzam K, Parvizi J, Jungkind D, et al. Microbiological, clinical, and surgical features of fungal prosthetic joint infections: a multi-institutional experience.
J Bone Joint Surg Am 2009; 91 Suppl 6 142-9
- [5] Barrack RL, Sawhney J, Hsu J, Cofield RH. Cost analysis of revision total hip arthroplasty. A 5-year followup study.
Clin Orthop Relat Res 1999; 175-8
- [6] Bauer A, Bogdahn U, Haase A, Schlieff R. [3-dimensional echo-enhanced transcranial Doppler ultrasound diagnosis].
Radiologe 1998; 38 394-8

- [7] Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection.
J Bone Joint Surg Am 2006; 88 869-82
- [8] Baumann B. Mechanismen der Abriebpartikel-induzierten periprosthetischen Osteolyse. 2007
- [9] Belcik JT, Bierig SM, Chadwell K, Roberts B. Clinical application of harmonic power Doppler imaging in the assessment of myocardial perfusion by contrast echocardiography.
J Am Soc Echocardiogr 2005; 18 1083-92
- [10] Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study.
Clin Infect Dis 1998; 27 1247-54
- [11] Berbari EF, Marculescu C, Sia I, et al. Culture-negative prosthetic joint infection.
Clin Infect Dis 2007; 45 1113-9
- [12] Berger I, Morawietz L, Jakobs M, Krenn V. [Value of histological work-up for synovial diseases].
Orthopade 2009; 38 484-90
- [13] Bos I, Zagorski M, Boos C, Kruger S. [Histopathologic diagnosis of infectious loosening of joint prostheses].
Pathologe 2008; 29 280-6

- [14] Breidahl WH, Newman JS, Taljanovic MS, Adler RS. Power Doppler sonography in the assessment of musculoskeletal fluid collections. *AJR Am J Roentgenol* 1996; 166 1443-6
- [15] Breidahl WH, Stafford Johnson DB, Newman JS, Adler RS. Power Doppler sonography in tenosynovitis: significance of the peritendinous hypoechoic rim. *J Ultrasound Med* 1998; 17 103-7
- [16] Bude RO, Rubin JM. Power Doppler sonography. *Radiology* 1996; 200 21-3
- [17] Cardinal E, Lafortune M, Burns P. Power Doppler US in synovitis: reality or artifact? *Radiology* 1996; 200 868-9
- [18] Chacko TK, Zhuang H, Stevenson K, et al. The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip prostheses. *Nucl Med Commun* 2002; 23 851-5
- [19] Costerton JW, Geesey GG, Cheng KJ. How bacteria stick. *Sci Am* 1978; 238 86-95
- [20] Darouiche RO, Hamill RJ, Musher DM, et al. Periprosthetic candidal infections following arthroplasty. *Rev Infect Dis* 1989; 11 89-96

- [21] Donlan RM. Biofilms: microbial life on surfaces.
Emerg Infect Dis 2002; 8 881-90
- [22] Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms.
Clin Microbiol Rev 2002; 15 167-93
- [23] Eriksson R, Persson HW, Dymling SO, Lindstrom K. Evaluation of Doppler ultrasound for blood perfusion measurements.
Ultrasound Med Biol 1991; 17 445-52
- [24] Ethgen O, Bruyere O, Richy F, et al. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature.
J Bone Joint Surg Am 2004; 86-A 963-74
- [25] Faehndrich TP. Power-Doppler-Sonographische Darstellung der Synovialitis, Validierung der Methode anhand histologischer Methode. 2003
- [26] Farina R, Pennisi F, La RM, et al. Functional study of the transplanted kidney with power Doppler US and time/intensity curves.
Radiol Med (Torino) 2007; 112 64-73
- [27] Frömke J. Dopplersonographie. Grundlagen und Anwendung. 2005
- [28] Garvin KL, Hanssen AD. Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future.
J Bone Joint Surg Am 1995; 77 1576-88

- [29] Gollwitzer H, Diehl P, Gerdesmeyer L, Mittelmeier W. [Diagnostic strategies in cases of suspected periprosthetic infection of the knee. A review of the literature and current recommendations].
Orthopade 2006; 35 904, 906
- [30] Haaker R, Senge A, Kramer J, Rubenthaler F. [Osteomyelitis after endoprostheses].
Orthopade 2004; 33 431-8
- [31] Harris WH, Sledge CB. Total hip and total knee replacement (2).
N Engl J Med 1990; 323 801-7
- [32] Hartung J, Kalache KD, Chaoui R. [Three-dimensional power Doppler ultrasonography (3D-PDU) in fetal diagnosis].
Ultraschall Med 2004; 25 200-5
- [33] Herberts P, Malchau H. Long-term registration has improved the quality of hip replacement: a review of the Swedish THR Register comparing 160,000 cases.
Acta Orthop Scand 2000; 71 111-21
- [34] Hiebl E, Musso M. Christian Doppler: life and work, principle and applications; proceedings of the commemorative symposia in 2003. Pöllauberg: Living Edition 2007
- [35] Ince A, Rupp J, Frommelt L, et al. Is "aseptic" loosening of the prosthetic cup after total hip replacement due to nonculturable bacterial pathogens

in patients with low-grade infection?

Clin Infect Dis 2004; 39 1599-603

[36] Iskander MK, Khan MA. Candida albicans infection of a prosthetic knee replacement.

J Rheumatol 1988; 15 1594-5

[37] Jeffrey R.B.J.JR., Ralls PW. Color and Power Doppler Sonography. A Teaching file. Philadelphia/New York:

Lippincott-Raven 1998

[38] Johnson JA, Christie MJ, Sandler MP, et al. Detection of occult infection following total joint arthroplasty using sequential technetium-99m HDP bone scintigraphy and indium-111 WBC imaging.

J Nucl Med 1988; 29 1347-53

[39] Kainberger F, Czerny C, Trattnig S, et al. [MRI and ultrasound in rheumatology].

Radiologe 1996; 36 609-16

[40] Kaufmann MM, Behra A, Philipps B, Siebert CH. [Revision surgery for knee prostheses using the DRG system].

Orthopade 2006; 35 192-6

[41] Kern T, Gollwitzer H, Militz M, Buhren V. [Treatment of infected total knee arthroplasty. When does implant salvage make sense?].

Orthopade 2006; 35 929-6

- [42] Kipp F, Ziebuhr W, Becker K, et al. Detection of *Staphylococcus aureus* by 16S rRNA directed in situ hybridisation in a patient with a brain abscess caused by small colony variants.
J Neurol Neurosurg Psychiatry 2003; 74 1000-2
- [43] Klews P-M, Ewen K. Moderne Bildgebung, Referenz Reihe Radiologische Diagnostik. Physik und Technik der Ultraschalldiagnoseverfahren.
Thieme Verlag 1998
- [44] Kordelle J, Klett R, Stahl U, et al. [Infection diagnosis after knee-TEP-implantation].
Z Orthop Ihre Grenzgeb 2004; 142 337-43
- [45] Krenn V, Otto M, Morawietz L, et al. [Histopathologic diagnostics in endoprosthetics: periprosthetic neosynovialitis, hypersensitivity reaction, and arthrofibrosis].
Orthopade 2009; 38 520-30
- [46] Krimmer V, Merkert H, von EC, et al. Detection of *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* in clinical samples by 16S rRNA-directed in situ hybridization.
J Clin Microbiol 1999; 37 2667-73
- [47] Kritz FL. PET scanning moves into community hospitals.
J Nucl Med 1999; 40 11N-2N
- [48] Kuhn DM, Chandra J, Mukherjee PK, Ghannoum MA. Comparison of biofilms formed by *Candida albicans* and *Candida parapsilosis* on bio-

prosthetic surfaces.

Infect Immun 2002; 70 878-88

- [49] Kurtz S, Ong K, Lau E, et al. Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030.

J Bone Joint Surg Am 2007; 89 780-5

- [50] Kurtz SM, Lau E, Schmier J, et al. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States.

J Arthroplasty 2008; 23 984-91

- [51] Kurtz SM, Ong KL, Schmier J, et al. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty.

J Bone Joint Surg Am 2007; 89 Suppl 3 144-51

- [52] Laffer R, Ruef C. [Diagnosis and treatment of prosthetic joint infections].

Z Rheumatol 2006; 65 12, 14-2, 17

- [53] Lambertus M, Thordarson D, Goetz MB. Fungal prosthetic arthritis: presentation of two cases and review of the literature.

Rev Infect Dis 1988; 10 1038-43

- [54] Learmonth ID, Young C, Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement.

Lancet 2007; 370 1508-19

- [55] Lentino JR. Prosthetic joint infections: bane of orthopedists, challenge for infectious disease specialists.
Clin Infect Dis 2003; 36 1157-61
- [56] Lichtman EA. Candida infection of a prosthetic shoulder joint.
Skeletal Radiol 1983; 10 176-7
- [57] Lim EV, Stern PJ. Candida infection after implant arthroplasty. A case report.
J Bone Joint Surg Am 1986; 68 143-5
- [58] Lim GY, Im SA, Jung WS, et al. Evaluation of joint effusion in rabbits by color Doppler, power Doppler, and contrast-enhanced power Doppler ultrasonography.
J Clin Ultrasound 2005; 33 333-8
- [59] Love C, Pugliese PV, Afriyie MO, et al. 5. Utility of F-18 FDG Imaging for Diagnosing the Infected Joint Replacement.
Clin Positron Imaging 2000; 3 159
- [60] MacGregor RR, Schimmer BM, Steinberg ME. Results of combined amphotericin B-5-fluorcytosine therapy for prosthetic knee joint infected with Candida parapsilosis.
J Rheumatol 1979; 6 451-5
- [61] Mack D. Molecular mechanisms of Staphylococcus epidermidis biofilm formation.
J Hosp Infect 1999; 43 Suppl S113-S125

- [62] Marculescu CE, Berbari EF, Hanssen AD, et al. Outcome of prosthetic joint infections treated with debridement and retention of components. Clin Infect Dis 2006; 42 471-8
- [63] Martinoli C, Cittadini G, Gandolfo N, et al. Superior vena cava stents: Doppler US of the internal mammary veins to detect collateral flow--preliminary observations. Radiology 1997; 204 865-70
- [64] Maurer TB, Ochsner PE. [Infected knee arthroplasty. A treatment algorithm at the Kantonsspital Liestal, Switzerland]. Orthopade 2006; 35 917-8
- [65] Mirra JM, Amstutz HC, Matos M, Gold R. The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. Clin Orthop Relat Res 1976; 221-40
- [66] Morawietz L, Classen RA, Schroder JH, et al. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. J Clin Pathol 2006; 59 591-7
- [67] Morawietz L, Gehrke T, Schroder JH, Krenn V. [Histopathological diagnostics in endoprosthesis loosening]. Pathologe 2006; 27 439-45

- [68] Morrey BF, Westholm F, Schoifet S, et al. Long-term results of various treatment options for infected total knee arthroplasty.
Clin Orthop Relat Res 1989; 120-8
- [69] Mullis KB, Faloona FA. Specific synthesis of DNA in vitro via a polymerase-catalyzed chain reaction.
Methods Enzymol 1987; 155 335-50
- [70] Mulroy WF, Estok DM, Harris WH. Total hip arthroplasty with use of so-called second-generation cementing techniques. A fifteen-year-average follow-up study.
J Bone Joint Surg Am 1995; 77 1845-52
- [71] Mumme T, Reinartz P, Cremerius U, et al. [[F-18]-fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography (PET) as a diagnostic for hip endoprosthesis loosening].
Z Orthop Ihre Grenzgeb 2003; 141 540-6
- [72] Newman JS, Adler RS, Bude RO, Rubin JM. Detection of soft-tissue hyperemia: value of power Doppler sonography.
AJR Am J Roentgenol 1994; 163 385-9
- [73] Newman JS, Adler RS, Rubin JM. Power Doppler sonography: use in measuring alterations in muscle blood volume after exercise.
AJR Am J Roentgenol 1997; 168 1525-30
- [74] Newman JS, Laing TJ, McCarthy CJ, Adler RS. Power Doppler sonography of synovitis: assessment of therapeutic response--preliminary obser-

ventions.

Radiology 1996; 198 582-4

- [75] Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, Goldsmith SJ. Infected knee prosthesis: diagnosis with In-111 leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging.

Radiology 1991; 179 645-8

- [76] Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues.

J Clin Pathol 1999; 52 118-23

- [77] Pap G, Machner A, Rinnert T, et al. Development and characteristics of a synovial-like interface membrane around cemented tibial hemiarthroplasties in a novel rat model of aseptic prosthesis loosening.

Arthritis Rheum 2001; 44 956-63

- [78] Phillips JE, Crane TP, Noy M, et al. The incidence of deep prosthetic infections in a specialist orthopaedic hospital: a 15-year prospective survey.

J Bone Joint Surg Br 2006; 88 943-8

- [79] Proctor RA, von EC, Kahl BC, et al. Small colony variants: a pathogenic form of bacteria that facilitates persistent and recurrent infections.

Nat Rev Microbiol 2006; 4 295-305

- [80] Puolakka TJ, Pajamaki KJ, Halonen PJ, et al. The Finnish Arthroplasty Register: report of the hip register.
Acta Orthop Scand 2001; 72 433-41
- [81] Rader CP, Reichel H, Wirtz DC. Revisionsendoprothetik der Hüftpfanne.
Berlin, Heidelberg: Springer 2008
- [82] Rissanen P, Aro S, Slati P, et al. Health and quality of life before and after hip or knee arthroplasty.
J Arthroplasty 1995; 10 169-75
- [83] Roggenkamp A, Sing A, Hornef M, et al. Chronic prosthetic hip infection caused by a small-colony variant of *Escherichia coli*.
J Clin Microbiol 1998; 36 2530-4
- [84] Rohde H, Burandt EC, Siemssen N, et al. Polysaccharide intercellular adhesin or protein factors in biofilm accumulation of *Staphylococcus epidermidis* and *Staphylococcus aureus* isolated from prosthetic hip and knee joint infections.
Biomaterials 2007; 28 1711-20
- [85] Rubaltelli L, Fiocco U, Cozzi L, et al. Prospective sonographic and arthroscopic evaluation of proliferative knee joint synovitis.
J Ultrasound Med 1994; 13 855-62
- [86] Rubin JM, Adler RS. Power Doppler expands standard color capability.
Diagn Imaging (San Franc) 1993; 15 66-9

- [87] Rubin JM, Bude RO, Carson PL, et al. Power Doppler US: a potentially useful alternative to mean frequency-based color Doppler US. *Radiology* 1994; 190 853-6
- [88] Ruchholtz S, Tager G, Nast-Kolb D. [The infected hip prosthesis]. *Unfallchirurg* 2004; 107 307-17
- [89] Sakarya ME, Arslan H, Erkoç R, et al. The role of power Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute pyelonephritis. *Br J Urol* 1998; 81 360-3
- [90] Schneider U, Termath S, Thomsen M, et al. [Use of new biochemical markers in diagnosis of aseptic hip endoprosthesis loosening]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 1997; 135 297-300
- [91] Schuh A, Lill C, Honle W, Effenberger H. [Prevalence of allergic reactions to implant materials in total hip and knee arthroplasty]. *Zentralbl Chir* 2008; 133 292-6
- [92] Sendi P, Rohrbach M, Graber P, et al. Staphylococcus aureus small colony variants in prosthetic joint infection. *Clin Infect Dis* 2006; 43 961-7
- [93] Sohn C, Blohmer J-U. *Mammasonographie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag 2009
- [94] Soyer P, Brouland JP, Boudiaf M, et al. Color velocity imaging and power Doppler sonography of the gallbladder wall: a new look at sonographic

diagnosis of acute cholecystitis.

AJR Am J Roentgenol 1998; 171 183-8

- [95] Spangehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. 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 Am 1999; 81 672-83

- [96] Streich NA, Gotterbarm T, Jung M, et al. Biochemical markers of bone turnover in aseptic loosening in hip arthroplasty.

Int Orthop 2009; 33 77-82

- [97] Strouse PJ, DiPietro MA, Adler RS. Pediatric hip effusions: evaluation with power Doppler sonography.

Radiology 1998; 206 731-5

- [98] Strouse PJ, DiPietro MA, Teo EL, et al. Power Doppler evaluation of joint effusions: investigation in a rabbit model.

Pediatr Radiol 1999; 29 617-23

- [99] Sundfeldt M, Carlsson LV, Johansson CB, et al. Aseptic loosening, not only a question of wear: a review of different theories.

Acta Orthop 2006; 77 177-97

- [100] Teller RE, Christie MJ, Martin W, et al. Sequential indium-labeled leukocyte and bone scans to diagnose prosthetic joint infection.

Clin Orthop Relat Res 2000; 241-7

- [101] Thomas P, Schuh A, Ring J, Thomsen M. [Orthopedic surgical implants and allergies : Joint statement by the Implant Allergy Working Group (AK 20) of the DGOOC (German Association of Orthopedics and Orthopedic Surgery), DKG (German Contact Dermatitis Research Group) and DGAKI (German Society for Allergology and Clinical Immunology).]. Orthopade 2008; 37 75-88
- [102] Toms AD, Davidson D, Masri BA, Duncan CP. The management of peri-prosthetic infection in total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Br 2006; 88 149-55
- [103] Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: update in diagnosis and treatment. Swiss Med Wkly 2005; 135 243-51
- [104] Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. A study of the treatment of one hundred and six infections. J Bone Joint Surg Am 1996; 78 512-23
- [105] Van AF, Nuyts J, Maes A, et al. FDG-PET, 99mTc-HMPAO white blood cell SPET and bone scintigraphy in the evaluation of painful total knee arthroplasties. Eur J Nucl Med 2001; 28 1496-504
- [106] Walther M, Harms H, Krenn V, et al. Correlation of power Doppler sonography with vascularity of the synovial tissue of the knee joint in patients

with osteoarthritis and rheumatoid arthritis.

Arthritis Rheum 2001; 44 331-8

- [107] Walther M, Harms H, Krenn V, et al. Synovial tissue of the hip at power Doppler US: correlation between vascularity and power Doppler US signal.

Radiology 2002; 225 225-31

- [108] Wilcock GK. Benefits of total hip replacement to older patients and the community.

Br Med J 1978; 2 37-9

- [109] Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study.

J Bone Joint Surg Am 2005; 87 28-36

- [110] Zappe B, Graf S, Ochsner PE, et al. Propionibacterium spp. in prosthetic joint infections: a diagnostic challenge.

Arch Orthop Trauma Surg 2008; 128 1039-46

- [111] Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections.

N Engl J Med 2004; 351 1645-54

- [112] Zimmerli W, Waldvogel FA, Vaudaux P, Nydegger UE. Pathogenesis of foreign body infection: description and characteristics of an animal model.

J Infect Dis 1982; 146 487-97

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn PD Dr. med. Bernd Baumann für die Überlassung des interessanten Themas und die sehr gute Betreuung der Arbeit. Die Unterstützung bei fachlichen und organisatorischen Problemen sowie konstruktive Ideen haben zum Gelingen der Arbeit wesentlich beigetragen. Ebenso herzlichen Dank für die Durchführung der PDS.

Herrn Professor Dr. med. M. Rudert danke ich für die Erstellung des Korreferates.

Mein Dank gilt auch den Mitarbeitern des „König-Ludwig-Haus“ für die Unterstützung in der Datenerhebung im OP und im Archiv. Ebenso danke ich den Mitarbeitern des Instituts für Pathologie der Universität Würzburg für die histologische Beurteilung der Gewebeproben. Darüber hinaus möchte ich mich bedanken in memoriam bei Herrn Dr. Harry Harms für die digitale Analyse der Bilder der PDS. Für die Unterstützung in der statistischen Auswertung danke ich Herrn Rolf Mickler-Strauch.

Frau Dr. Annette Claar danke ich ganz herzlich für ihre konstruktiven Ideen und Anmerkungen bei der Erstellung meiner Doktorarbeit.

Meiner Familie und insbesondere meinem Mann Ulrich danke ich für das Vertrauen, den stetigen Zuspruch und den Rückhalt, den sie mir für die Arbeit gaben.