

# Nuklearmedizinische Abklärung bei vermuteter Infektion einer Hüft- oder Knie-TEP

## Assessment of Suspected Infection of Hip or Knee Endoprosthesis by Nuclear Medicine Techniques

### Autoren

M. Schmidt<sup>1</sup>, K.-S. Delank<sup>2</sup>, M. Dietlein<sup>1</sup>, H. Schicha<sup>1</sup>

### Institute

<sup>1</sup> Klinik und Poliklinik für Nuklearmedizin, Universität zu Köln

<sup>2</sup> Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Universität zu Köln

### Schlüsselwörter

- Hüft-TEP
- Knie-TEP
- Prothesenlockerung
- Protheseninfektion

### Key words

- hip arthroplasty
- knee arthroplasty
- aseptic loosening
- infection of hip or knee arthroplasty

### Bibliografie

DOI 10.1055/s-2007-960529  
Nuklearmediziner 2007; 30:  
140–153

© Georg Thieme Verlag KG  
Stuttgart · New York ·  
ISSN 723-7065

### Korrespondenzadresse

**PD Dr. Matthias Schmidt**

Klinik und Poliklinik  
für Nuklearmedizin ·  
Universitätsklinikum Köln  
Kerpener Str. 62  
50937 Köln  
Tel.: +49/221/4784052  
Fax: +49/221/4784052  
Matthias.Schmidt@uni-koeln.de

### Zusammenfassung

Komplikationen nach Hüftendoprothesen-Operationen treten mit einer Häufigkeit von ca. 1–2% nach Erstoperation und ca. 3–5% nach Revisionsoperation auf und kommen nach Knieendoprothesen-Operationen noch etwas häufiger vor. Dabei kommt der Differenzierung einer aseptischen Lockerung von einer bakteriellen Protheseninfektion besondere Bedeutung zu. Bei einer aseptischen Prothesenlockerung ist üblicherweise ein einzeitiger Prothesenwechsel möglich. Liegt dagegen eine Keimbeseidlung der Prothese vor, sollte zunächst sämtliches Fremdmaterial ausgebaut werden, damit eine Sanierung der Infektion ermöglicht wird. Erst bei einer nachgewiesenen lokalen Keimfreiheit kann schließlich die neue Prothese im Intervall eingesetzt werden. Die Diagnostik und Therapie der schmerzhaften Hüft- oder Knie-TEP ist schwierig, weil Anamnese, klinische Untersuchung, Ergebnisse der Labordiagnostik einschließlich bakteriologischer Untersuchung von Punktionsmaterial und die Ergebnisse radiologischer Untersuchungen oftmals nicht eindeutige Ergebnisse liefern. Im Laufe der Jahre wurden eine Vielzahl von nuklearmedizinischen Untersuchungen vorgestellt, um bei der schmerzhaften Hüft- oder Knie-TEP eine aseptische Prothesenlockerung von einer Prothesenentzündung zu differenzieren. Keine nuklearmedizinische Methode schneidet überragend ab. In der internationalen Literatur wird immer wieder auf die kombinierte Entzündungs- und Knochenmarkdiagnostik mit markierten Leukozyten und <sup>99m</sup>Tc-Schwefelkolloid als beste Methode bei dieser Fragestellung hingewiesen. In Deutschland ist die Methode in der publizierten Form nicht verfügbar, zudem ist die Methode zeitaufwendig, kostenintensiv und erfordert den direkten Umgang mit Blut. Daher ist zur Abklärung die Entzündungsszintigrafie mit markierten Antikörpern bzw. Antikörperfrag-

### Abstract

Complications after hip endoprosthesis operation occur with a frequency of 1–2% after primary operation and with 3–5% after revision arthroplasty and are even more frequent after knee arthroplasty. The differentiation between aseptic loosening and bacterial infection is very important. In aseptic loosening a one-step revision is usually possible. In case of bacterial infection, all foreign material has to be removed first to allow cure from the infection. After healing and absence of bacteria a follow-up operation is possible with insertion of a new prosthesis. Diagnosis and therapy of a painful hip or knee endoprosthesis are difficult, because patient history, clinical examination, laboratory results including microbiological investigation of puncture material and results of radiological examinations may all be inconclusive. Quite a number of nuclear medicine procedures have been published in the past to help in the differentiation between aseptic loosening and bacterial infection of a painful hip or knee endoprosthesis. No single method can be regarded as excellent and without disadvantages. In the international literature the combined leucocyte-marrow imaging has been propagated as superior technique. In Germany, combined leucocyte-marrow imaging is not available in the published form. Moreover, this technique is time consuming, cost intensive and requires direct work with blood. Therefore, infection imaging with labelled antibodies or labelled fragments of antibodies may be regarded as the method of choice for most nuclear medicine physicians. With semi-quantitative evaluation a comparative diagnostic accuracy may be achieved. <sup>18</sup>F-FDG-PET is not able to differentiate reliably between abacterial polyethylene abrasion and septic inflammation. However, with pattern recognition of the distribution of <sup>18</sup>F-FDG around a hip prosthesis an approach with clinically acceptable results has

menten für die meisten Nuklearmediziner derzeit die Methode der ersten Wahl, wobei bei semiquantitativer Auswertung eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit erreichbar ist.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET kann letztendlich nicht sicher zwischen Abriebmaterial, welches eine abakterielle Entzündung hervorruft und einer septischen Entzündung unterscheiden, wenngleich eine Bewertung des Anreicherungsmusters an der Hüfte eine durchaus akzeptable Differenzierung erlaubt. Auch kann ein unauffälliger  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET-Befund eine Entzündung mit hoher diagnostischer Genauigkeit ausschließen. Am Knie ist eine vergleichbare Bewertung des  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherungsmusters bisher nicht gelungen, weshalb die Entzündungsszintigrafie mit markierten Antikörpern bzw. Antikörperfragmenten für die meisten Nuklearmediziner auch hier die Methode der ersten Wahl darstellen dürfte. Durchaus enttäuschend ist, dass ein prinzipiell attraktiver Ansatz, mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin eine Infektion sicher zu diagnostizieren, nicht zu den erhofften exzellenten Resultaten geführt hat. Es ist festzustellen, dass kein nuklearmedizinisches Verfahren einen direkten Erregernachweis führen kann. Daher ist es erforderlich, die Limitationen der nuklearmedizinischen Diagnostik zu kennen. Um zu einer klinischen Problemlösung zu gelangen, sind vor allem klinische Erfahrung und die zusammenschauende Wertung von Anamnese, klinischen Befunden und Ergebnissen der aufgeführten Untersuchungsmethoden erforderlich. Auch die nicht-nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden sind weit davon entfernt, immer eindeutige und richtige Ergebnisse zu liefern. Die zusammenschauende Wertung macht es jedoch möglich, mit hoher klinischer Treffsicherheit eher die aseptische Prothesenlockerung oder eher die Protheseninfektion zu erkennen. Bei nicht eindeutiger Festlegung soll nicht vergessen werden, dass Verlaufsuntersuchungen die Differenzialdiagnose ermöglichen können. Insbesondere ist es nicht nachzuvollziehen, wenn aus einem überbewerteten Strahlenrisiko oder unbegründeter Strahlenangst medizinisch indizierte nuklearmedizinische Untersuchungen bei den typischerweise älteren Patienten nicht vorgenommen werden. Die reale Einbuße an Lebensqualität und die real existierenden Gefährdungen durch eine nicht ordnungsgemäß funktionierende Hüft- oder Knieendoprothese überwiegen bei weitem gegenüber einem theoretischen, in die Zukunft extrapolierten Strahlenrisiko.

## Einleitung

Der Wunsch des Menschen, erkrankte Gelenke zu heilen, existierte bereits in Ägypten, wie Mumienfunde nahe legen [1]. Die Ära der modernen Gelenkendoprothetik wurde durch erste Pionierarbeiten von Smith-Peterson (1939) in den USA und Judet (1950) in Frankreich mit der Verwendung von Vitalliumkappen bzw. Kopfprothesen aus Plexiglas eingeleitet. Aber erst die Entwicklung neuer Materialien, Designs und biomechanische Konzepte führten zu dem totalen Hüftgelenkersatz durch McKee und Watson-Farrar [2].

Sir John Charnley, oft als „Vater der Hüftendoprothetik“ bezeichnet, entwickelte in den späten 50er- und frühen 60er-Jahren des 20. Jahrhunderts [1] die Möglichkeiten einer stabilen Implantatverankerung mit Knochenzement und optimierte die Gleitpaarungen („low-friction“), was zu einer Reduktion der Implantatbelastung und damit zu besseren Langzeitergebnissen führte. Der reine Oberflächenersatz am Hüftgelenk wurde wegweisend in Deutschland in den 70er-Jahren des letzten Jahrhunderts

been published. A normal  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET can reliably exclude an infection. Concerning knee prostheses such a differentiation with the help of  $^{18}\text{F}$ -FDG pattern recognition has not been successful so far. Therefore, in knee endoprosthesis labelled antibodies or labelled fragments of antibodies may be regarded as the method of choice for most nuclear medicine physicians. It may be regarded as somehow disappointing that a basically attractive approach with  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -ciprofloxacin has not fulfilled the expectations of excellent discrimination between prosthetic loosening and septic inflammation. No single diagnostic procedure in nuclear medicine is able to detect bacterial infection in a direct manner. Therefore, it is important to know the limitations of the diagnostic methods in nuclear medicine. To come to a clinical solution, clinical experience is required as well as the combination of all available information such as patient history, clinical examination and results of other diagnostic methods. Other than nuclear medicine techniques for differentiating prosthetic loosening and septic inflammation are far from being perfect. The combining of information may lead to a clinical judgement whether prosthetic loosening or septic inflammation may be more likely. In case of inconclusive results it may be remembered that follow-up examinations may allow for decision towards either differential diagnosis. It is not reasonable not to send a patient to an indicated examination from a clinical point of view due to inadequate objections concerning the radiation exposure. Real restrictions in daily life and real loss of quality of life outweigh a theoretical and in the future extrapolated radiation risk in this typically elderly population.

durch Wagner [3] etabliert. Nach anfänglichen, technisch bedingten Rückschlägen erlebt der Oberflächenersatz in der jüngeren Vergangenheit eine Erfolg versprechende Renaissance. Der Prototyp der modernen Knie-Endoprothetik wurde im „Hospital for Special Surgery“ in New York Mitte der 70er-Jahre des 20. Jahrhunderts unter Dr. John N. Insall entwickelt [1]. Die modernen Entwicklungen in den vergangenen 20 Jahren haben heutzutage die Möglichkeiten der endoprothetischen Versorgung bei der Behandlung von Patienten mit fortgeschrittenen Hüft- und Knieerkrankungen weiter revolutioniert. Der orthopädische Chirurg kann die einzelnen Prothesenkomponenten an die individuellen Patientenbedürfnisse anpassen [4]. In den USA werden über eine halbe Million Hüft- und Knieendoprothesen jährlich implantiert [4–6]. Offizielle Zahlen für die Bundesrepublik Deutschland liegen aufgrund eines fehlenden nationalen Endoprothesenregisters nicht vor. Schätzungen gehen von etwa 80 000–100 000 implantierten Knieendoprothesen und etwa 180 000–200 000 verwendeten Hüftgelenkendoprothesen (inkl. Frakturversorgungen) aus. Bei den heutigen Prothesen

werden Materialkombinationen aus Metall (Kobalt-Chrom oder Titan), ultrahochmolekularem Polyethylen (UHMWPE) und Keramik verwandt. Die Verankerung mit dem Knochen kann auf verschiedene Arten erfolgen. Zementierte Prothesen werden mit Polymethylmethacrylat (PMMA) verankert, bei den zementfreien Prothesen erfolgt nach einer primären „press-fit“-Verankerung die langfristige Fixation über das Einwachsen von Knochen in eine poröse Prothesenoberfläche. Durch die Verwendung von Hydroxyapatit (HA) kann die Knochenneubildung stimuliert werden. Pfannenkomponenten können ggf. zusätzlich mit Schrauben fixiert werden [4]. Wenngleich die weit überwiegende Zahl der Patienten zweifelsfrei von diesen Maßnahmen profitiert, treten in einem geringen Prozentsatz Komplikationen auf. Dazu zählen Prothesenlockerung und -luxation, Fraktur, heterotope Ossifikation und Protheseninfektion. Dabei ist insbesondere die Differenzierung einer Infektion von einer aseptischen Lockerung als häufigste postoperative Komplikation ein Problem, weil das klinische Erscheinungsbild bei beiden Zuständen sehr ähnlich sein kann [4, 7].

Das diagnostische Vorgehen und die Therapie einer infizierten Hüft- oder Knie-TEP sind eine große Herausforderung für den behandelnden Arzt [6]. Die Behandlung ist dabei zeitaufwendig und kostenintensiv und stellt für den Patienten oftmals eine große Belastung dar [4, 8, 9]. Aufgrund der zunehmenden Inzidenz, der Probleme bei der genauen Diagnostik, den Schwierigkeiten und der Dauer der Behandlung und den damit verbundenen Kosten stellen orthopädische Infektionen ein schwieriges klinisches Problem dar [10]. Die gesamte Diagnostik soll klären, ob eine Infektion vorliegt und es sollen Lokalisation, Ausmaß und Ausdehnung einer ossären und/oder Weichteilbeteiligung dargestellt werden. Nuklearmedizinische Methoden sind in der Lage, solche Fragen zu beantworten, wobei der Nuklearmediziner neben der Anamnese auch klinische Befunde kennen sollte, u. a. Röntgenbilder, Laborwerte, Typ der verwendeten Prothese sowie Implantationszeitpunkt und -art (zementierte oder nicht zementierte Prothese).

### Grundsätzliche Aspekte / Zielsetzungen der Hüft- und Knie-Endoprothetik

Die endoprothetische Versorgung der Knie- und Hüftgelenke wird durch drei zentrale Zielsetzungen geprägt. Die langfristige knöcherne Verankerung wird im Wesentlichen beeinflusst durch das verwendete Fixationsprinzip, das Implantatdesign und die Implantatoberfläche. Es sollte möglichst ein geringer Verschleiß der artikulierenden Oberflächen gewährleistet sein. Der Verschleiß wird beeinflusst durch die verwendete Gleitpaarung und die Implantatbelastung. Als drittes Ziel wird eine optimale Gelenkfunktion angestrebt, die im Wesentlichen abhängig ist von dem Zugangstrauma und der Implantatgestaltung. Bei zementierten Prothesen wird die Prothese mit antibiotikaträgendem Knochenzement ossär verankert, was eine frühe mechanische Stabilität bedeutet. Durch moderne Zementierungstechniken (Jet-Lavage/Verankerungslöcher/Zementstopper/Zementpistole/Vakuumtechnik) konnten in großen Studien die 10-Jahres-Überlebensraten z. B. für zementierte Hüftendoprothesen auf bis zu 94,6% [11] gesteigert werden. Der wesentliche Nachteil einer zementierten Verankerungstechnik ist in dem schwierigeren Prothesenwechsel zu sehen. Die dabei stets notwendige vollständige Entfernung des Knochenzementes führt zu einem Verlust angrenzender wertvoller Knochensubstanz.

Insbesondere bei jungen Patienten, bei denen aufgrund der Lebenserwartung mehrfache Wechseloperationen zu erwarten sind, kann dies zu einem erheblichen chirurgischen Problem führen, wenn nur noch unzureichende knöcherne Substanz für die Verankerung einer neuen Prothese vorhanden ist.

Die Erwartungen an eine zementfreie Prothesenverankerung stützen sich auf die biologische Fixation durch Osseointegration. Der theoretische Vorteil der biologischen Fixation liegt in der Überlegung, dass nach einem Einwachsen des Knochens in die Implantatoberfläche eine Lockerung an der Implantat/Knochen-Grenze unwahrscheinlich ist. Die 10-Jahres-Überlebensrate für zementfreie Hüftendoprothesen fällt jedoch gegenüber zementierten Prothesen mit 85,8% deutlich niedriger aus [11]. Wesentliche Probleme können durch eine Knochenresorption an unbelasteten Regionen der Implantat/Knochen-Grenzfläche (sog. stress-shielding) entstehen, durch periprothetische Osteolysen in Folge von Abriebpartikeln und durch eine mangelnde Primärstabilität der Prothese.

### Epidemiologie der Protheseninfektion und -lockerung

Die Inzidenz einer Hüftprotheseninfektion liegt nach Erstoperation bei bis zu 1–2%/Jahr, wohingegen die Inzidenz einer Hüftprotheseninfektion nach Revisionsoperation bei ca. 3–5%/Jahr liegt [9, 12]. Das ergibt in den USA eine geschätzte Zahl von 12 000 infizierten orthopädischen Gelenkprothesen mit geschätzten Kosten von 30 000 US Dollar pro Patient [6]. Ungefähr ein Drittel der Infektionen tritt in den ersten drei Monaten nach der Operation auf, ein Drittel in den nachfolgenden Monaten bis zum ersten postoperativen Jahr und ungefähr ein Drittel über 1 Jahr nach der Operation [13]. Die Inzidenz einer Knieprotheseninfektion liegt mit ca. 2,7–12%/Jahr darüber [10]. Man schätzt ca. 2 000–10 000 Infektionen pro Jahr weltweit [10]. 10 Jahre nach Implantation weisen etwa 50% der Prothesen radiologische Zeichen der Lockerung auf und bis zu 30% machen eine Revisions-Operation nötig [14, 15].

### Pathophysiologische Aspekte und histopathologische Befunde der aseptischen und septischen Lockerung

Bei der aseptischen Lockerung als häufigste Ursache eines Prothesenversagens spielt eine Immunreaktion zwischen Patient und Prothese oftmals eine Rolle, wobei diese Reaktion von einer aseptischen oder septischen Entzündung begleitet sein kann. Abriebmaterial von der Prothese aktiviert Gewebsmakrophagen und führt zur Phagozytose. Diese Abriebpartikel können von den Gewebsmakrophagen enzymatisch nicht abgebaut werden und induzieren eine Entzündungsreaktion. Die erfolglose Phagozytose bzw. der erfolglose enzymatische Abbau stimuliert proinflammatorische Zytokine und proteolytische Enzyme, was zur Schädigung von Knochen und Knorpel führt und periprothetische Osteolysen verursacht, die eine Prothesenlockerung zur Folge haben können [12]. Histopathologische Untersuchungen zeigten eine synovialisartige Pseudomembran an der Prothesen-Knochen- bzw. Knochen-Zement-Oberfläche. Diese Pseudomembran besteht meistens aus Histozyten (in 95% der Proben) und Riesenzellen (in 80% der Proben). Lymphozyten und Plasmazellen sind in geringerem Maße (in 25% der Proben) nach-

weisbar. Neutrophile Granulozyten sind in weniger als 10% der Fälle vertreten [12, 16–18]. Dabei existieren sensitive Methoden zum histopathologischen Nachweis von Polymethylmethacrylate-Abriebpartikeln [19].

Eine Infektion ist demgegenüber eine relativ seltene Ursache eines Prothesenversagens. In einer häufig zitierten Studie aus Schweden [11] wird über eine kumulative Revisionsrate in Folge einer tiefen Infektion von 0,3% der Hüftendoprothesen innerhalb von 10 Jahren berichtet. In der Literatur werden allerdings auch höhere Infektionsraten von bis zu 1–2%/Jahr [9, 12] berichtet. Die zelluläre Reaktion bei der Protheseninfektion gleicht der bei aseptischer Prothesenlockerung mit Ausnahme der Tatsache, dass neutrophile Granulozyten, die sich selten bei der aseptischen Prothesenlockerung finden, bei der septischen Prothesenlockerung regelmäßig nachweisen lassen [4].

### Klinische Gesichtspunkte und entzündungsverursachende Keime

Neben den aufgeführten pathophysiologischen Aspekten und histopathologischen Befunden sind klinisch in der Differenzialdiagnose und Beurteilung des Ausmaßes und der Art der Entzündung eine oberflächliche Zellulitis, ein Hämatom und ein Abszess zu unterscheiden, weiterhin eine oberflächliche von einer tiefen Infektion sowie eine frühe von einer chronischen Infektion, weil diese klinischen Erscheinungsformen eine unterschiedliche Therapie implizieren. Als frühpostoperative Keime dominieren *Staphylococcus epidermidis* (31%) und *Staphylococcus aureus* (20%). Koagulase-negative Staphylokokken oder gramnegative Streptokokken kommen eher bei chronischen Entzündungen vor. Über den Nachweis von *Streptococcus viridans* (11%), *Escherichia coli* (11%), *Enterococcus faecalis* (8%) und Streptokokken der Gruppe B (5%) wurde berichtet [20].

### Klinisches Vorgehen

Ursachen für Beschwerden können mechanisch oder biologisch bedingt sein: mechanische Ursachen sind periprosthetische Knochenresorption, Einsinken der Prothese bzw. Prothesenmigration sowie periprosthetische Mikro- oder Stressfrakturen. Biologische Ursachen bestehen aus aseptischer Lockerung durch Polyethylenabrieb und septische Lockerung durch Infektion. Die Differenzierung einer aseptischen Prothesenlockerung von einer Protheseninfektion ist schwierig, aber klinisch bedeutsam. Insbesondere die Differenzierung zwischen aseptischer Lockerung durch Polyethylenabrieb und septischer Lockerung durch Infektion hat erhebliche klinische Konsequenzen, weil sich das therapeutische Vorgehen deutlich unterscheidet. Bei aseptischer Lockerung kann die Prothesenrevision mit Ausbau der alten Prothese und Einbau einer neuen Prothese in einer einzigen operativen Sitzung erfolgen. Im Falle einer septischen Lockerung muss hingegen in aller Regel bei einer ersten Operation die alte Prothese entfernt werden, es folgen oft Wochen bis Monate einer antibiotischen Therapie und die Implantation einer neuen Prothese kann erst nach Ausheilung der Infektion in einer zweiten operativen Sitzung erfolgen. Ein einzeitiger Wechsel bei einer septischen Prothesenlockerung kann in Einzelfällen durchgeführt werden, wenn es sich nicht um einen multiresistenten Keim oder einen an der Prothesenoberfläche adhären den Keim handelt [21].

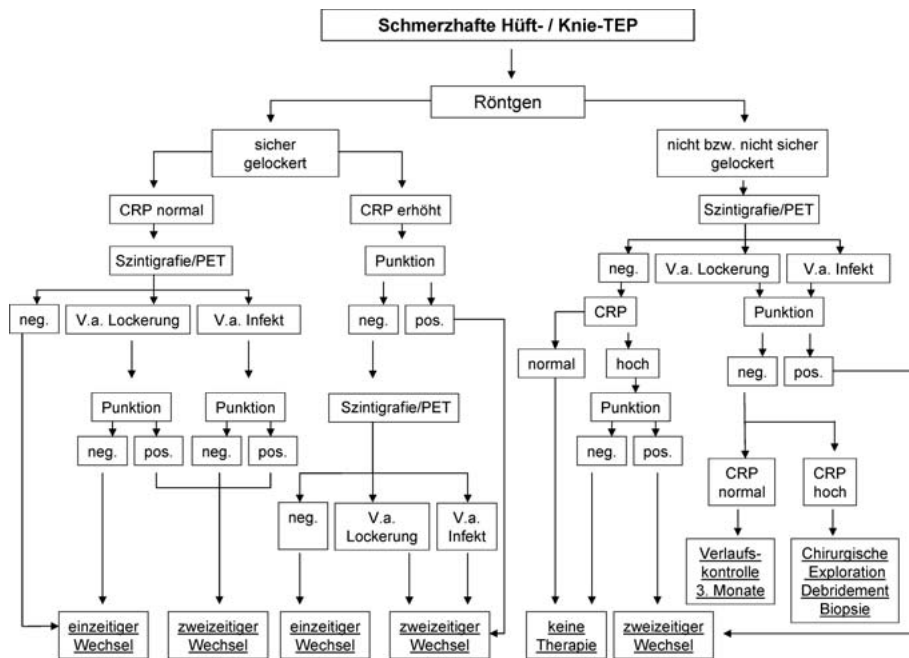
Anamnese, klinische Untersuchung, laborchemische Entzündungsparameter, konventionelle Röntgenuntersuchungen und mikrobiologische Untersuchungen von Aspirationsflüssigkeiten sind jeweils nicht ausreichend sensitiv und wenig spezifisch [4, 22–24]. Artefakte des Prothesenmaterials wirken sich auf Schnittbilduntersuchungen wie die Computer- oder die Kernspintomografie limitierend aus [4]. Aufgrund dieser Problematik ist im klinischen Alltag die Zusammenschau aller oben erwähnter Befunde notwendig, um eine hinreichend sichere Diagnose stellen zu können. Angesichts des klinisch ähnlichen Bildes von aseptischer Prothesenlockerung und Protheseninfektion ist es nicht verwunderlich, dass unspezifische Entzündungsmarker zwischen beiden Zuständen nicht differenzieren können. Nuklearmedizinische Untersuchungen werden als einzige bildgebende Verfahren nicht durch Artefakte des Prothesenmaterials limitiert. Im Laufe der Jahre ist daher mit einer großen Zahl von verschiedenen nuklearmedizinischen Untersuchungstechniken versucht worden zwischen aseptischer Prothesenlockerung und Protheseninfektion zu differenzieren.

Ein klinischer Algorithmus zur Abklärung der schmerzhaften Hüft- oder Knieendoprothese ist in **Abb. 1** dargelegt.

### Hüft-TEP

#### Skelettszintigrafie

Es existieren zahlreiche Publikationen zur Evaluation der Skelettszintigrafie bei schmerzhaften Endoprothesen. Aufgrund der ubiquitären Verfügbarkeit und der einfachen Durchführbarkeit wurde die Skelettszintigrafie in Mehrphasentechnik zunächst eingesetzt, die sehr sensitiv ist. Eine unauffällige Skelettszintigrafie schließt eine aseptische Lockerung mit hoher Wahrscheinlichkeit aus. Auch eine septische Lockerung ist bei unauffälliger Skelettszintigrafie sehr unwahrscheinlich. Die Bedeutung im Falle einer Anreicherung ist demgegenüber weniger eindeutig, zudem abhängig von der Implantation der Prothese. Eine periprosthetische Knochenstoffwechselsteigerung wurde sowohl bei aseptischer Prothesenlockerung als auch Protheseninfektion gesehen, sodass mit der Skelettszintigrafie eine Differenzierung zwischen beiden Zuständen nicht möglich ist. Die Befundwertung einer periprosthetischen Knochenstoffwechselsteigerung wird zudem dadurch erschwert, dass unterschiedliche Muster je nach Prothesentyp und -verankerung (zementiert versus zementfrei) beschrieben wurden und dass die Differenzierung zwischen physiologischen und pathologischen Anreicherungsmustern angesichts der zahlreichen unterschiedlichen Prothesentypen nicht besonders gut untersucht ist [12, 25]. Die Verwendung von Prothesen mit poröser Oberfläche macht die Interpretation einer Skelettszintigrafie schwierig. Die Stabilisierung dieser Prothesen erfolgt über die Stimulation von Knochenneubildung und Einwachsen von Knochen, d.h. aber auch, dass das Anreicherungsmuster variabler ist als bei zementierten Prothesen [26]. Ein zusätzliches Problem besteht darin, dass etwa zwei Drittel aller Protheseninfektionen im ersten Jahr nach der Implantation auftreten. Im ersten Jahr nach der Prothesenimplantation können aber auch bei asymptomatischen Hüft-TEP variable Anreicherungsmuster vorliegen. Während dieses Zeitraums ist der physiologische Knochenstoffwechsel um eine Prothese so variabel, dass nur ein unauffälliger skelettszintigrafischer Befund ein klinisch aussagekräftiges Ergebnis liefert und eine Lockerung oder Infektion ausschließt. Zementierte Prothesen zeigen initial als Folge der Operation in ihrer Umgebung ei-



**Abb. 1** Algorithmus zur Abklärung einer schmerzhaften Hüft- oder Knie-TEP: Szinti: Mehrphasen-Skelettszintigrafie und/ oder Entzündungs-Szintigrafie, PET:  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET, CRP: C-reaktives Protein.

nen deutlich gesteigerten Knochenstoffwechsel. Dieser ist im Verlauf rückläufig und normalisiert sich etwa ein Jahr nach der Implantation [27, 28]. Im Fall einer zementierten Prothese liegt meist ab einem Jahr nach der Implantation ein unauffälliges Skelettszintigramm vor. Utz et al. berichteten jedoch, dass auch nach einem Jahr bei etwa 10% der asymptomatischen Patienten ein vermehrter Knochenstoffwechsel skelettszintigrafisch darstellbar sein kann [29]. Im Fall einer nicht zementierten Prothese findet sich eine persistierende Knochenstoffwechselsteigerung noch häufiger [30, 31]. Eine fokale Mehranreicherung am distalen Schaftende einer zementierten Prothese, welche über 1 Jahr nach Prothesenimplantation persistiert, ist ein Hinweis auf eine Lockerung. Auch eine persistierend kräftige oder zunehmende Anreicherung spricht bei zementierter Prothese für eine Lockerung. Dabei finden sich mechanische Lockerungen typischerweise und bevorzugt im Bereich der Prothesenspitze sowie den Auflagepunkten der lateralen und medialen Trochanterregion. Falsch-negative Befunde ergeben sich szintigrafisch bei Lockerungen zwischen Implantat und Knochenzement [28]. Bei nicht zementierten Prothesen mit poröser Oberfläche kann eine fokale Mehranreicherung am distalen Schaftende physiologisch vorkommen und lange nach Implantation persistieren [4, 7, 25]. Im Fall einer nicht zementierten Prothese kann eine fokale Mehranreicherung an der Schaftspitze nicht als Lockerung gewertet werden, weil ein solcher Befund auch bei asymptomatischen Prothesenträgern über viele Jahre nach der Implantation beschrieben wurde [26, 32]. Es ist festzustellen, dass eine sichere Differenzierung einer aseptischen Lockerung von einer Entzündung alleine mit der Skelettszintigrafie nicht möglich ist [33]. Die wesentliche Limitation der Skelettszintigrafie besteht darin, dass diese Untersuchung unspezifisch ist und einen erhöhten periprotetischen Knochenstoffwechsel anzeigt. Schicha et al. konnten bereits 1986 bei 64 Patienten mit zementfrei implantierten Zweymüller-Endler-Hüftgelenktotalendoprothesen nachweisen, dass unter 61 Patienten mit komplikationslosem Verlauf bei 74% dieser Patienten im Skelettszintigramm eine zunehmende Aktivitätsanreicherung im Spitzenbereich des Prothesenschaftes nachweisbar war und somit zementfrei implantierte Prothesen anders im Verlauf zu bewerten waren als zemen-

tierte Prothesen [34]. Eine Übersicht hinsichtlich des skelettszintigrafischen Anreicherungsverhaltens einzelner Prothesen findet sich bei Voth [28]. Die diagnostische Genauigkeit der Skelettszintigrafie wird mit etwa 50–70% angegeben [25]. Das Ausmaß der Anreicherung ist abhängig von der Durchblutung und der Osteoblastenaktivität. Eine periprotetische, langstreckig vermehrte Anreicherung kann sowohl durch eine Lockerung als auch durch eine Infektion bedingt sein, sodass eine Differenzierung mit der Skelettszintigrafie nicht gelingt. Bei zusätzlich bestehender Hyperämie, hoher Intensität der Mehrbelegung sowie einer diffusen Verteilung um eine gesamte Prothesenkomponente ist differenzialdiagnostisch an eine septische Lockerung zu denken. Im Falle eines derart auffälligen skelettszintigrafischen Befundes ist es die Aufgabe einer Entzündungsszintigrafie, eine Protheseninfektion nachzuweisen oder auszuschließen [28].

### Konventionelle nuklearmedizinische Methoden zur Entzündungsdiagnostik Gallium-67-Szintigrafie

Zur Abklärung einer schmerzhaften orthopädischen Endoprothese wurde sequenziell nach der Skelettszintigrafie die Galliumszintigrafie zum Entzündungsnachweis eingesetzt [35]. Dabei hat sich folgender Interpretationsstandard etabliert: Positiv im Sinne einer Infektion wurde die Untersuchung gewertet, wenn die Verteilung der beiden Radiopharmaka inkongruent war oder wenn die Verteilung der beiden Radiopharmaka kongruent war, aber die Intensität der Galliumanreicherung über der Anreicherung der Skelettszintigrafie lag. Negativ im Sinne eines Infektionsausschlusses wurden die Bilder gewertet, wenn die Galliumbilder unauffällig waren, unabhängig von den Befunden der Skelettszintigrafie. Negativ wurde die Untersuchung auch gewertet, wenn ein übereinstimmendes Anreicherungsverhalten vorlag und die Intensität der Galliumanreicherung unter der Anreicherung der Skelettszintigrafie lag. Ein unklares Ergebnis lag vor, wenn Ausdehnung und Intensität der Anreicherung der beiden Radiopharmaka kongruent war. Trotz dieses aus heutiger Sicht aufwendigen Protokolls liegt die diagnostische Genauigkeit der sequenziellen Skelett- und Galliumszintigrafie

zum Nachweis einer infizierten Endoprothese bei lediglich 70–80% [4, 36] und ist daher nur wenig besser als die Skelettszintigrafie alleine [12]. Zudem ist die Strahlenexposition mit 12,1 mSv für 110 MBq  $^{67}\text{Ga}$ -Zitrat relativ hoch. Die Galliumszintigrafie ist somit aus heutiger Sicht als eher historisches Verfahren anzusehen.

### $^{111}\text{In}$ - oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierte Leukozyten

Mit der Markierung von Leukozyten steht ein weiteres Verfahren zur Entzündungsabklärung zur Verfügung [37]. Prinzipiell wird eine gemischte Zellpopulation, überwiegend aber neutrophile Granulozyten markiert, weshalb mit dieser Methode vor allem granulozytäre Entzündungsprozesse entdeckt werden. Da überwiegend eine von Neutrophilen dominierte Entzündung detektiert wird, sollte diese Methode theoretisch gute Ergebnisse liefern, da bei der reinen Prothesenlockerung neutrophile Granulozyten histologisch nicht bzw. kaum nachweisbar sind, hingegen bei der Protheseninfektion regelmäßig auftreten. Dennoch sind die Ergebnisse variabel hinsichtlich der diagnostischen Genauigkeit, wobei eine niedrige Sensitivität mit der Chronizität des Entzündungsprozesses und eine niedrige Spezifität mit dem Vorliegen eines Entzündungsprozesses allgemein erklärt wurde [12]. Ein weiteres Problem besteht darin, dass mit dieser Methode auch hämatopoetisch aktives Knochenmark dargestellt wird. Beim erwachsenen Menschen findet sich hämatopoetisch aktives Knochenmark typischerweise im Stammskelett und im ganz proximalen Achsenskelett. Eine Anreicherung außerhalb dieser Lokalisationen wird üblicherweise als Infektherd gewertet. Allerdings ist die Verteilung von hämatopoetisch aktivem Knochenmark äußerst variabel und kann durch zahlreiche Faktoren verändert werden. Hierzu zählen Tumoren, Frakturen und orthopädische Implantate. Die wahrscheinlichste Erklärung für die sehr variablen Ergebnisse der Entzündungsszintigrafie mit markierten Leukozyten liegt somit darin, dass es nicht möglich ist, mit dieser Methode alleine zwischen einem Infektherd und versprengtem, hämatopoetisch aktivem Knochenmark zu differenzieren. Dieses Problem kann mit der zusätzlichen Knochenmarkszintigrafie überwunden werden, wobei die Verwendung von Schwefelkolloid propagiert wurde [38, 39]. Sowohl markierte Leukozyten als auch  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid reichern in hämatopoetisch aktivem Knochenmark an, aber nur markierte Leukozyten reichern sich in Entzündungsherden an. Bei kombinierter Anwendung der Methoden wird ein Matchbefund als Anreicherung in hämatopoetisch aktivem Knochenmark gewertet und ein Mismatch mit Anreicherung von markierten Leukozyten und fehlender Anreicherung von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid als Entzündungsherd. Für diese kombinierte Untersuchung mit markierten Leukozyten und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid wurde eine diagnostische Genauigkeit von über 90% berichtet [38, 39]. Palestro et al. berichteten, dass die Kombination von  $^{111}\text{In}$ -markierten Leukozyten und ergänzendem  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid-Szintigramm bei 50 zementierten Prothesen eine Protheseninfektion mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 97% und einer diagnostischen Genauigkeit von 98% nachweisen ließ [38]. Diese Ergebnisse waren besser als die Ergebnisse mit  $^{111}\text{In}$ - oder  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierten Leukozyten alleine [38, 40]. Der Erfolg dieser kombinierten Methode besteht darin, dass beide Radiopharmaka im Knochenmark anreichern, aber nur markierte Leukozyten Entzündungsherde detektieren. Ein Match-Befund wird also als orthotopes oder heterotopes, i.e. versprengtes Knochenmark gewertet. Ein Mismatch wird als Infektherd interpretiert.

Wolf et al. lokalisierten die infektiösen Prädilektionsstellen mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierten Leukozyten und berichteten über eine vorwiegende Infektlokalisation in der Regio intertrochantERICA und des mittleren Schaftbereiches bei Hüft-Endoprothesen bei insgesamt 54 untersuchten Hüft-Endoprothesen mit 19 auffälligen und 35 pathologischen Ergebnissen [41]. Allerdings gelingt – wie mit keiner nuklearmedizinischen Methode – ein direkter Keimnachweis und eine Beziehung zwischen dem Ausmaß der Anreicherung und dem verursachenden Bakterium konnte nicht hergestellt werden. Ein Verschlechterung der Sensitivität der kombinierten Leukozyten-/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid-Entzündungsszintigrafie durch eine antibiotische Anbehandlung konnte bei 23 Patienten nicht nachgewiesen werden, die seit maximal 3 Tagen vor der Untersuchung Antibiotika erhielten [7, 42]. Allerdings wurde berichtet, dass bei der Leukozytenszintigrafie persistierende Anreicherungen bis 48 h p.i. gesehen wurden, sodass ein Intervall zwischen der Leukozyten- und der Knochenmarkszintigrafie mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid von wenigstens 72 h empfohlen wurde [7, 10, 42].

Es existieren aus heutiger Sicht eine Reihe von Einschränkungen hinsichtlich der kombinierten Leukozyten-/Knochenmarkszintigrafie: Die Zellmarkierung von Leukozyten ist sehr aufwendig und bedeutet einen direkten Umgang mit Blut. Die sequenzielle Anwendung zweier Untersuchungen macht das Verfahren zeit- und kostenintensiv und ist wenig komfortabel gerade für ältere, eingeschränkt mobile Patienten. Darüber hinaus ist  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid auf dem deutschen Markt nicht verfügbar, was letztendlich ein „Knock-out“-Argument darstellt. Daraus resultiert die Notwendigkeit, nach weiteren, potenziell besseren nuklearmedizinischen Methoden zu suchen.

Angesichts der mangelnden Verfügbarkeit von  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid kommt der Publikation von Pelosi et al. [43] Bedeutung zu, die über eine verbesserte diagnostische Genauigkeit hinsichtlich eines Infektnachweises mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierten Leukozyten alleine mittels semiquantitativer Auswertung berichteten. Dabei untersuchten Pelosi et al. mittels Regions of Interest, ob es im Verlauf der Untersuchung von 50 min p.i. über 4 h bis zu 24 h p.i. zu einer wenigstens 10%igen Zunahme hinsichtlich des Countverhältnisses des vermuteten Infektkokus zu der Referenzregion kam. Die diagnostische Genauigkeit stieg durch dieses Vorgehen von 75,8 auf 95,8% [43].

### Entzündungsszintigrafie mit markierten Antikörpern / Antikörperfragmenten

Aufgrund der Tatsache, dass die kombinierte Leukozyten-/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid-Entzündungsszintigrafie aufwendig ist, den direkten Umgang mit Blut impliziert, zudem aber auch  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid in Deutschland nicht kommerziell verfügbar ist, stellt sich die Frage nach alternativen nuklearmedizinischen Verfahren. Sciuc et al. [44] publizierten zur Anwendung von monoklonalen Antikörpern (37 Patienten:  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierte Antikörper, Scintimun® Granulocyte BW 250/183 [CIS bio international] Behringwerke AG, Frankfurt/Main und 6 Patienten:  $^{123}\text{I}$ -markierte Antikörper, Granulosint, Mallinckrodt Diagnostica, The Netherlands) bei der Diagnostik von Protheseninfektionen (39 Hüft-Endoprothesen, 4 Knie-Endoprothesen). Die Spätphasenaufnahmen der Skelettszintigrafie hatten eine Sensitivität von 92%, eine Spezifität von 71% und eine diagnostische Genauigkeit von 48% für den Entzündungsnachweis, wohingegen die markierten Antikörper eine Sensitivität von 89%, eine Spezifität von 84% und eine diagnostische Genauigkeit von 86% aufwiesen. Diese Ergebnisse lagen in dem Bereich für markierte

Leukozyten [44]. Boubaker et al. untersuchten 57 Patienten mit 78 Hüft-Endoprothesen, davon 12 septische Prothesen und fanden eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 75% für die Szintigrafie mit markierten Antikörpern ( $^{99m}\text{Tc}$  Antigranulocyt Mab, MAK BW 250/183, Behringwerke AG, Frankfurt/Main). In Kombination mit der Skelettszintigrafie ergab sich eine diagnostische Genauigkeit von 81% und ein negativer Vorhersagewert von 91% [45]. Hakki et al. publizierten exzellente Werte zum Nachweis einer Protheseninfektion (23 Prothesen) unter Verwendung des  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Fab' Fragmentes ( $^{99m}\text{Tc}$ -markiertes Sulesomab = LeukoScan®) mit Werten von 100% für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen Vorhersagewert und die diagnostische Genauigkeit. Die berichteten Ergebnisse waren besser als die mit  $^{111}\text{In}$ -markierten Leukozyten oder die der Skelettszintigrafie [46].

Gute Ergebnisse wurden auch von Kordelle et al. berichtet: die Stufendiagnostik aus C-reaktivem Protein und  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Antigranulozyten-Antikörpern erlaubt eine gute Aussage zur Infektaktivität bei primärer oder sekundärer Resektionsarthroplastik vor Hüft-TEP-Implantation. Diese Stufendiagnostik erreichte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 92% bei 24 untersuchten Patienten [47].

Klett et al. griffen in ihrer Publikation die quantitative Auswertung bei der Antigranulozytenszintigrafie (MAK BW 250/183) auf. Bei 28 Patienten mit 14 infizierten und 14 nicht-infizierten Hüftprothesen ergab sich bei allen verglichenen Größen eine deutliche Überlegenheit der quantitativen Auswertung gegenüber den visuellen Auswertungen [48]. Ivanëviã et al. zeigten für das  $^{99m}\text{Tc}$ -markierte Antikörperfragment NCA-90 bei 30 Patienten, davon 17 Patienten mit Hüft-Endoprothesen und 6 Patienten mit Knie-Endoprothesen, eine Sensitivität von 100%, eine Spezifität von 58% und eine diagnostische Genauigkeit von 73%. Der positive Vorhersagewert lag bei 57%, der negative Vorhersagewert bei 100% [49]. Die Autoren schlussfolgern, dass hier ein Verfahren mit hoher Sensitivität, aber mäßiger Spezifität vorliegt, um wenig aktive Entzündungszustände nach vorangegangener Hüft- oder Knie-Prothesenimplantation nachzuweisen. Die Methode ist nur mäßig zuverlässig, um Entzündungszustände nachzuweisen [49].

### $^{111}\text{In}$ -IgG

Nijhof et al. untersuchten im Zeitraum von 1991 bis 1995  $^{111}\text{In}$ -markiertes IgG zur Diagnostik einer Hüft- oder Knieendoprotheseninfektion bei 100 Patienten mit 85 Hüft- und 17 Knieendoprothesen, von denen 23 infiziert waren. Die Sensitivität bei Hüftendoprothesen betrug 100% bei einer Spezifität von 82%, wobei es deutliche Differenzen je nach Verwendung einer zementierten oder einer nicht zementierten Prothese gab. Falsch-positive Ergebnisse wurden bei nicht zementierten Prothesen bis zu 14 Monate nach Implantation durch Polyethylenabrieb, ektope Ossifikation und Fremdkörperreaktionen gesehen. Während bei zementierten Prothesen die Spezifität bei 93%, der positive Vorhersagewert bei 86% und der negative Vorhersagewert bei 100% lag, betrug bei nicht zementierten Prothesen die Spezifität nur 55% und der positive Vorhersagewert 10%, der negative Vorhersagewert lag bei 100% [50].

### $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin

Ein weiterer Ansatz stellt die Verwendung radioaktiv markierter Antibiotika dar. Der Prototyp eines solchen radioaktiv markierten Antibiotikums ist  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin (Infecton®). Die Anreicherung erfolgt wahrscheinlich über denselben Mechanismus

wie das nicht radioaktiv markierte Antibiotikum, nämlich über die DNA-Gyraseinteraktion. Initiale Untersuchungen zeigten, dass  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin mit 70–85% mäßig sensitiv, aber mit 91–96% recht spezifisch ist [51–56]. Allerdings existieren auch Publikationen, die nachweisen, dass bei der Frage nach Protheseninfektion eine höhere Sensitivität als Spezifität besteht [57]. Spätere Ergebnisse von Dumarey et al. und Sarda et al. wiesen nach, dass die Ergebnisse weniger spezifisch sind als in früheren Publikationen angenommen. Der Wunsch, mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin ein spezifisches Radiopharmakon in den Händen zu halten, das zwischen septischer und aseptischer Entzündung differenziert, ist danach nicht in Erfüllung gegangen [58, 59].

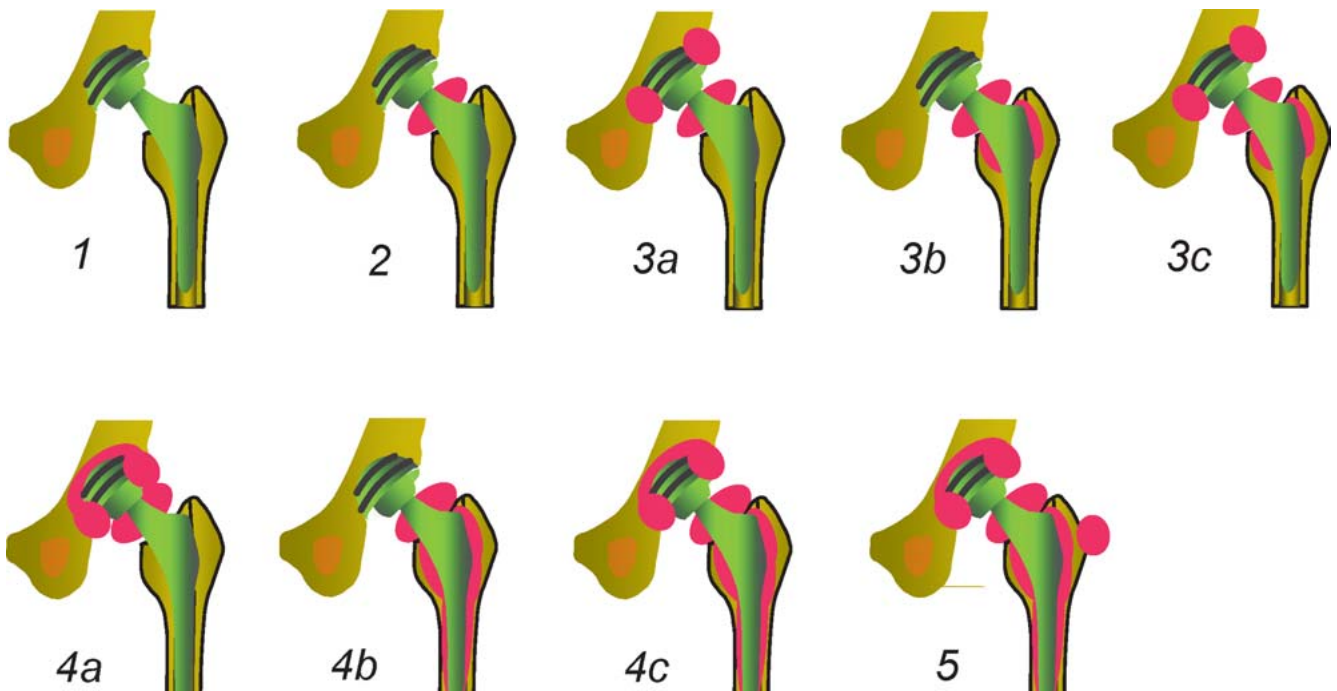
### Entzündungszintigrafie mit $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

Es ist hinreichend bekannt, dass  $^{18}\text{F}$ -FDG nicht nur zur Tumordetektion eingesetzt werden kann, sondern auch in Entzündungsherden anreichert. Grundlage ist der Transport des  $^{18}\text{F}$ -FDG durch die Zellmembran in Entzündungszellen, der über drei verwandte Oberflächenproteine der Glukosetransporter (GLUT 1–GLUT 3) erfolgt. Dabei ist es für die Befundinterpretation wichtig zu wissen, dass es im Gegensatz zur Skelettszintigrafie zu einer meistens schnellen Befundnormalisierung nach Trauma oder chirurgischen Interventionen am Skelettsystem bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET kommt. Zhuang et al. identifizierten bei 1517 Patienten 14 Patienten mit Frakturen oder operativen Eingriffen innerhalb der letzten drei Monate vor der PET-Untersuchung und 23 Patienten, deren Trauma oder operativer Eingriff länger als 3 Monate zurücklag. Von den letztgenannten 23 Patienten hatten mit Ausnahme eines Patienten alle eine unauffällige  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung in der jeweiligen Region. Bei dem einen Patienten mit auffälligem Befund wurde eine Osteomyelitis nachgewiesen. Von den 14 Patienten mit einer Vorgeschichte von weniger als 3 Monaten hatten nur 6 Patienten eine pathologische  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung [60]. Dieselbe Arbeitsgruppe berichtete über gute Ergebnisse bei der Diagnostik von Endoprothesen: Zhuang et al. untersuchten 62 Patienten mit 74 Endoprothesen und ermittelten für  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET eine Sensitivität von 90%, eine Spezifität von 89% und eine diagnostische Genauigkeit von 89% hinsichtlich des Nachweises einer infizierten Hüft-Endoprothese [61]. Zhuang et al. berichteten aber auch über eine persistierende unspezifische  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung um den Prothesenhals bei 9 klinisch unauffälligen Patienten, die 3, 6 und 12 Monate nach Operation mit  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET untersucht wurden. Bei weiteren 17/21 Hüft-TEP zeigte sich eine erhöhte  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung um den Prothesenhals und -kopf bei einem mittleren Intervall zwischen Operation und  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET von 71 Monaten. Eine periprothetische Anreicherung kann bei asymptomatischen Patienten also lange nach der Operation im Sinne einer unspezifischen Anreicherung persistieren [62]. Die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET zum Nachweis einer Entzündung bei orthopädischen Prothesen wurde von Chacko et al. mit 96% benannt [63].

Aufgrund dieser unspezifischen Anreicherung wurde von verschiedenen Arbeitsgruppen das Verteilungsmuster der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung um die Hüft-TEP analysiert, um auf diese Art und Weise eine unspezifische von einer lockerungs- oder infektbedingten Anreicherung zu differenzieren. Chacko et al. zeigten, dass nicht die Intensität der  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung sondern das Verteilungsmuster um die Prothese für die Diagnose einer Protheseninfektion wichtig sind: 11 von 12 Patienten mit einer gesicherten Protheseninfektion hatten eine erhöhte  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung zwischen der Prothese und dem Knochen [64]. Auch Manthey et al. konnten bei 23 Patienten mit insgesamt 14 Hüft-

und 14 Knieprothesen über eine Analyse des Anreicherungsmusters und der Anreicherungsintensität eine aseptische von einer septischen Prothesenlockerung oder einer Synovialitis differenzieren [65]. Histopathologische Untersuchungen zeigten, dass neben bekannten Ursachen wie einer infektionsbedingten <sup>18</sup>F-FDG-Anreicherung auch die polyethylenabriebbedingte Fremdkörperreaktion als Ursache einer periprothetischen <sup>18</sup>F-FDG-Anreicherung aufzuführen ist [66–70]. Cremerius et al. unterteilten bei 18 Patienten die Grenzfläche zwischen Prothese und umgebendem Weichteil-/Knochengewebe in 12 Segmente entsprechend der Einteilung von DeLee und Charnley [71] bzw. Gruen et al. [72], wobei jedem Segment ein visueller Uptake-Score von 0 bis 3 zugeordnet wurde. Eine Pfannenlockerung korrelierte mit einem erhöhten Uptake im mittleren Azetabulum, eine Schaftlockerung mit einem erhöhten Uptake entlang des proximalen bis mittleren lateralen Schaftes sowie des proximalen medialen Schaftes. Protheseninfekte korrelierten mit einem erhöhten Uptake entlang des mittleren lateralen Schaftes. Bei zusätzlicher Berücksichtigung eines Grad-3-Uptake im Schaftbereich ergab sich eine Treffsicherheit der PET in der Detektion einer aseptischen Pfannenlockerung von 72%, in der Detektion einer aseptischen Schaftlockerung von 78% und in der Detektion einer septischen Lockerung von 89% [73]. Mumme et al. ermittelten eine Sensitivität von 91%, eine Spezifität von 92% und eine diagnostische Genauigkeit von 91% für die FDG-PET beim Nachweis einer Hüftprothesenlockerung unter 50 Patienten mit 70 Hüft-TEP. Die 3-Phasen-Skelettszintigrafie schnitt mit einer Sensitivität von 78%, einer Spezifität von 70% und einer diagnostischen Genauigkeit von 74% deutlich schlechter ab [74, 75]. Stumpe et al. erreichten beim Vergleich der Skelettszintigrafie mit der

<sup>18</sup>F-FDG-PET zur Differenzierung einer Protheseninfektion von einer aseptischen Lockerung bei 35 Patienten mit schmerzhaften Hüft-TEP eine diagnostische Genauigkeit von 69% mit der <sup>18</sup>F-FDG-PET; einen vergleichbaren Wert erzielte die Skelettszintigrafie. <sup>18</sup>F-FDG-PET war dabei spezifischer, aber weniger sensitiv als konventionelle Röntgenbilder für die Diagnose einer Protheseninfektion [76]. Eine eigene, prospektive Studie an 27 Patienten mit schmerzhafter Endoprothese (22 Hüft-TEP und 5 Knie-TEP) sowie weiteren 9 kontralateralen, asymptomatischen Prothesen ergab, dass eine zuverlässige Differenzierung zwischen polyethylenabriebbedingter Fremdkörperreaktion und bakteriell bedingter Entzündung mit <sup>18</sup>F-FDG-PET nicht möglich war, da beide Zustände ähnliche Anreicherungsmuster verursachen können. Hinsichtlich der Interpretation von <sup>18</sup>F-FDG-Anreicherungen um eine Hüft-TEP ist auf die Anreicherungsmuster in **Abb. 2** hinzuweisen. Ein Differenzierungsversuch über den SUV scheiterte aufgrund deutlich überlappender Werte. Aufgrund der hohen Sensitivität der Methode, rechtfertigt jedoch eine fehlende <sup>18</sup>F-FDG-Anreicherung oder ein lediglich unspezifisches Anreicherungsmuster [62, 70] bei diagnostisch unklarer Situation den Verzicht auf eine Operation [70] und ein solcher Befund in der <sup>18</sup>F-FDG-PET bahnt die weitere klinische Vorgehensweise. Dabei stehen die Ergebnisse auch in Übereinstimmung mit Ergebnissen von Freudenberg et al., die darauf hinwiesen, dass mit der Skelettszintigrafie bzw. der PET unter Verwendung von <sup>18</sup>F-Fluorid eine Knochenstoffwechselsteigerung und somit eher die Prothesenlockerung dargestellt wird, wohingegen mit der PET unter Verwendung von <sup>18</sup>F-FDG entzündliches Gewebe sichtbar gemacht wird. Dabei kann es sich bei dem entzündlichen Gewebe sowohl um Polyethylen-Abriebmaterial als auch um eine Protheseninfektion handeln [77].



**Abb. 2** Musterbewertung der <sup>18</sup>F-FDG-PET bei Hüftendoprothesen (aus [70, 75]).  
 Keine Lockerung: 1 kein erhöhter FDG-Uptake  
 2 erhöhter FDG-Uptake Prothesenhals  
 3a erhöhter FDG-Uptake Prothesenhals + Teile der Pfanne  
 3b erhöhter FDG-Uptake Prothesenhals + proximaler Schaft  
 3c Muster 3a + 3b  
 Lockerung: 4a erhöhter FDG-Uptake Prothesenhals + gesamte Pfanne  
 4b erhöhter FDG-Uptake Prothesenhals + weite Teile Schaft  
 4c Muster 4a + 4b  
 Infektion: 5 erhöhter FDG-Uptake im periprothetischen Weichteilmantel



Vanquickenborne et al. verglichen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET und  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierte Leukozyten zum Nachweis einer Hüftprotheseninfektion bei 17 Patienten.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET erreichte eine Sensitivität von 88% und eine Spezifität von 78%. Damit erreichte  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET eine vergleichbare Sensitivität wie die Kombination von Skelettszintigrafie und Leukozytenszintigrafie mit 88%, allerdings war die Spezifität der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET etwas niedriger (78 vs. 100%) [78].

Love et al. aus der Arbeitsgruppe von Palestro verglichen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET mit dem „Goldstandard“  $^{111}\text{In}$ -markierte Leukozyten/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid bei 59 Patienten mit schmerzhaften Endoprothesen, darunter 40 Hüft-TEP. Es wurden verschiedene Befundungskriterien bei der Beurteilung des  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET verwendet. Eine Infektion wurde vermutet, wenn 1. eine periprotetische  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung nachweisbar war, unabhängig von der Lokalisation und Intensität, 2. eine periprotetische  $^{18}\text{F}$ -FDG Anreicherung nachweisbar war ohne korrespondierende Knochenmarkanreicherung, 3. nur eine Anreicherung an der Prothesen-/Knochenoberfläche, unabhängig von der Intensität, 4. eine semiquantitative Auswertung vorgenommen wurde. Die Sensitivität der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zum Nachweis einer Protheseninfektion lag unter Anwendung des 1. Beurteilungskriteriums bei 100%, allerdings betrug die Spezifität nur 9%. Die Beurteilungskriterien 2–4 erreichten abnehmende Sensitivitäten von 96%, 52% und 36%. In gleichem Maße stiegen die Werte für die Spezifität und betrugen 35%, 44% und 97%. Demgegenüber betrugen für die kombinierte  $^{111}\text{In}$ -markierte Leukozyten-/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid-Szintigrafie die Sensitivität 100%, die Spezifität 91% und die diagnostische Genauigkeit 95%. Die Autoren schlussfolgerten, dass, egal welche Beurteilungskriterien bei der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET angewandt werden,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET unter Verwendung einer

Koinzidenzkamera schlechter ist als die etablierte Methode der kombinierten  $^{111}\text{In}$ -markierte Leukozyten-/ $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid-Szintigrafie und diese nicht ersetzen kann [79].

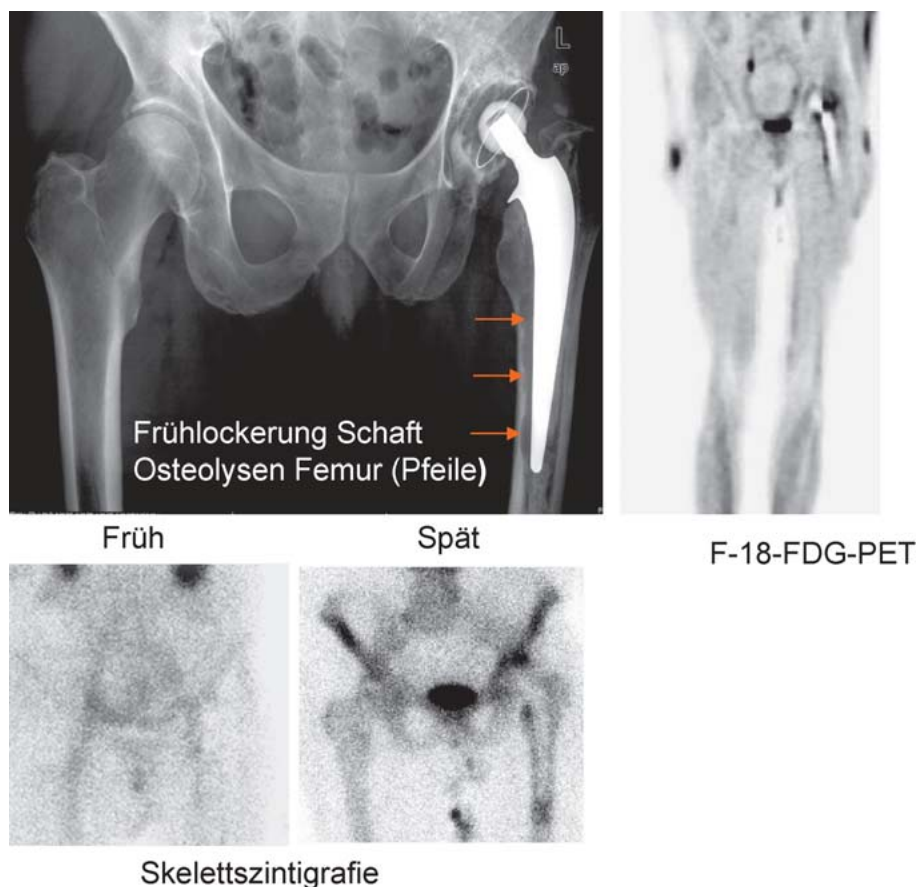
Es ist darauf hinzuweisen, dass Artefakte im Sinne scheinbar vermehrter Anreicherung bei der Untersuchung von Hüftprothesen mittels PET bzw. PET-CT beschrieben wurden. Die Art der Prothese, die Absorptionseigenschaften des umgebenden Gewebes und die Methode der Transmissionsmessung ( $^{68}\text{Ge}$  oder CT) haben einen Einfluss auf das Auftreten von Artefakten. Patientenbewegungen können Artefakte verstärken. Die Verwendung iterativer Rekonstruktionsalgorithmen kann Artefakte verringern [80]. Allerdings scheinen die Effekte eine klinisch eher geringe Rolle zu spielen, insbesondere wird im Gegensatz zu CT oder MRT die diagnostische Genauigkeit zum Nachweis einer Infektion durch Metallimplantate bei der PET nicht beeinträchtigt [81].

Die **Abb. 3** zeigt eine aseptische TEP-Lockerung links mit geringem Polyethylen-Abrieb, die **Abb. 4** eine aseptische TEP-Lockerung rechts mit deutlichem Polyethylen-Abrieb. Die **Abb. 5** zeigt eine septische TEP-Lockerung mit Keimnachweis von Staph. aureus (**Abb. 3–5**).

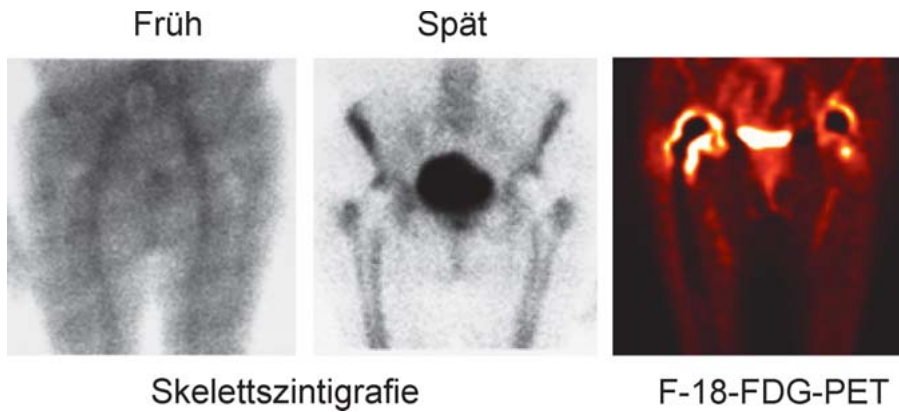
### Knie-TEP

#### ▼ Skelettszintigrafie

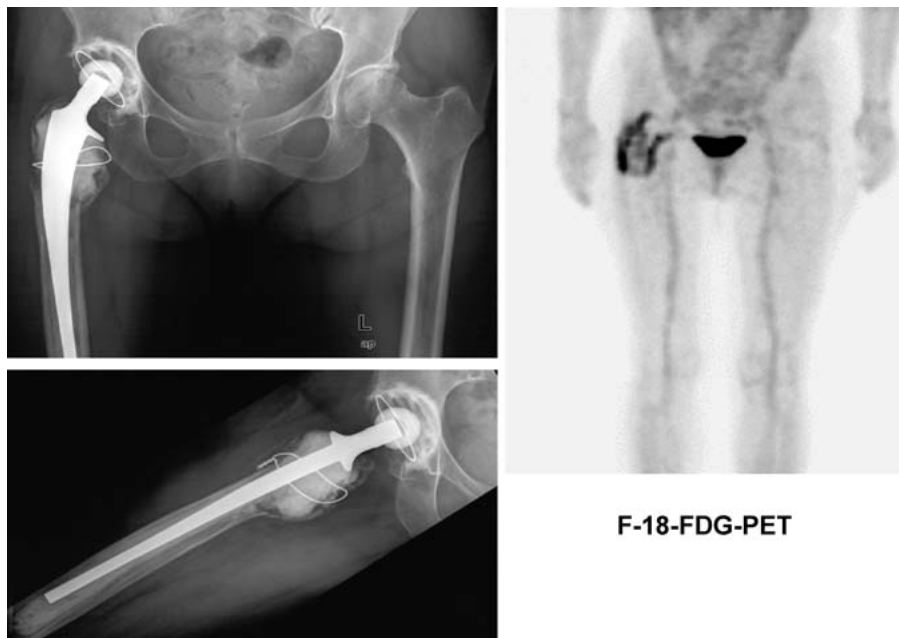
Das szintigrafische Anreicherungsmuster um eine Knie-TEP ist wesentlich variabler als um eine Hüft-TEP. Es gibt eine beträchtliche Zahl von asymptomatischen Patienten mit einer persistierenden periprotetischen Anreicherung auch mehrere Jahre nach der Implantation [32, 82, 83]. Etwa 60% der femoralen Pro-



**Abb. 3** TEP-Lockerung links mit geringem Polyethylen-Abrieb. 63-jähriger Patient mit TEP-Lockerung links. Die TEP-Lockerung wird durch die saumförmige Mehranreicherung in der Spätphase bei unauffälliger Frühphase in der Skelettszintigrafie gut dargestellt. In der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET teils saumförmige teils punktuelle Mehranreicherungen als Ausdruck der Lockerung und der Osteolysen (Pfeile markieren die Osteolysen,  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET mit korrespondierenden punktuellen Mehranreicherungen). Mikrobiologischer Ausschluss einer Keimbesiedlung (14-tägige Kultur und PCR).



**Abb. 4** TEP-Lockerung rechts mit deutlichem Polyethylen-Abrieb. 69-jährige Patient mit in der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET deutlicher (aseptischer) Entzündung aufgrund von erheblichem Polyethylenabrieb mit TEP-Lockerung rechts. Mikrobiologischer Ausschluss einer Keimbesiedlung. Die Skelettszintigrafie stellt die Entzündung und die Lockerung nicht adäquat dar. Histologie: deutlicher Polyethylenabrieb (Abbildung aus Delank et al. [70] mit freundlicher Genehmigung des Verlages).



**Abb. 5** TEP-Infektion mit Staph. aureus. 72-jähriger Patient mit deutlicher und breitflächiger periartikulärer und Weichteilanreicherung bei mit Staph. aureus infizierter Hüft-TEP bei Z. n. TEP-Wechsel.

thesenanteile und etwa 90% der tibialen Prothesenanteile zeigen eine persistierende periprothetische Anreicherung, wobei die Prothesenimplantation länger als 1 Jahr zurückliegt [82, 83]. Darüber hinaus treten nahezu 70% der Infektionen innerhalb des ersten Jahres nach Knie-TEP-Implantation auf. In diesem Zeitraum ist das periprothetische Anreicherungsmuster so variabel, dass nur ein nicht vermehrter Knochenstoffwechsel, d. h. ein unauffälliges Skelettszintigramm ein aussagekräftiges Ergebnis darstellt. Palestro et al. untersuchten die Wertigkeit der Skelettszintigrafie zur Diagnose einer infizierten Knie-TEP und konnten nachweisen, dass die Skelettszintigrafie weder sensitiv (76%) noch spezifisch (50%) war [39].

### Konventionelle nuklearmedizinische Methoden zur Entzündungsdiagnostik

#### Gallium-67-Szintigrafie

Skelett- und Gallium-67-Szintigramme wurden seit den 1970er-Jahren zur Abklärung von schmerzhaften Prothesen der unteren Extremität und zum Nachweis einer Osteomyelitis eingesetzt. Die Sensitivität der kombinierten Skelett- und Gallium-67-Szintigrafie ist mit 38% schlecht, nur bei einem Viertel bis einem Drittel der Patienten mit nachgewiesener Knochen- bzw. Protheseninfektion wurde diese mit der genannten kombinierten Untersuchung detektiert [61, 84, 85].

#### $^{111}\text{In}$ - oder $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierte Leukozyten

Wolf et al. lokalisierten die infektiösen Prädilektionsstellen mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierten Leukozyten und berichteten über eine vorwiegende Infektlokalisation im proximalen Tibiaschaft bei Knie-Endoprothesen bei insgesamt 11 untersuchten Knie-Endoprothesen mit 5 unauffälligen und 6 pathologischen Ergebnissen [41]. Pelosi et al. zeigten eine verbesserte diagnostische Genauigkeit hinsichtlich eines Infektnachweises mit  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierten Leukozyten alleine mittels semiquantitativer Auswertung auch bei Knie-Endoprothesen über eine im Zeitverlauf zunehmende Anreicherung in Infektherden. Mit dieser semiquantitativen Auswertung erreichten Pelosi et al. diagnostische Genauigkeiten wie andere Autoren dies von der kombinierten Leukozyten-/Knochenmarkszintigrafie berichteten [43].

#### Entzündungszintigrafie mit markierten Antikörpern / Antikörperfragmenten

Gratz et al. berichteten über 17 Patienten, von denen wenige Patienten eine infizierte Knie-TEP hatten. Die Sensitivität der markierten Antikörper ( $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -markierter Anti-SSEA-1 monoklonaler Maus IgM Antikörper, SORIN, Biomedica, Saluggia, Italien) lag bei 95%, die Spezifität bei 96%. Die zur Befundkorrelation verwendeten  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -HMPAO-markierten Leukozyten hatten eine Sensitivität von 91% und eine Spezifität von 82% [86]. Palestro

et al. untersuchten Patienten mit vermuteter Osteomyelitis, darunter 12 Patienten mit prothetischem Gelenkersatz (6 × Hüft-TEP und 6 × Knie-TEP). Dabei zeigte die Entzündungsszintigrafie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Antikörpern (Sensitivität 91 %, Spezifität 69 %) eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit wie die Entzündungsszintigrafie mit  $^{111}\text{In}$ -markierten Leukozyten (Sensitivität 91 %, Spezifität 62 %). Die kombinierte Beurteilung mit einer Skelettszintigrafie, die als alleinige Methode zwar mit 100 % sehr sensitiv, aber mit 38 % wenig spezifisch war, ergab für die kombinierte Beurteilung mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Antikörpern eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 85 % und mit  $^{111}\text{In}$ -markierten Leukozyten eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 77 %. Dabei waren die Ergebnisse der Szintigrafie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Antikörpern für die 6 Patienten mit Knie-TEP besser (3 × richtig-positiv und 3 × richtig-negativ) als die Ergebnisse für die Hüft-TEP-Patienten (1 × richtig-positiv, 2 × richtig-negativ, aber 1 × falsch-positiv und 2 × falsch-negativ) [87].

Klett et al. untersuchten den Antigranulozyten-Antikörper BW 250/183 zum Nachweis einer Protheseninfektion bei 26 Patienten mit Knie-TEP. Es wurden Aufnahmen nach 4–6 und nach 23–25 h p.i. angefertigt. Eine Infektion wurde angenommen, wenn die Anreicherung um die Prothese um mehr als 10 % im Vergleich zum normalen Knochenmark anstieg. Auch wenn die Ergebnisse etwas schlechter waren als bei Hüftprothesen, so erreichten Klett et al. bei Knieprothesen eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 80 %, einen positiven Vorhersagewert von 81 % und einen negativen Vorhersagewert von 100 % sowie eine diagnostische Genauigkeit von 89 % [88]. Kordelle et al. stellten fest, dass die Stufendiagnostik aus C-reaktivem Protein und  $^{99m}\text{Tc}$ -markierten Antigranulozyten-Antikörpern eine gute Aussage zur Infektaktivität bei primärer oder sekundärer Resektionsarthroplastik sowie nach operativ saniertem Kniegelenkempyem vor Knie-TEP-Implantation erlaubt [47].

### $^{111}\text{In}$ IgG

Nijhof et al. untersuchten im Zeitraum von 1991 bis 1995  $^{111}\text{In}$ -markiertes IgG zur Diagnostik einer Infektion bei 17 Knie-Endoprothesen. Die Sensitivität betrug 100 % bei einer Spezifität von 50 %, der positive Vorhersagewert lag bei lediglich 30 %, der negative Vorhersagewert bei 100 % [50].

### $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin

Larikka et al. kamen bei 16 Patienten, von denen 7 eine infizierte und 9 eine nicht-infizierte Knie-Endoprothese hatten, mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin auf eine Sensitivität von 86 %, eine Spezifität von 78 %, einen positiven Vorhersagewert von 75 % und einen negativen Vorhersagewert von 88 % sowie eine diagnostische Genauigkeit von 81 % zum Nachweis einer infizierten Knie-Endoprothese [57].

### Entzündungsszintigrafie mit $^{18}\text{F}$ -FDG-PET

Van Acker et al. verglichen  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-markierte Leukozyten und die Skelettszintigrafie zur Abklärung der schmerzhaften Knie-TEP. Bei 21 prospektiv untersuchten Patienten ergab sich für die  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-markierten Leukozyten eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 53 % und ein positiver Vorhersagewert von 42 %.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET hatte eine Sensitivität von 100 %, eine Spezifität von 73 % und einen positiven Vorhersagewert von 60 %. Wenn nur Läsionen vergleichend gewertet wurden, die sich auch in der dritten Phase der Skelettszintigrafie darstellten, ergab sich eine Spezifität der  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-markierten Leukozyten von 93 % und der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET von 80 %.

Zwei von drei falsch-positiven PET-Untersuchungen waren durch eine Prothesenlockerung verursacht. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Kombination aus Skelettszintigrafie und Entzündungsszintigrafie mit  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO-markierten Leukozyten eine hohe Spezifität hinsichtlich des Nachweises einer Knie-TEP-Infektion hat und die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET hier keinen gesicherten zusätzlichen Nutzen hat [89]. Demgegenüber äußerten sich Zhuang et al. über die viel versprechende Rolle der  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET zur Detektion einer Protheseninfektion: Zhuang et al. untersuchten 62 Patienten mit 36 Knieprothesen. Dabei lag der Zeitabstand zwischen Implantation und FDG-PET-Untersuchung für die meisten Patienten zwischen 1 und 8 Jahren. Als Beurteilungskriterium für eine Infektion führen Zhuang et al. eine vermehrte Anreicherung am Knochen-Prothesen-Interface im Vergleich zum angrenzenden Weichteilgewebe auf. Dabei zeigte die FDG-PET-Untersuchung 10 richtig positive Befunde unter 11 infizierten Knie-TEP. Demgegenüber konnten in 7 positiven FDG-PET-Untersuchungen bei 25 Knie-Endoprothesen Infektionen nicht bestätigt werden. Es ergab sich somit für die  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET eine Sensitivität von 91 %, eine Spezifität von 72 % und eine diagnostische Genauigkeit von 78 % zum Nachweis einer infizierten Knie-Endoprothese. Zhuang et al. wiesen darauf hin, dass die diagnostische Genauigkeit für den Nachweis einer infizierten Knie-TEP schlechter ist als für den Nachweis einer infizierten Hüft-TEP [61]. Die diagnostische Genauigkeit der FDG-PET bei der Beurteilung von Knieprothesen wurde von Chacko et al. mit 81 % benannt [63]. Auch Manthey et al. konnten bei 23 Patienten mit 28 Prothesen, darunter 14 Knie-TEP, nachweisen, dass über die Beurteilung einer kräftigen Anreicherung an der Prothesen-Knochen-Grenzfläche eine Protheseninfektion diagnostizierbar war. Eine intermediäre Anreicherung wurde als Lockerung gewertet, eine Anreicherung in der Synovia als Synovialitis. Manthey et al. identifizierten eine infizierte und zwei gelockerte Knie-TEP, neun Knie-TEP mit Synovialitis und eine unauffällige Knie-TEP [65]. Stumpe et al. untersuchten 28 Patienten mit schmerzhafter Knie-Endoprothese. Eine diffuse synoviale FDG-Anreicherung wurde bei 27 Patienten gefunden und eine zusätzliche fokale extrasynoviale FDG-Anreicherung bei 19 Knie-Endoprothesen. Ein Zusammenhang mit der Schmerzlokalisierung wurde nicht gefunden. Stumpe et al. schlussfolgerten, dass die FDG-PET-Untersuchung keinen Beitrag hinsichtlich der Diagnostik oder des Managements bei Patienten mit persistierender Schmerzsymptomatik nach Knie-Endoprothesen-Operation liefert [90]. Obwohl in einer eigenen Arbeit bei 27 Patienten nur 5 Patienten mit Knie-TEP zur Revisions-Operation anstanden, deutete sich an, dass die Interpretation einer  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung um eine Knie-TEP sehr viel schwieriger ist als um eine Hüft-TEP. Während für die Hüft-TEP Anreicherungsmuster publiziert sind (► Abb. 2), konnten typische Anreicherungsmuster für eine Knie-TEP bisher nicht identifiziert werden. Bei der Knie-TEP ist die Differenzierung zwischen bakteriell bedingter  $^{18}\text{F}$ -FDG-Anreicherung und Synovialitis bisher nicht zufriedenstellend möglich [70].

### Methodische Limitationen bei der Bewertung der Publikationen



Bei der Bewertung der Publikationen und der Frage, welche Konsequenzen für das eigene Vorgehen erwachsen, kommt der Analyse des jeweils untersuchten Patientenkollektivs eine wichtige Bedeutung zu.

- ▶ Bei der Wertung der Literatur ist festzustellen, dass in den Publikationen oft Mischkollektive mit überwiegend kleinen Patientenzahlen publiziert werden und sich unter den Patienten dann einige mit Hüft- oder Knie-TEP befinden, diese aber beispielsweise mit Osteomyelitisfragestellungen des peripheren oder zentralen Stammskelettes vermischt werden und es schwierig sein kann, aus den Publikationen den Wert der Methode für ein spezielles Subkollektiv zu definieren. Insgesamt ist es für den klinischen Anwender wenig hilfreich, wenn völlig unterschiedliche klinische Fragestellungen vermischt werden und Patientenkollektive nicht sauber definiert werden.
- ▶ Weiterhin ist zu beachten, gegen welchen Goldstandard die jeweilige nuklearmedizinische Methode evaluiert wurde. Im Falle einer orthopädischen Protheseninfektion ist die histopathologische und mikrobiologische Bestätigung zu fordern. Im Falle eines konservativen Vorgehens ist es nicht geklärt, wie lange die Nachbeobachtungszeit (1 Monat?, 6 Monate?, 1 Jahr? oder länger?) sein soll, um entsprechende Rückschlüsse auf die Wertigkeit einer nuklearmedizinischen Untersuchungstechnik zu ziehen. Hier ist jeweils zu hinterfragen, wie genau gegen den geforderten Goldstandard gemessen wurde.

### Ökonomische Aspekte

FDG-PET wird oft als kostenintensive, komplizierte nuklearmedizinische Methode wahrgenommen. Dabei ist es durchaus gerechtfertigt anzunehmen, dass FDG-PET als singuläres Untersuchungsverfahren kostengünstiger ist als die Kombination konventioneller nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren. Darüber hinaus ist die Auflösung der PET besser als die der Gammakamera. Zudem ist das Ergebnis der PET binnen weniger Stunden verfügbar, wohingegen die Kombination mehrerer konventioneller nuklearmedizinischer Untersuchungsverfahren eine mehrtägige Untersuchungsdauer bedeutet [61]. Die mittleren Kosten für eine infizierte orthopädische Endoprothese werden in den USA demgegenüber mit \$ 50 000 bis \$ 60 000 angegeben [91].

### Zusammenfassende Wertung und klinische Vorgehensweise

Die Tatsache, dass eine große Zahl von Methoden im Laufe der Jahre publiziert wurde, um bei der schmerzhaften Hüft- oder Knie-TEP eine Lockerung und eine Prothesenentzündung nachzuweisen und beide Zustände voneinander zu differenzieren, deutet an, dass keine nuklearmedizinische Methode überragend abschneidet. In der internationalen Literatur dominiert die Meinung, dass die kombinierte Entzündungs- und Knochenmarkdiagnostik mit markierten Leukozyten und  $^{99m}\text{Tc}$ -Schwefelkolloid die besten Ergebnisse liefert. Dabei ist darauf hinzuweisen, dass diesbezüglich die überwiegende Zahl der Arbeiten von ein und derselben Arbeitsgruppe um Palestro publiziert wurde. In Deutschland ist die Methode in der publizierten Form nicht verfügbar, zudem ist die Methode zeitaufwendig, kostenintensiv und erfordert den direkten Umgang mit Blut. Daher ist bei der betrachteten Fragestellung die Entzündungsszintigrafie mit markierten Antikörpern bzw. Antikörperfragmenten für die meisten Nuklearmediziner derzeit die Methode der ersten Wahl,

wobei bei semiquantitativer Auswertung eine vergleichbare diagnostische Genauigkeit erreichbar ist.  $^{18}\text{F}$ -FDG-PET kann letztendlich nicht sicher zwischen Polyethylen-Abriebmaterial, welches eine abakterielle Entzündung hervorruft und einer septischen Entzündung unterscheiden, wenngleich eine Bewertung des Verteilungsmusters an der Hüfte eine durchaus akzeptable Differenzierung erlaubt. Auch kann ein unauffälliger FDG-PET-Befund eine Entzündung mit hoher diagnostischer Genauigkeit ausschließen. Am Knie ist eine vergleichbare Bewertung des FDG-Anreicherungsmusters bisher nicht gelungen, weshalb die Entzündungsszintigrafie mit markierten Antikörpern bzw. Antikörperfragmenten für die meisten Nuklearmediziner auch hier die Methode der ersten Wahl darstellen dürfte. Durchaus enttäuschend ist, dass ein prinzipiell attraktiver Ansatz, mit  $^{99m}\text{Tc}$ -Ciprofloxacin eine Infektion sicher zu diagnostizieren, nicht zu den gewünschten Resultaten geführt hat. Es ist festzustellen, dass kein nuklearmedizinisches Verfahren einen direkten Erregernachweis führen kann. Daher ist es erforderlich, die Limitationen der nuklearmedizinischen Diagnostik zu kennen. Um zu einer klinischen Problemlösung zu gelangen, sind vor allem klinische Erfahrung und die zusammenschauende Wertung von Anamnese, klinischen Befunden und Ergebnissen der aufgeführten Untersuchungsmethoden erforderlich. Auch die nicht-nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden sind weit davon entfernt, immer eindeutige und richtige Ergebnisse zu liefern. Die zusammenschauende Wertung macht es jedoch möglich, mit hoher klinischer Treffsicherheit eher die aseptische Prothesenlockerung oder eher die Protheseninfektion zu erkennen. Ein diagnostischer Algorithmus wird in **Abb. 1** angeboten. Bei nicht eindeutiger Festlegung soll nicht vergessen werden, dass Verlaufsuntersuchungen die Festlegung hinsichtlich der Differenzialdiagnose ermöglichen können. Insbesondere ist es nicht nachzuvollziehen, wenn aus einem überbewerteten Strahlenrisiko oder unbegründeter Strahlenangst medizinisch indizierte nuklearmedizinische Untersuchungen bei den typischerweise älteren Patienten nicht vorgenommen werden. Die reale Einbuße an Lebensqualität und die real existierenden Gefährdungen durch eine nicht ordnungsgemäß funktionierende Hüft- oder Knieprothese überwiegen bei weitem gegenüber einem theoretischen, in die Zukunft extrapolierten Strahlenrisiko.

### Literatur

- 1 Steinberg DR, Steinberg ME. The early history of arthroplasty in the United States. *Clin Orthop* 2000; 374: 55–89
- 2 McKee GK, Watson-Farrar J. Replacement of arthritic hips by the McKee-Farrar prosthesis. *J Bone Joint Surg [Br]* 1966; 48: 245–259
- 3 Wagner H. Surface replacement arthroplasty of the hip. *Clin Orthop Relat Res* 1978; 134: 102–130
- 4 Love C, Tomas MB, Marwin SE, Pugliese PV, Palestro CJ. Role of nuclear medicine in the diagnosis of the infected joint replacement. *RadioGraphics* 2001; 21: 1229–1238
- 5 National Institutes of Health. Deep infections of total joint replacement. PA Number PA-00-014. NIH, Bethesda 1999
- 6 Darouiche RO. Treatment of infections associated with surgical implants. *N Engl J Med* 2004; 350: 1422–1429
- 7 Palestro CJ, Love C. Painful Joint Prostheses: The role of nuclear medicine. In: Signore A, Liberatore M, Scopinaro F. Nuclear medicine in the management of inflammatory and infectious diseases. Springer, Heidelberg 2003; 61–69
- 8 Fisher DA. Evaluation of the painful total hip arthroplasty. *Semin Arthroplast* 1992; 3: 229–238
- 9 Massari L, Grandini N. Orthopaedic infections: The orthopaedic surgeon's update on prosthesis infection. In: Signore A, Liberatore M, Scopinaro F. Nuclear medicine in the management of inflammatory and infectious diseases. Springer, Heidelberg 2003; 53–57

- 10 Martino P. Orthopaedic infections: The infectious disease specialist's point of view. In: Signore A, Liberatore M, Scopinaro F. Nuclear medicine in the management of inflammatory and infectious diseases. Springer, Heidelberg 2003; 58–60
- 11 Malchau H, Herberts P, Södermann P, Odén A. Update and validation of results from the Swedish National Hip Arthroplasty Registry 1979–1998. Prognosis of Total Hip Replacement. 67<sup>th</sup> Annual Meeting of the American Academy of Orthopaedic Surgeons (AAOS), March 15–19, 2000, Orlando, USA
- 12 Palestro CJ. Nuclear Medicine, the painful prosthetic joint, and orthopedic infection. *J Nucl Med* 2003; 44: 927–929
- 13 Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB. Infection after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]* 1996; 78: 512–523
- 14 Harris WH, Sledge CB. Total hip and total knee replacement (Part 1). *N Engl J Med* 1990; 323: 725–731
- 15 Harris WH, Sledge CB. Total hip and total knee replacement (Part 2). *N Engl J Med* 1990; 323: 801–807
- 16 Maloney WJ, Smith RL. Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty: the role of particulate wear debris. *J Bone Joint Surg [Am]* 1995; 77: 1448–1461
- 17 Wooley PH, Nasser S, Fitzgerald Jr RH. The immune response to implant materials in humans. *Clin Orthop* 1996; 326: 63–70
- 18 Toubis CA, Kronick JL, Wooley PH, Nasser S. Total joint arthroplasty and the immune response. *Semin Arth Rheum* 1997; 27: 44–47
- 19 Hansen T, Otto M, Buchhorn GH et al. New aspects in the histological examination of polyethylene wear particles in failed total joint replacements. *Acta Histochem* 2002; 104: 263–269
- 20 Della Valle CJ, Bogner E, Desai P. Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg [Am]* 1999; 81: 684–689
- 21 Elke R, Morscher E, Schwaller C, Zimmerli W. Revisionsprothetik in Orthopädie und orthopädische Chirurgie Becken, Hüfte. (Hrsg.). C. Tschauner Thieme, Stuttgart 2004
- 22 Feldmann DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]* 1995; 77: 1807–1813
- 23 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: 672–683
- 24 Tobin EH. Prosthetic joint infections: controversies and clues. *Lancet* 1999; 353: 770–771
- 25 Palestro CJ, Torres MA. Radionuclide imaging in orthopaedic infections. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 334–345
- 26 Ashbrooke AB, Calvert PT. Bone scan appearance after uncemented hip replacement. *J R Soc Med* 1990; 83: 768–769
- 27 Gulino MT, Bertolazzi L. Scintigraphy used to compare cemented and cementless prostheses: two-year follow-up. *Ital J Orthop Traumatol* 1988; 14: 95–105
- 28 Voth E. Traumata und postoperative Folgezustände. *Der Nuklearmediziner* 1997; 20: 245–251
- 29 Utz JA, Lull RJ, Galvin EG. Asymptomatic total hip prosthesis: natural history determined using Tc-99m MDP bone scans. *Radiology* 1986; 161: 509–512
- 30 Oswald SG, Van Nostrand D, Savory CG, Callaghan JJ. Three-phase bone scan and indium white blood cell scintigraphy following porous coated hip arthroplasty: a prospective study of the prosthetic tip. *J Nucl Med* 1989; 30: 1321–1331
- 31 Oswald SG, Van Nostrand D, Savory CG, Anderson JH, Callaghan JJ. The acetabulum: a prospective study of three-phase bone and indium white blood cell scintigraphy following porous-coated hip arthroplasty. *J Nucl Med* 1990; 31: 274–280
- 32 Rosenthal L. Hip and knee prostheses: evaluation of the natural history of periprosthetic bone changes. *Semin Nucl Med* 1997; 27: 346–354
- 33 Williamson BR, McLaughlin RE, Wang GW, Miller CW, Teates CD, Bray ST. Radionuclide bone imaging as a means of differentiating loosening and infection in patients with a painful total hip prosthesis. *Radiology* 1979; 133: 723–725
- 34 Schicha H, Perner K, Voth E, Reith HG, Willert HG, Emrich D. Zementfreie Implantation von Zweymüller-Endler-Totalendoprothesen der Hüfte – Klinische, röntgenologische und szintigraphische Verlaufskontrolle über zwei Jahre. *Nuklearmedizin* 1986; 25: 55–60
- 35 Seabold JE, Palestro CJ, Brown ML, Datz FL, Forstrom LA, Greenspan BS, McAfee JG, Schauwecker DS, Royal HD. Procedure guideline for gallium scintigraphy in inflammation. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1997; 38: 994–997
- 36 Love C, Opoku-Agyemang P, Thomas MB, Marwin SE, Palestro CJ. Diagnosing the infected joint replacement: leukocyte/marrow versus bone/gallium imaging. *Radiology* 2001; 221: 613
- 37 Seabold JE, Forstrom LA, Schauwecker DS, Brown ML, Datz FL, McAfee JG, Palestro CJ, Royal HD. Procedure guideline for indium-111-leukocyte scintigraphy for suspected infection/inflammation. Society of Nuclear Medicine. *J Nucl Med* 1997; 38: 997–1001
- 38 Palestro CJ, Kim CK, Swyer AJ, Capozzi JD, Solomon RW, Goldsmith SJ. Total hip arthroplasty: periprosthetic indium-111-labeled leukocyte activity and complementary technetium-99m-sulfur colloid imaging in suspected infection. *J Nucl Med* 1990; 31: 1950–1955
- 39 Palestro CJ, Swyer AJ, Kim CK, Goldsmith SJ. Infected knee prostheses: diagnosis with <sup>111</sup>In leukocyte, Tc-99m sulfur colloid, and Tc-99m MDP imaging. *Radiology* 1991; 179: 645–648
- 40 Devillers A, Moisan A, Jean S, Arvieux C, Bourguet P. Technetium-99m hexamethylpropylene amine oxime leukocyte scintigraphy for the diagnosis of bone and joint infections: a retrospective study in 116 patients. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 302–307
- 41 Wolf G, Aigner RM, Schwarz T, Lorbach MP. Localization and diagnosis of septic endoprosthesis infection by using <sup>99m</sup>Tc-HMPAO labelled leukocytes. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 23–28
- 42 Palestro CJ, Love C. Radionuclide assessment of the painful joint prosthesis. In: Ell PJ, Gambhir SS. Nuclear Medicine in Clinical Diagnosis and Treatment. 3<sup>rd</sup> edition. Churchill Livingstone, Edinburgh 2004; 679–691
- 43 Pelosi E, Baiocco C, Pennone M, Migliaretti G, Varetto T, Maiello A, Bellò M, Bisi G. <sup>99m</sup>Tc-HMPAO-leukocyte scintigraphy in patients with symptomatic total hip or knee arthroplasty: improved diagnostic accuracy by means of semiquantitative evaluation. *J Nucl Med* 2004; 45: 438–444
- 44 Sciuk J, Puskás C, Greitemann B, Schober O. White blood cell scintigraphy with monoclonal antibodies in the study of the infected endoprosthesis. *Eur J Nucl Med* 1992; 19: 497–502
- 45 Boubaker A, Bischof Delaloye A, Blanc CH, Dutoit M, Leyvraz PF, Delaloye B. Immunoscintigraphy with antigranulocyte monoclonal antibodies for the diagnosis of septic loosening of hip prosthesis. *Eur J Nucl Med* 1995; 22: 139–147
- 46 Hakki S, Harwood SJ, Morrissey MA, Camblin JG, Laven DL, Webster WB. Comparative study of monoclonal antibody scan in diagnosing orthopaedic infection. *Clin Orthop Rel Research* 1997; 335: 275–285
- 47 Kordelle J, Klett R, Stahl U, Sternkopf U, Haas H, Jürgensen I, Schleicher I. Stufendiagnostik bei postinfektiöser Hüft- und Knie-TEP-Implantation: Aussagekraft von Laborparametern und Antigranulozytenszintigraphie. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 2003; 141: 547–553
- 48 Klett R, Steiner D, Puille M, Khalisi A, Matter HP, Stürz H, Bauer R. Antigranulozytenszintigraphie bei septischer Hüft-Endoprothesen-Loosung: Einfluss unterschiedlicher Auswertemethoden. *Nuklearmedizin* 2001; 40: 75–90
- 49 Ivančević V, Perka C, Hasart O, Sandrock D, Munz DL. Imaging of low-grade bone infection with a technetium-99m labelled monoclonal anti-NCA-90 Fab'fragment in patients with previous joint surgery. *Eur J Nucl Med* 2002; 29: 547–551
- 50 Nijhof MW, Oyen WJ, van Kampen A, Claessens RA, van der Meer JW, Corstens FH. Hip and knee arthroplasty infection: <sup>111</sup>In IgG scintigraphy in 102 cases. *Acta Orthop Scand* 1997; 68: 332–336
- 51 Vinjamuri S, Hall AV, Solanki KK et al. Comparison of <sup>99m</sup>Tc infecton imaging with radiolabelled white-cell imaging in the evaluation of bacterial infection. *Lancet* 1996; 347: 233–235
- 52 Britton KE, Vinjamuri S, Hall AV et al. Clinical evaluation of technetium-99m infecton for the localisation of bacterial infection. *Eur J Nucl Med* 1997; 24: 553–556
- 53 Hall AV, Solanki KK, Vinjamuri S, Britton KE, Das SS. Evaluation of the efficacy of <sup>99m</sup>Tc-Infecton, a novel agent for detecting sites of infection. *J Clin Pathol* 1998; 51: 215–219
- 54 Sonmezoglu K, Sonmezoglu M, Halac M et al. Usefulness of <sup>99m</sup>Tc-ciprofloxacin (infecton) scan in diagnosis of chronic orthopedic infections: comparative study with <sup>99m</sup>Tc-HMPAO leukocyte scintigraphy. *J Nucl Med* 2001; 42: 567–574
- 55 Yapar Z, Kibar M, Yapar AF, Togrul E, Kayaselcuk U, Sarpel Y. The efficacy of technetium-99m ciprofloxacin (Infecton) imaging in suspected

- orthopaedic infection: a comparison with sequential bone/gallium imaging. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 822–830
- 56 Larikka MJ, Ahonen AK, Niemelä O et al. Comparison of  $^{99m}\text{Tc}$  ciprofloxacin,  $^{99m}\text{Tc}$  white blood cell and three-phase bone imaging in the diagnosis of hip prosthesis infections: improved diagnostic accuracy with extended imaging time. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 655–661
- 57 Larikka MJ, Ahonen AK, Niemelä O, Puronto O, Junila JA, Hämäläinen MM, Britton K, Syrjälä HP.  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin (Infecton) imaging in the diagnosis of knee prosthesis infections. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 167–170
- 58 Dumarey N, Blocklet D, Appelboom T, Tant L, Schoutens A. Infecton is not specific for bacterial osteo-articular infective pathology. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 530–535
- 59 Sarda L, Cremieux AC, Lebellec Y et al. Inability of  $^{99m}\text{Tc}$ -ciprofloxacin scintigraphy to discriminate between septic and sterile osteoarticular diseases. *J Nucl Med* 2003; 44: 920–926
- 60 Zhuang H, Sam JW, Chacko TK, Duarte PS, Hickeys M, Feng Q, Nakhoda KZ, Guan L, Reich P, Altamari SM, Alavi A. Rapid normalization of osseous FDG uptake following traumatic or surgical fractures. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1096–1103
- 61 Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnan M et al. The promising role of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med* 2001; 42: 44–48
- 62 Zhuang H, Chacko TK, Hickeys M, Stevenson K, Feng Q, Ponzo F, Garino JP, Alavi A. Persistent non-specific FDG uptake on PET imaging following hip arthroplasty. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2002; 29: 1328–1333
- 63 Chacko TK, Zhuang H, Nakhoda KZ, Moussavian B, Alavi A. Applications of fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of infection. *Nucl Med Commun* 2003; 24: 615–624
- 64 Chacko TK, Zhuang H, Stevenson K, Moussavian B, Alavi A. The importance of the location of fluorodeoxyglucose uptake in periprosthetic infection in painful hip prostheses. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 851–855
- 65 Manthey N, Reinhard P, Moog F, Knesewitsch P, Hahn K, Tatsch K. The use of [ $^{18}\text{F}$ ]fluorodeoxyglucose positron emission tomography to differentiate between synovitis, loosening and infection of hip and knee prostheses. *Nucl Med Commun* 2002; 23: 645–653
- 66 Kisielinski K, Cremerius U, Büll U, Hermanns B, Wirtz DC, Niethard FU. Erste Erfahrungen mit der Fluorodeoxyglucose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) in der Diagnostik schmerzhafter Knie- und Hüfttotalendoprothesen. *Z Orthop* 2002; 140: 153–159
- 67 Kisielinski K, Cremerius U, Reinartz P, Niethard FU. Fluorodeoxyglucose positron emission tomography detection of inflammatory reactions due to polyethylene wear in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2003; 18: 528–532
- 68 Mumme T, Cremerius U, Hermanns B, Neuss M, Müller-Rath R, Büll U, Wirtz DC. Die FDG-PET als frühes nuklearmedizinisches Diagnostikum eines aseptischen durch Abrieb induzierten Hüftprothesenlockerung – zwei Fallberichte. *Unfallchirurg* 2003; 106: 592–599
- 69 Mumme T, Reinartz P, Cremerius U, Hermanns B, Müller-Rath R, Neuss M, Büll U, Wirtz DC. Die [ $^{18}\text{F}$ ]-Fluorodeoxyglucose (FDG) Positronenemissionstomographie (PET) als Differenzialdiagnostikum der Hüftendoprothesenlockerung. *Z Orthop* 2003; 141: 540–546
- 70 Delank KS, Schmidt M, Michael JW, Dietlein M, Schicha H, Eysel P. The implications of  $^{18}\text{F}$ -FDG PET for the diagnosis of endoprosthetic loosening and infection in hip and knee arthroplasty: results from a prospective, blinded study. *BMC Musculoskelet Disord* 2006; 7: 20
- 71 DeLee JG, Charnley J. Radiological demarcation of cemented sockets in total hip replacement. *Clin Orthop* 1976; 121: 20–32
- 72 Gruen TA, McNeice GM, Amstutz HC. Modes of failure of cemented stem-type femoral components: a radiographic analysis of loosening. *Clin Orthop* 1979; 141: 17–27
- 73 Cremerius U, Mumme T, Reinartz P, Wirtz D, Niethard FU, Büll U. Analyse des  $^{18}\text{F}$ -FDG Speichermusters in der PET zur Diagnostik von septischer und aseptischer Lockerung bei Totalendoprothesen des Hüftgelenkes. *Nuklearmedizin* 2003; 42: 234–239
- 74 Mumme T, Reinartz P, Alfer J, Müller-Rath R, Büll U, Wirtz DC. Diagnostic values of positron emission tomography versus triple-phase bone scan in hip arthroplasty loosening. *Arch Orthop Trauma Surg* 2005; 125: 322–329
- 75 Reinartz P, Mumme T, Hermanns B, Cremerius U, Wirtz DC, Schäfer WM, Niethard FU, Büll U. Radionuclide imaging of the painful hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Br]* 2005; 87: 465–470
- 76 Stumpe KD, Nötzli HP, Zanetti M, Kamel EM, Hany TF, Görres GW, Schulthess GK von, Hodler J. FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. *Radiology* 2004; 231: 333–341
- 77 Freudenberg L, Pink R, Lör F, Bockisch A, Sterner T, Jentzen W. Kombinierte  $^{18}\text{F}$ -FDG- und  $^{18}\text{F}$ -Fluorid-PET in der Diagnostik von Hüft- bzw. Knie-TEP-Lockerungen. *Nuklearmedizin* 2004; 43: A57
- 78 Vanquickenborne B, Maes A, Nuyts J, Van Acker F, Stuyck J, Mulier M, Verbruggen A, Mortelmans L. The value of ( $^{18}\text{F}$ )FDG-PET for the detection of infected hip prosthesis. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 705–715
- 79 Love C, Marwin SE, Tomas MB, Krauss ES, Tronco GG, Bhargava KK, Nichols KJ, Palestro CJ. Diagnosing infection in the failed joint replacement: a comparison of coincidence detection  $^{18}\text{F}$ -FDG and  $^{111}\text{In}$ -labeled leukocyte/ $^{99m}\text{Tc}$ -sulfur colloid marrow imaging. *J Nucl Med* 2004; 45: 1864–1871
- 80 Goerres GW, Ziegler SI, Burger C, Berthold T, Schulthess G von, Buck A. Artifacts at PET and PET/CT caused by metallic hip prosthetic material. *Radiology* 2003; 226: 577–584
- 81 Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, Reske SN. Chronic osteomyelitis: detection with FDG PET and correlation with histopathologic findings. *Radiology* 1998; 206: 749–754
- 82 Rosenthal L, Lepanto L, Raymond F. Radiophosphate uptake in asymptomatic knee arthroplasty. *J Nucl Med* 1987; 28: 1546–1549
- 83 Hofmann AA, Wyatt RWB, Daniels AU, Armstrong L, Alazraki N, Taylor Jr A. Bone scan after total knee arthroplasty in asymptomatic patients. *Clin Orthop* 1990; 251: 183–188
- 84 Schauwecker DS, Park HM, Mock BH, Burt RW, Kernick CB, Ruoff 3<sup>rd</sup> AC, Sinn HJ, Wellman HN. Evaluation of complicating osteomyelitis with Tc-99m MDP,  $^{111}\text{In}$  in granulocytes, and Ga-67 citrate. *J Nucl Med* 1984; 25: 849–853
- 85 Tumeß SS, Aliabadi P, Weissman BN, McNeil BJ. Chronic osteomyelitis: bone and gallium scan patterns associated with active disease. *Radiology* 1986; 158: 685–688
- 86 Gratz S, Behr T, Herrmann A, Dresing K, Tarditi L, Franceschini R, Rhodes B, Stürmer KM, Becker W. Intraindividual comparison of  $^{99m}\text{Tc}$ -labelled anti-SSEA-1 antigranulocyte antibody and  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO labelled white blood cells for the imaging of infection. *Eur J Nucl Med* 1998; 25: 386–393
- 87 Palestro CJ, Kipper SL, Weiland FL, Love C, Tomas MB. Osteomyelitis: diagnosis with ( $^{99m}\text{Tc}$ )-labeled antigranulocyte antibodies compared with diagnosis with ( $^{111}\text{In}$ )-labeled leukocytes – initial experience. *Radiology* 2002; 223: 758–764
- 88 Klett R, Kordelle J, Stahl U, Khalisi A, Puille M, Steiner D, Bauer R. Immunoscintigraphy of septic loosening of knee endoprosthesis: a retrospective evaluation of the antigranulocyte antibody BW250/183. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003; 30: 1463–1466
- 89 Van Acker F, Nuyts J, Maes A, Vanquickenborne B, Stuyck J, Bellemans J, Vleugels S, Bormans G, Mortelmans L. FDG-PET,  $^{99m}\text{Tc}$ -HMPAO white blood cell SPET and bone scintigraphy in the evaluation of painful total knee arthroplasties. *Eur J Nucl Med* 2001; 28: 1496–1504
- 90 Stumpe KD, Romero J, Ziegler O, Kamel EM, Schulthess GK von, Strobel K, Hodler J. The value of FDG-PET in patients with painful total knee arthroplasty. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006; 33: 1218–1225
- 91 Sculpo TP. The economic impact of infected arthroplasty. *Orthopedics* 1995; 18: 871–893