Universität Ulm
Abteilung für Nuklearmedizin
Ärztlicher Direktor: Prof. Dr.med. S. N. Reske

Stellenwert des PET/CT bei Patienten mit Infektionen des Bewegungsapparates

Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin
der Medizinischen Fakultät
der Universität Ulm

Michael Schober

Stuttgart

2012

Amtierender Dekan: Prof. Dr. Thomas Wirth

1. Berichterstatter: Prof. Dr. S.N. Reske

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Markus Schultheiß

Tag der Promotion: 20.12.2013

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis:

Abkürzungsverzeichnis VI

1 Einleitung 1

1.1 Infektionen des Bewegungsapparates 1

1.1.1 Historisches 1

1.1.2 Pathophysiologie 2

1.1.3 Einteilung der muskuloskelettalen Infektionen 3

1.2 Diagnostik 5

1.2.1 Bildgebende Diagnostik 5

1.2.2 Nuklearmedizinische Infektdiagnostik 6

1.2.3 FDG- PET/CT 10

1.3 Zielsetzung des Projekts 13

2 Material und Methoden 14

2.1 Patientenpopulation 14

2.2 Verdachtsdiagnose 15

2.3 Diagnosefestlegung 16

2.4 Durchführung und Interpretation der PET/CT Untersuchung 17

2.5 Statistik 17

3 Ergebnisse 20

3.1 Beurteilung des Infektionsstatus 20

3.2 Zusammenhänge der Diskrepanzen zwischen Erst- und Zweitbefundung unter Berücksichtigung des Goldstandards 24

4 Diskussion 29

4.1 Methodik 29
4.2 Osteomyelitis 31
4.3 Infekt bei Knie- oder Hüft- TEP 36
4.4 Gelenk- und Weichteilinfektionen 42
4.5 Ursachen für die heterogenen Ergebnisse unterschiedlicher Studien 44
4.6 Schlussfolgerung 46
5 Zusammenfassung 48
6 Literaturverzeichnis 50
7 Anhang 57
8 Danksagung 65
9 Lebenslauf 66

Abkürzungsverzeichnis

111In	111- Indium
3D	Dreidimensional
68Ga	68Gallium
99mTc	99m- Technetium
Abb.	Abbildung
AVK	arterielle Verschlusskrankheit
BSG	Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit
Bzw.	Beziehungsweise
Ca.	Circa
CT	Computertomographie
CRP	C-reaktives Protein
D.h.	das heißt
FDG	Fluorodesoxyglucose
Fn	Falsch negativ
Fp	Falsch positiv
GLUT	Glukosetransporter
HNO	Hals-Nasen-Ohren
I.v.	intravenös
MBq	Megabecquerel
mm	Millimeter
MDP	Methylendiphosphonat
MRSA	methicillinrestistenter Saphylococcus aureus
MRT	Magnetresonanztomographie
n	Fallzahl
Nr.	Nummer
Pat.	Patient
PET	Positronenemissionstomographie
PMMA	Polymethylmethacrylat
Pos.	positiv
Rn	Richtig negativ
Rp	Richtig positiv

SPECT	Single-Photon-Emissionscomputertomographie
St.	Staphylokokkus
SUV	Standardized Uptake Value
Tab.	Tabelle
TBC	Tuberkulose
Tc-99m-HMPAO	99m- Technetium hexamethylpropyleneamine oxime
TEP	Totalendoprothese
V.a.	Verdacht auf
V.Chr.	vor Christus
Z.n.	Zustand nach

1 Einleitung

1.1 Infektionen des Bewegungsapparates

Muskuloskelettale Infektionen stellen in medizinischer und ökonomischer Hinsicht ein großes Problem dar. Diese Erkrankungen können mit schwerwiegenden funktionellen Einschränkungen bis hin zur akut lebensbedrohlichen Gefährdung des Patienten einhergehen. Häufig sind chronische Verläufe zu beobachten, die nicht selten Hospitalisierung, Arbeitsplatzverlust und sozialen Abstieg nach sich ziehen. Daher sind auch die wirtschaftlichen Auswirkungen dieser Erkrankungen von erheblichem Ausmaß. Umso wichtiger ist eine schnelle und korrekte Diagnosestellung eines solchen Infektes, um adäquate Therapiestrategien rechtzeitig einleiten zu können.

1.1.1 Historisches

Obwohl schon im alten Ägypten (3000 v.Chr., Papyurs Smith) die Wundnaht zur Verhinderung einer Kontamination der Wunde bekannt war, zog sich durch das Mittelalter die Annahme, dass sekundär heilende Wunden von Vorteil seien. Erst Paracelsus (1493-1541) forderte wieder das „Sauberhalten“ von Wunden. Der Erkenntnis über Asepsis und die Pathophysiologie von Infektionen und Infektionserregern ist der therapeutische Fortschritt auf dem Gebiet der septischen Chirurgie zu verdanken. Der Durchbruch gelang mit der Entdeckung und Einführung antibiotischer Behandlungen, die untrennbar mit Louis Pasteur (1822-1895) und Robert Koch (1843-1910) in Verbindung stehen [69].

Die heute praktizierten Verfahren zur Behandlung der Osteitis gehen auf Alexis Carel (1873-1944) zurück, der im ersten Weltkrieg Schussbrüche mit chirurgischer Wundtoilette und anschließender kontinuierlicher Antiseptikabehandlung versorgte. Mit den von H.W. Buchholz und H. Engelbrecht 1970 eingeführten Gentamycin-PMMA-Ketten und dem 1989 von R. Ascherl entwickelten antibiotikahaltigen Kollagenvlies etablierten sich zudem auch lokale Antibiotikaträger [9].

1.1.2 Pathophysiologie

Prinzipiell muss man zwischen Kontamination und Infektion unterscheiden. Aus heutiger Sicht führen zusätzlich zu systemischen Voraussetzungen des Gesamtorganismus, pathogene Keime in Kombination mit lokalen Noxen zu einer Infektion. Dabei spielen lokale und systemische Faktoren eine entscheidende Rolle.

Zu den lokalen Faktoren, die zur Entstehung einer Osteitis führen können, gehören Infekte oder Hämatome des periostalen Gewebes mit der Gefahr des Keimübertritts auf die Kortikalis und Spongiosa. Die Ausbreitung von Keimen wird durch mechanische Instabilitäten und verminderter Makro- und Mikrozirkulation zudem weiter begünstigt. Daher sind Infektionen von Unterschenkel und Fuß 20-mal häufiger anzutreffen als von Bereichen mit guter Skelettdurchblutung. Gelenkinfektionen sind aufgrund der hohen antibakteriellen Aktivität der Synovia 10-mal seltener als reine Knocheninfekte [52].

Die systemischen Faktoren der Osteitisentstehung werden weiter in endogene und exogene Faktoren unterteilt. Erstere begünstigen eine Infektion infolge von Immunsystemdefiziten oder anderen systemischen Erkrankungen wie AVK oder Diabetes. Rheumatiker haben beispielsweise bei elektiver Endoprothetik ein 2,5-fach erhöhtes Infektrisiko im Vergleich zu einem Normalkollektiv [26].

Zu den exogenen Faktoren zählen Medikamenteneinnahme, Nikotinabusus, Traumata sowie soziale Faktoren.

Einer der häufigsten Keime, der bei der Entstehung von Knochen- und Gelenkinfekten eine Rolle spielt, ist der Staphylokokkus aureus. Aber auch Enterokokken und Anaerobier rufen zunehmend Infekte hervor. Entscheidend dabei ist die sogenannte kritische Keimmasse, d.h. die Anzahl von Erregern im Gewebe, die zum Krankheitsbild führt. Allerdings stellen dabei lokale Faktoren wichtige Einflussgrößen dar. So lösen bei einem jungen Patienten $8x10^6$ Keime in einer offenen Frakturwunde keine Infektion aus, während bei einem AVK-Patienten 10^4 Keime und bei einliegendem Osteosynthesematerial lediglich 10^2 Keime ausreichen können, um eine Infektion hervorzurufen [35].

Die Gelenkinfektionen beziehen eine gewisse Sonderstellung. Hier vermehren sich die Keime explosionsartig in der Synovia, was über die Aktivierung des Komplementsystems zu einer Übersäuerung des Gelenks führt. Durch Ergussbildung ist die Mikrozirkulation in Knorpel und Menisken nicht mehr

gewährleistet und Keime können sich ungehindert ausbreiten, was zum Vollbild des Gelenkinfekts führt [69].
Auf alloplastischen Oberflächen (Implantate) besitzen diverse Bakterien die Fähigkeit einen sogenannten Biofilm auszubilden. In dieser bis zu 160µm dicken Schicht entziehen sich die Bakterien dem körpereigenen Abwehrsystem und aufgrund der Glykokalix-Struktur auch antibiotischen Therapiemaßnahmen.

1.1.3 Einteilung der muskuloskelettalen Infektionen

Generell wird zwischen akuter und chronischer posttraumatischer Osteitis/Osteomyelitis sowie der hämatogenen Osteitis/Osteomyelitis unterschieden. Spezifische Osteitiden können nach Infektionskrankheiten wie z.B. der Tuberkulose entstehen und werden wieder mit steigender Inzidenz beobachtet. Als Sonderformen sind Gelenkinfektionen, Endoprotheseninfektionen und Infektionen der Wirbelsäule zu nennen [69].
Bei einer Osteomyelitis ist im Gegensatz zur Osteitis zusätzlich das Knochenmark von der Infektion betroffen.
Eine Infektion des Weichgewebes, des Implantatlagers und des Knochens wird bei Auftreten innerhalb von 8 Wochen nach stattgehabtem Trauma oder operativem Eingriff als akute posttraumatische/postoperative Osteitis bezeichnet. Einige Autoren erweitern den Zeitraum auf bis zu 3 Monate nach dem Initialereignis. Die Infekthäufigkeit wird bei elektiven Eingriffen am Knochen mit 0,1% - 2% angegeben, bei operativen Maßnahmen nach geschlossenen Frakturen mit 1% - 5% und abhängig vom Schweregrad nach offenen Frakturen mit 3% - 40% [69].
Wenn zwischen dem auslösenden Ereignis (Trauma oder Operation) und der Entwicklung klinischer Zeichen einer Infektion mehr als 8 Wochen liegen, bezeichnet man das als chronische Osteitis/Osteomyelitis. Dies tritt oft als Endresultat eines prolongierten Behandlungsverlaufes auf, dessen volkswirtschaftliche Bedeutung immens ist. Die Gesamtkosten pro Patient werden auf ca. 700.000€ geschätzt.
Die hämatogene Osteomyelitis ist eine typische Erkrankung des Kinder- und Jugendalters. Hierbei greift die primäre Markrauminfektion sekundär auf Knochen und Periost über, wobei Infektionsursache meist hämatogen gestreute Infektionen des HNO- Bereiches darstellen. Etwa ein Drittel der Fälle sind Kinder unter 2

Jahren. Die Infektion nimmt ihren Ausgang primär von der Metaphyse. Aufgrund der vaskulär nicht scharfen Metaphysen- Epiphysen- Grenze kann es bei Säuglingen und Kleinkindern zum Übergriff der Infektion auf das benachbarte Gelenk kommen.

Die Gelenkinfektion ist gekennzeichnet durch einen Befall pathogener Erreger mit nachfolgender Entzündung des betroffenen Gelenks. Sie stellt einen Notfall dar, da Zerstörung des Gelenkknorpels mit einhergehendem Funktionsverlust und Sepsis drohen. Man unterscheidet den Frühinfekt, der innerhalb von 6 Wochen nach Kontamination auftritt, und den Spätinfekt. Endogene Gelenkinfekte sind äußerst selten und werden in spezifische, durch TBC, Typhus, Lues oder Gonorrhoe ausgelöste, und unspezifische, meist durch Staphylokokken ausgelöste Infekte unterteilt. Die weitaus häufigeren exogenen Gelenkinfekte entstehen zum einen iatrogen durch Keimverschleppung ins Gelenk bei Injektionen, Punktionen oder Operationen, zum anderen bei perforierenden Verletzungen oder verschleppten gelenknahen Infekten (Bursitiden).

Die Endoprotheseninfektion ist definiert als der Befall durch pathogene Keime und die anschließende Entzündung eines alloplastisch ersetzten Gelenkes und seiner Umgebung. Auch hier hat sich mit der Grenze von 6 Wochen eine Unterteilung in Früh- und Spätinfekt bewährt, da nur bei einem Frühinfekt die Möglichkeit besteht, eine Infektsanierung unter Erhalt des Implantats durchzuführen. Exogene Faktoren sind insbesondere in postoperativ chirurgischen oder hämatogenen Infektionen, Injektionen und Aktivierung früherer Infektionen zu finden. Endogene Faktoren, die die Komplikation einer Protheseninfektion begünstigen sind rheumatoide Arthritis, Adipositas, Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Voroperationen und Medikamente, insbesondere Kortikoide und andere Immunsuppressiva. In 60% - 90% der Fälle sind die verantwortlichen Keime St. aureus und St. epidermidis [69]. Die Inzidenz der Endoprotheseninfektionen wird in der Literatur mit 0,4% - 1% bei Hüft-TEP und 0,4% - 4,4% für Knie- TEP angegeben. In Kollektiven mit begünstigenden endogenen Faktoren (z.B. Diabetiker, Rheumatiker) oder bei Revisionseingriffen erhöht sich das Infektionsrisiko auf bis zu 3% bei Hüft- TEP und 5% bei Knie-TEP [1, 8].

1.2 Diagnostik

Ungeachtet der vielfältigen Verfahren zur Diagnostik von muskuloskelettalen Infektionen, kann häufig lediglich ein Verdacht auf eine akute Infektion gestellt werden, wodurch wichtige Therapiestrategien nicht geplant oder zu spät durchgeführt werden können [4, 29].

Im Gegensatz zum klassischen klinischen Bild einer akuten Infektion mit Rötung, Schwellung, Schmerz, Überwärmung und Funktionsverlust können all diese Zeichen bei chronischen Infekten fehlen und damit die Diagnosestellung deutlich erschweren. Zudem sind die klassischen Laborparameter der Entzündungsdiagnostik, wie CRP, Leukozytenzahl, Differentialblutbild und BSG bei low- grade Infekten oder blande verlaufenden chronischen Infekten nicht besonders aussagekräftig, da sie in diesen Fällen großen Schwankungen unterliegen [39, 62]. Darüber hinaus ist nach operativen Eingriffen ebenfalls eine Erhöhung der oben genannten Parameter zu verzeichnen, obgleich ein rascher Anstieg der Laborparameter nach zunächst rückläufigen Werten oder persistierend hohe Werte im postoperativen Verlauf eine Infektion vermuten lassen können [7, 39, 62].

Als Goldstandard in der Infektdiagnostik gilt nach wie vor der intraoperativ oder durch Punktion gewonnen mikrobiologische oder histologische Nachweis von Erregern [4]. Die Sensitivität bzw. Spezifität wird bei diesen Verfahren mit über 90% bzw. 85% angegeben. Falsch positive oder falsch negative Ergebnisse können durch Verunreinigung bei der Probenentnahme oder durch bereits antibiotisch vorbehandelte Patienten auftreten [24].

1.2.1 Bildgebende Diagnostik

Die Aussagekraft der konventionellen Röntgendiagnostik ist bei Infektionen des Bewegungsapparates aufgrund unzureichender Darstellung pathomorphologischer Veränderungen deutlich eingeschränkt, hat jedoch ihre Berechtigung zu Beginn der Diagnostik mit der Möglichkeit Frakturen, Osteolysen und Implantatlockerungen ausschließen zu können [4, 29]. Auch können chronische Infektionen mit Periostitis, endostalen Knochenreaktionen oder Sequestern einhergehen, die im fortgeschrittenen Stadium radiologisch sichtbar werden.

Das CT kann in diesen Fällen durch höheren Kontrast und höhere örtliche Auflösung weiteren diagnostischen Nutzen besitzen. Neben Infektzeichen des Knochens können auch Weichteilzeichen wie Ödeme, Nekrosen oder Abszesse dargestellt werden und erlauben Rückschlüsse auf eine vorhandene Infektion. Damit gelingt der Nachweis eines Infekts oft früher als im konventionellen Röntgenbild [57]. Das CT ist in der Darstellung von kortikalen und medullären Sequestern sowie der Detektion kleiner avitaler Knochenbezirke dem MRT überlegen [30]. Geschmälert wird die Bedeutung des CTs durch Schwierigkeiten in der Unterscheidung zwischen Infektionen und postoperativen Umbauvorgängen, sowie der hohen Strahlenbelastung und der Artefaktbildung bei einliegenden metallischen Implantaten [16].

Das MRT findet den am weitest verbreiteten Nutzen in der Diagnostik muskuloskelettaler Infektionen. Es kann durch unterschiedliche Signalintensitäten Knochen- und Weichteilstrukturen mit hoher anatomischer Auflösung darstellen und Veränderungen im Knochenstoffwechsel, sowie angrenzende Weichteilreaktionen werden mit hoher Sensitivität diagnostiziert [64]. Schwierigkeiten bereitet allerdings die Differenzierung zwischen aktiver Entzündung, Narbenbildung und Gewebsödem nach operativen Eingriffen [71]. Hinzu kommen ausgeprägtere Artefaktbildungen bei Endoprothesen als im CT und Kontraindikationen, wie Herzschrittmacher.

1.2.2 Nuklearmedizinische Infektdiagnostik

Nuklearmedizinische Verfahren besitzen in der Diagnostik von Skeletterkrankungen einen hohen Stellenwert. Durch ihre Fähigkeit Stoffwechselvorgänge bildlich darstellen zu können sind sie beispielsweise bei entzündlichen oder infektiösen Veränderungen des Knochens, bei Endoprothesenlockerungen und im Rahmen maligner Erkrankungen bei der Metastasensuche indiziert [4, 45, 74].

Die gängigsten Methoden stellen die Skelettszintigraphie, die Entzündungsszintigraphie und seit über zehn Jahren auch die Positronenemissionstomographie dar [45, 49].

Für die szintigraphische Darstellung werden körpereigene oder körperähnliche Substanzen mithilfe radioaktiver Isotope markiert und i.v., subkutan, oder oral dem

Patienten verabreicht. Durch eine Gammakamera lässt sich die abgegebene Strahlung messen und in planarer oder gegebenenfalls auch tomographischer Technik wiedergeben [85]. Die 3- Phasen- Skelettszintigraphie erlaubt Aussagen zur metabolischen Aktivität des Knochens und setzt sich üblicherweise aus Perfusions-, Blutpool- und Spätaufnahme zusammen [45]. Sie liefert Hinweise zur arteriellen Versorgung oder vergrößertem venösen Blutpool krankhafter Knochen-, Gelenk- und Weichteilprozesse, die zur Differentialdiagnose von Knochentumoren oder infektiösen Abläufen von Bedeutung sind. Zusätzlich kann eine Gallium-67-Zitrat- Szintigraphie Infektionen früher erkennen, mitbeteiligte Weichteilkomponenten herausfiltern und damit die Spezifität erhöhen [58]. Die Gallium-67-Zitrat- Szintigraphie ist jedoch wegen ihrer hohen Strahlenbelastung und dem intensiven Zeitaufwand, sowie aussagekräftigen Alternativverfahren zur Infektdiagnostik inzwischen als obsolet zu werten.

Ergänzend zur Schnittbilddiagnostik können somit szintigraphische Verfahren postoperativ in der Differenzierung von physiologischen Umbauvorgängen und Infekten eingesetzt werden. In der Evaluation persistierend schmerzhafter Endoprothesen sind die nuklearmedizinischen Verfahren nach konventionellen Röntgenbildern die Methode der Wahl, um zwischen Infektion und aseptischer Lockerung zu unterscheiden, da aufgrund der hohen Spezifität bei einer negativen Skelettszintigraphie entzündliche Prozesse des Knochens praktisch ausgeschlossen werden können [45].

Bei der Entzündungsszintigraphie lassen sich spezifische von unspezifischen Anreicherungsprinzipien unterscheiden. Spezifische Anreicherungen werden entweder durch patienteneigene Granulozyten, die im Labor radioaktiv markiert werden oder durch Antikörper, die nach der Injektion gezielt an Granulozyten binden, erreicht. Zur Markierung werden am häufigsten die Radiopharmaka 99mTc und 111In benutzt [45, 57]. Unspezifische Anreicherungsprinzipien finden vor allem Anwendung bei Fragestellungen nach chronischen Infektionen oder bei Fieber unklarer Ursache. Die Anreicherung der jeweiligen Marker wird dabei durch erhöhte Kapillarpermeabilität, Bindung an Proteine oder Phagozytose in den Entzündungsherden erreicht. Oftmals müssen mehrere Untersuchungsmodalitäten miteinander kombiniert werden, um Überlagerungen einer entzündlichen Anreicherung durch physiologische Anreicherungen in anderen Organen gerecht zu werden.

Lange galten Untersuchungen mit markierten Leukozyten als Goldstandard in der Infektdiagnostik [45]. 1976 wurde dieses Verfahren vorgestellt, bei dem mithilfe des Radionuklids Indium-111 vom Patienten separierte Leukozyten markiert, und daraufhin reinjiziert werden. Die Bildakquisition erfolgt ca. 24 Stunden später nach stattgefundener Anreicherung der Leukozyten in Entzündungsherden. Später konnte mittels des Nuklids Technetium-99m die Strahlendosis deutlich verringert und eine Verkürzung der Zeit zwischen Injektion und Aufnahme der Bilder erreicht werden [66].

Ein in der Handhabung weitaus einfacheres Verfahren, stellt die Anti-Granulozyten- Antikörper- Szintigraphie dar. Es ist als Kit verfügbar und lässt sich schnell mit dem am häufigsten verwendeten Generatornuklid Technetium-99m markieren. Nach Injektion gelangen die markierten Antikörper an Granulozyten gebunden oder aufgrund erhöhter Kapillarpermeabilität noch ungebunden in den Entzündungsfokus. Die Aufnahmen erfolgen 2 - 6 und 24 Stunden nach Injektion.

Für die Sensitivität und Spezifität der einzelnen Tracer und Verfahren ergeben sich je nach Fragestellung und klinischer Situation sehr unterschiedliche Ergebnisse:

Die 3- Phasen- Skelettszintigraphie ist bei der Verdachtsdiagnose Osteomyelitis bei Patienten mit sonst radiologisch unauffälligem Knochenstoffwechsel hoch sensitiv und spezifisch. Jedoch ruft praktisch jegliche pathologische Veränderung des Knochenstoffwechsels in der betroffenen Region eine erhöhte Aufnahme hervor. So sinkt die Spezifität beispielsweise drastisch bei stattgehabtem Trauma, nach operativen Eingriffen, einliegenden Implantaten oder im Falle maligner Grunderkrankungen. In diesen Fällen wird durchschnittlich von einer Spezifität von ca. 70% berichtet, in einigen Studien sinkt sie auf bis zu 38% [61]. Der große Nutzen dieses Verfahrens liegt daher in der hohen Sensitivität. Eine negative Szintigraphie schließt weitestgehend einen entzündlichen Prozess aus, während bei positivem Ergebnis meist weitere Untersuchungen nachgeschaltet werden müssen.

Für die Gallium-67- Szintigraphie finden sich in der Literatur Werte für die Spezifität bei V.a. Osteomyelitis von 67% - 92% [46]. Mit einer Sensitivität zwischen 25% - 80% hingegen, ist sie nur als Zusatzdiagnostik bei unklarer Skelettszintigraphie von Nutzen [2]. Außerdem ist die Strahlenexpostion deutlich

höher als bei alternativen szintigraphischen Verfahren, sodass die Ga-67 Szintigraphie in Deutschland praktisch nicht mehr durchgeführt wird.
Die Sensitivität bzw. Spezifität der Methode mit markierten Leukozyten wird bei fraglicher Osteomyelitis durchschnittlich mit 88% bzw. 85% angegeben [64]. Schauwecker konnte jedoch zeigen, dass nur im peripheren Achsenskelett chronische Osteomyelitiden adäquat diagnostiziert werden können [66]. Das aufwändige Verfahren dieser Untersuchung verringert dessen Stellenwert weiter.
Gut etabliert ist in der Infektdiagnostik die Kombination der Mehrphasen-Skelettszintigraphie mit einer Anti- Granulozyten- Antikörper- Szintigraphie. Dadurch werden Werte für Sensitivität und Spezifität von 77% -100% und 89% - 90% erreicht [63]. Doch auch hier bereiten Frakturen, operative Eingriffe, und chronische low- grade- Infekte Schwierigkeiten, die mit einer Verringerung der Aussagekraft dieses Kombinationsverfahren einhergehen. Eine weitere Einschränkung ist ähnlich wie bei dem Verfahren mit markierten Leukozyten in der problematischen Diagnostik des Stammskeletts aufgrund des dortigen blutbildenden Knochenmarks zu sehen [63]. Den häufigsten Einsatz findet die Anti- Granulozyten- Antikörper- Szintigraphie bei fraglicher septischer TEP-Lockerung und bei bestehendem Verdacht auf infektiöse postoperative oder posttraumatische Prozesse [45]. Sind aufgrund periprothetischer Granulome oder isolierten Knochenmarksinseln falsch positive Szintigramme möglich, können Spätaufnahmen 24 Stunden nach Applikation oder die Darstellung des Knochenmarks mit Tc99m- Schwefel- Kolloiden die Aussagekraft verbessern [5].

Tab. 1: Aussagekraft der nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden bei Verdacht auf Protheseninfektion in klinischen Studien

	Sensitivität %	Spezifität %	n	Quelle
Mehrphasen-Skelettszintigraphie	92	52	74	[92]
	78	70	50	[93]
	92	71	43	[94]
	92	64	57	[95]
	67	87	35	[74]
	92	76	75	[96]
Leukozyten Szintigraphie In-111	85	75	75	[92]
Tc-99m-HMPAO	75	78	24	[97]
	88	100	24	[97]
Anti-Granulozyten-Szintigraphie	93	89	74	[92]
	89	84	43	[94]
	67	75	57	[95]

n: Fallzahl, In-111: Indium-111,
Tc-99m-HMPAO: 99m- Technetium hexamethylpropyleneamine oxime.

Zusammenfassend ist kein Verfahren gleichzeitig hoch sensitiv und hoch spezifisch bei der Fragestellung nach muskuloskelettalen Infektionen und häufig die Kombination verschiedener Verfahren zur Diagnosestellung nötig [78].

1.2.3 FDG- PET/CT

Im Rahmen der Tumordiagnostik, in der die FDG- PET seit den siebziger Jahren erfolgreich eingesetzt wird, fiel erstmals eine Anreicherung auch in rein entzündlichem Gewebe auf [88].

Das mittels Zyklotron hergestellte radioaktive Isotop ^{18}F des Fluors hat eine Halbwertszeit von 109,8 Minuten. Das Radionuklid emittiert Positronen, die bei Wechselwirkungen mit Elektronen im Körper je zwei hochenergetische Photonen in genau entgegengesetzter Richtung abstrahlen (Vernichtungsstrahlung). Die

ringförmig um den Patienten angeordneten Detektoren im PET- Gerät erlauben durch die zeitliche und räumliche Registrierung dieser Zerfallsereignisse Berechnungen von Schnittbildern [20].

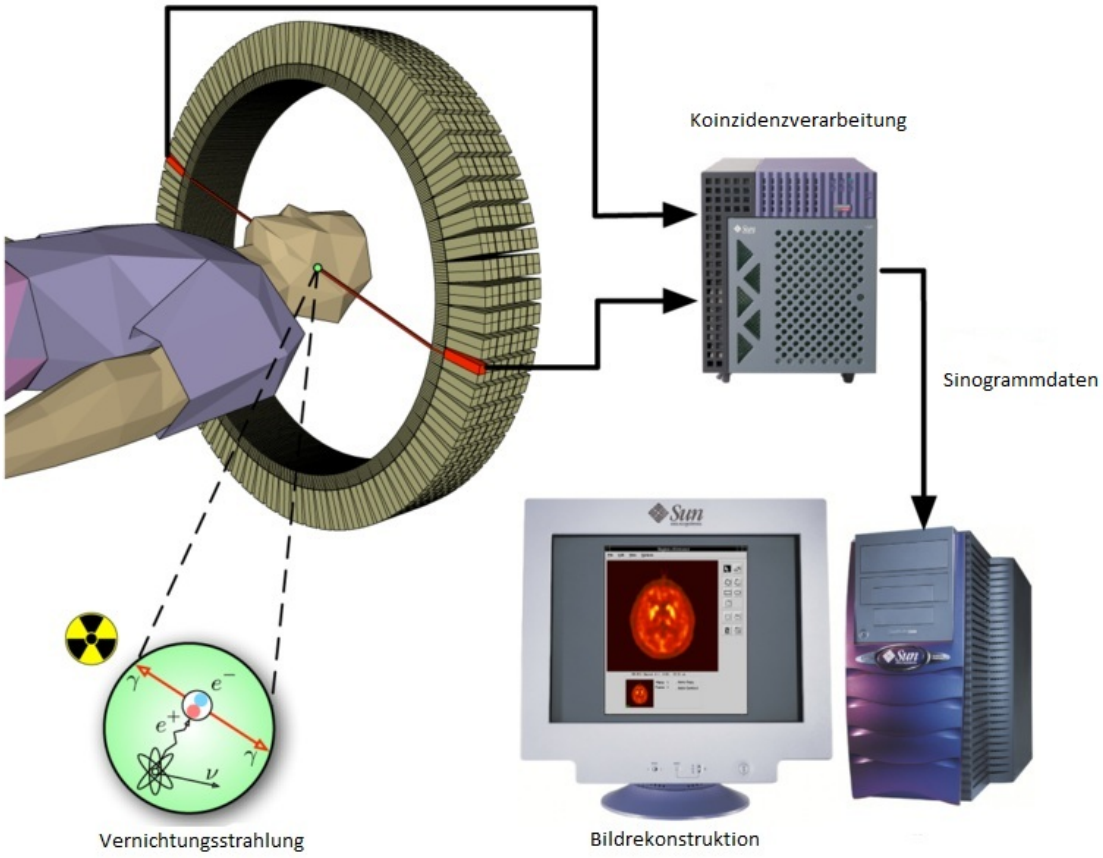


Abb. 1: Technik der PET

Quelle: J. Langner

^{18}Fluor-Deoxy-Glukose wird im menschlichen Körper mit den Glukosetransportsystemen GLUT-1 und GLUT-4 in ähnlicher Weise wie normale Glukose in die Zellen aufgenommen, wo sie durch die Hexokinase schnell phosphoryliert wird. Das dabei anfallende FDG-6-Phosphat kann jedoch nicht weiter zu Fruktose-6-Phosphat verstoffwechselt werden. Die Rückreaktion, d.h. die Dephosphorylierung erfolgt sehr langsam, weshalb es zur Akkumulation des phosphorylierten FDGs im Zytoplasma kommt. Dieser Zustand wird als metabolisches Trapping bezeichnet.

Das Ausmaß der FDG- Aufnahme ist vom Energiebedarf und der Anzahl der vorhandenen Glukosetransporter einer Zelle abhängig [59]. Detaillierte histopathologische Untersuchungen eines Weichteilabszesses im Rattenmodell konnten die höchste FDG- Aufnahme in entzündlichem Gewebe nachweisen [37].

Hauptverantwortlich für die gesteigerte glykolytische Aktivität und der damit verbundenen gesteigerten FDG- Aufnahme waren neutrophile Granulozyten in der akuten Phase und aktivierte Makrophagen in der chronischen Phase der Entzündung [37]. Begründet sind diese Umstände unter anderem dadurch, dass die Expression von Glukosetransportern, insbesondere GLUT-1 und GLUT-4, durch Zytokine und Wachstumsfaktoren von Entzündungszellen stark aufreguliert wird. Aktivierte Entzündungszellen, wie Granulozyten, Lymphozyten, Monozyten und Makrophagen weisen eine erhöhte Expression von Glukosetransportern und dadurch eine bis zu 20 – fach gesteigert Aufnahme von Deoxy-Glukose auf [59]. Diese Steigerung des Zellstoffwechsels in stimulierten Granulozyten wird „glycolytic burst“ genannt [98].

Das FDG-PET/CT bietet eine Reihe von Vorteilen gegenüber anderen konventionellen nuklearmedizinischen Untersuchungen in der Evaluation muskuloskelettaler Infektionen. So wird eine präzise Ortsauflösung unter Zuhilfenahme des integrierten CT von bis zu 0,35 mm erreicht. Zudem kann eine chirurgische Operationsplanung anhand des Bildmaterials ermöglicht werden. Die Untersuchungszeit verringert sich gegenüber alleinigem PET um ca. 40% und beträgt 15 - 30 Minuten. Mit neuesten PET/CT Scannern kann die Untersuchungszeit auf ca. 5 Minuten reduziert werden. Im Gegensatz dazu werden bei einer Leukozytenszintigraphie Untersuchungen 4 Stunden und 24 Stunden nach Injektion benötigt. Darüber hinaus lässt sich anhand des SUV (Standardized Uptake Value) der Glukosemetabolismus semiquantitativ zeit- und gewichtsunabhängig beurteilen [51]. Gegenüber CT und MRT ist die deutlich geringere Artefaktbildung durch Metallimplantate bei der FDG- PET von wesentlichem Vorteil.

Eine Reihe von Studien wurden veröffentlicht, in denen das FDG-PET/(CT) vielversprechende Ergebnisse in der Diagnostik von Osteitis/Osteomyelitis, Gelenkentzündungen und Endoprotheseninfekten liefern konnte [57, 69, 72, 90]. Gerade bei low- grade und chronischen Infektionen des Knochens weisen andere bildgebende Verfahren oft Schwierigkeiten in der korrekten Diagnosestellung auf. Hier konnte das FDG-PET/(CT) erfolgreich eingesetzt werden, da in Fällen chronischer Infektionen eine FDG- Aufnahme in aktivierte Makrophagen zu beobachten ist. Damit konnte das FDG-PET/(CT) die höchste Aussagekraft bei V.a. eine chronische Osteomyelitis erzielen und entsprechend veröffentlichter

Literatur ist ein negatives FDG-PET/(CT) in der Lage eine Osteomyelitis praktisch auszuschließen [78].

1.3 Zielsetzung des Projekts

Die Zielsetzung der vorliegenden Arbeit lag in einer retrospektiven Untersuchung der Aussagekraft des FDG-PET/CTs bei Fragestellungen nach Infektionen des Bewegungsapparates. Da bisher nur wenige Studien zu diesem Thema durchgeführt wurden und deren Bedeutsamkeit oft durch vorselektiertes Patientengut, kleine Fallzahlen oder durch die Reduzierung auf spezielle Untergruppen von Krankheitsbildern geschmälert wurde, sollte in der vorliegenden Arbeit ohne Vorselektion von Patienten und anhand größerer Fallzahlen der Stellenwert des FDG-PET/CT bei muskuloskelettalen Infektionen weiter untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation

Alle eingeschlossenen Patienten befanden sich in stationärer Behandlung des Universitätsklinikums Ulm. Beteiligt waren folgende Kliniken:

- Klinik für Orthopädie
- Klinik für Unfallchirurgie, Hand-, plastische und Wiederherstellungschirurgie

Einschlusskriterien für die Auswahl der Patienten der durchgeführten Studie waren:

- PET/CT Untersuchung in der Klinik für Nuklearmedizin des Universitätsklinikums Ulm
- Verdacht auf muskuloskelettale Infektion

Aufgrund dieser Kriterien wurden im Zeitraum vom November 2007 bis Mai 2009 die PET/CT Untersuchungen von insgesamt 70 konsekutiv rekrutierten Patienten beurteilt. Details zur Altersverteilung der eingeschlossenen Patienten bezogen auf die Infektionsepisoden zeigt Abb. 2.

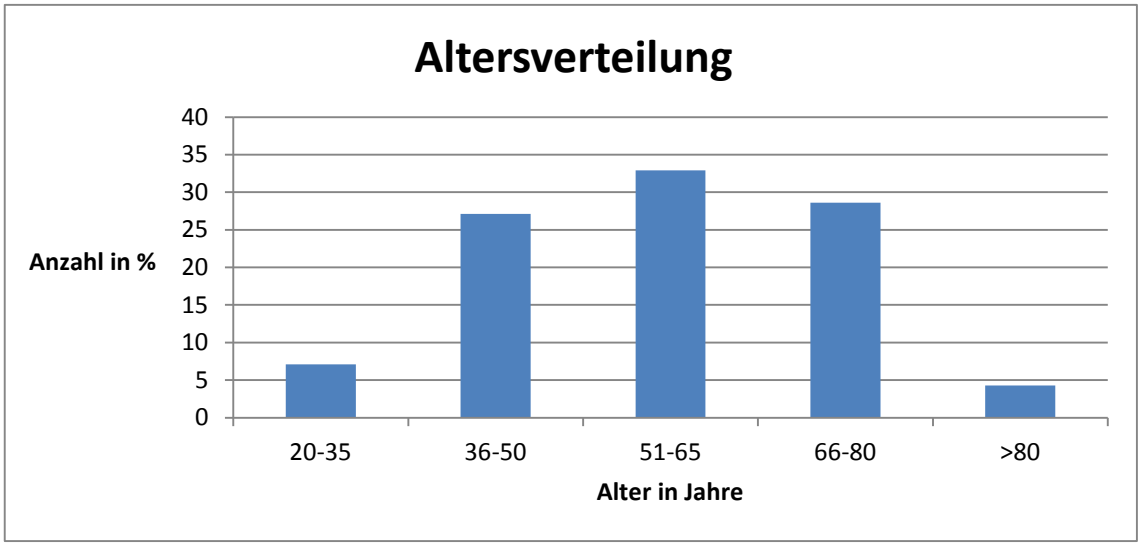


Abb. 2: Altersverteilung der Patienten mit Verdacht auf muskuloskelettale Infektionen, die zwischen 2007-2009 in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universität Ulm untersucht wurden.

2.2 Verdachtsdiagnose

Um eine differenziertere Ausarbeitung der Ergebnisse zu ermöglichen, wurden die Patienten anhand der klinischen Verdachtsdiagnose 7 Diagnosegruppen zugewiesen.

Tab. 2: Verdachtsdiagnosen der eingeschlossenen Patienten mit Verdacht auf muskuloskelettale Infektionen, die zwischen 2007-2009 in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universität Ulm untersucht wurden.

Verdachtsdiagnose	Männlich	Weiblich	Gesamt
Osteomyelitis	6	4	10
Infekt bei Knie-TEP	13	14	27
Infekt bei Hüft-TEP	4	0	4
Gelenk- / Weichteilinfekt	7	2	9
Infekt nach Korrekturosteotomie	0	1	1
Infekt bei Oberarm-kopfprothese	0	1	1
Osteitis bei Zustand nach Fraktur	14	4	18
Gesamt	**44**	**26**	**70**

TEP: Totalendoprothese

2.3 Diagnosefestlegung

Die Festlegung der endgültigen Diagnose gestaltet sich in der vorliegenden Arbeit schwierig, da bei den durchgeführten retrospektiven Untersuchungen die sicheren diagnoseweisenden Kriterien, Histologie und Mikrobiologie, nicht bei allen Patienten verfügbar waren. Daher setzt sich der sogenannte Goldstandard für die Diagnosefestlegung aus verschiedenen Kriterien und klinischen Untersuchungen zusammen:

1. Mindestens zwei der drei folgenden Kriterien waren bei sämtlichen Patienten vorhanden. Diese Kriterien geben mit großer Sicherheit Auskunft über den vorhandenen Infektstatus [11, 19, 20, 76]:

    - Histologisch und/oder mikrobiologisch untersuchte Operationspräparate
    - Labor- und/oder klinische Untersuchung
    - Szintigraphie-, MRT- oder CT-Untersuchung

2. Bei Patienten mit unklarem Infektstatus wurde frühestens 12 Monate nach der PET/CT Untersuchung anhand Wiedervorstellung in der Ambulanz oder durch Telefoninterviews mit den Patienten der endgültige Gesundheitszustand beurteilt.

3. Der dokumentierte stationäre Verlauf

Die abschließende Festlegung des Infektstatus erfolgte retrospektiv im Rahmen der Studie durch einen erfahrenen Assistenzarzt der unfallchirurgischen Universitätsklinik ohne Kenntnis über die Ergebnisse der PET/CT Untersuchung. Dieser Infektstatus, erhoben aus den drei zuvor dargestellten Kriterien wurde für die weitere Untersuchung als Goldstandard angesetzt.

2.4 Durchführung und Interpretation der PET/CT Untersuchung

Die PET/CT- Aufnahmen wurden mit einem Discovery LS der Firma General Electric, ein Kombinationsgerät aus CT und Vollring-PET-Scanner durchgeführt.
Vor der Untersuchung mussten die Patienten eine Nahrungskarenz von mindestens sechs Stunden einhalten, um Einflüsse durch einen erhöhten Blutzuckerspiegel zu minimieren.
Eine Stunde vor der PET/CT- Akquisition erfolgte die intravenöse Applikation von 370 MBq des Radiopharmakons ^{18}F-FDG. Die Patienten bekamen die Anweisung sich zwischen FDG-Applikation und PET-Messung so wenig wie möglich zu bewegen und zu sprechen, um eine gesteigerte Aufnahme des Radiopharmakons in die aktivierte Muskulatur zu verhindern.
Die erste Befundung der Bilder erfolgte direkt nach Durchführung der Untersuchung unter Kenntnis des klinischen Anforderungsscheines durch einen ärztlichen Mitarbeiter der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Ulm. Im Rahmen der Studie wurden alle Bilder vom ärztlichen Direktor der nuklearmedizinischen Abteilung der Universität Ulm ein zweites Mal visuell interpretiert ohne Kenntnis über die Beurteilung der ersten Befundung.
In der vorliegenden Studie wurde basierend auf diesen Beurteilungen die jeweilige PET/CT- Untersuchung als Infekt- positiv (PET/CT +) oder Infekt- negativ (PET/CT -) gewertet.

2.5 Statistik

Um die tatsächliche Aussagekraft der PET/CT Untersuchung zu beurteilen werden die statistischen Kennwerte Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert hinzugezogen. Dabei soll die Gültigkeit und Wertigkeit der vorliegenden Studie definiert werden, indem die PET/CT Untersuchungsergebnisse mit dem zuvor festgelegten Goldstandard verglichen werden.

<u>Sensitivität und Spezifität</u>

Der Stellenwert einer medizinischen Methode als diagnostisches Kriterium wird durch ihre Sensitivität und Spezifität bestimmt.

Die Sensitivität eines diagnostischen Testverfahrens gibt an, bei welchem Prozentsatz erkrankter Patienten die jeweilige Krankheit durch die Anwendung des Tests tatsächlich erkannt wird, d.h. ein positives Testresultat auftritt.
Die Spezifität eines diagnostischen Testverfahrens gibt die Wahrscheinlichkeit an, tatsächlich Gesunde, die nicht an der betreffenden Erkrankung leiden, im Test auch als gesund zu erkennen.

$$\text{Sensitivität} = \frac{richtig\ positive\ Ergebnisse}{(richtig\ positive + falsch\ negative\ Ergebnisse)}$$

$$\text{Spezifität} = \frac{richtig\ \text{negative}\ Ergebnisse}{(richtig\ \text{negative} + falsch\ \text{positive}\ Ergebnisse)}$$

Prädiktiver Wert

Im medizinischen Alltag werden Kranke sowie Gesunde auf eine bestimmte Krankheit hin untersucht. Es handelt sich somit um ein heterogenes Kollektiv. Der negative prädiktive Wert gibt nun in Prozent an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein negatives Ergebnis eine vorhandene Krankheit tatsächlich ausschließen kann, d.h. wie viele Testergebnisse korrekt negativ sind.
Der positive prädiktive Wert gibt an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein positives Testresultat die Diagnose der Krankheit tatsächlich erlaubt, d.h. wie viele Ergebnisse richtig positiv sind.

$$\text{negativer prädiktiver Wert} = \frac{richtig\ negative\ Ergebnisse}{(richtig\ negative + falsch\ negative\ Ergebnisse)}$$

$$\text{positiver prädiktiver Wert} = \frac{richtig\ \text{positive}\ Ergebnisse}{(richtig\ \text{positive} + falsch\ \text{positive}\ Ergebnisse)}$$

In der vorliegenden Studie wurden im Vergleich zum definierten Goldstandard die erste, bzw. zweite Befundung der PET/CT Untersuchungen wie folgt Beurteilt:

- richtig positiv: PET/CT + und Infektstatus +
- richtig negativ: PET/CT - und Infektstatus -
- falsch positiv: PET/CT + und Infektstatus -
- falsch negativ: PET/CT - und Infektstatus +

Treffsicherheit

Mit Hilfe der Treffsicherheit beschreibt man die Genauigkeit einer diagnostischen Einschätzung. Die Treffsicherheit errechnet sich aus der Summe der richtig positiv und der richtig negativ diagnostizierten Patienten in Bezug auf das Gesamtkollektiv.

Kappa – Koeffizient

Es ist durchaus möglich, dass wiederholte Beurteilungen identischer Krankheitsbilder durch verschiedene Untersucher zu unterschiedlichen Zeitpunkten nicht zu demselben Ergebnis führen. Die interpersonelle Reliabilität beschreibt die Reproduzierbarkeit bei Messwiederholungen. Diese wird durch den Kappa – Koeffizienten angegeben. In der vorliegenden Studie soll dadurch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse der beiden Befunder, also die interindividuelle Variabilität beschrieben werden.
Ein Wert größer 0,8 beschreibt eine exzellente, ein Wert größer 0,6 eine gute, ein Wert zwischen 0,4 und 0,75 eine moderate und ein Wert kleiner 0,4 eine schlechte Übereinstimmung.

3 Ergebnisse

3.1 Beurteilung des Infektionsstatus

Basierend auf den zuvor beschriebenen Kriterien konnten bei 40 der insgesamt 70 Untersuchungen eine ossäre Infektion zum Zeitpunkt der Untersuchung festgestellt werden. Bei den übrigen 30 Patienten bestand kein Infekt womit die Verdachtsdiagnose im Verlauf nicht bestätigt werden konnte.

Tab. 3: Ergebnisse der Infektbeurteilung bei Patienten mit Verdacht auf muskuloskelettale Infektionen, die zwischen 2007-2009 in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universität Ulm untersucht wurden.

Gruppe mit Verdacht auf	Untersuchungszahl gesamt	Infektstatus positiv	1. Befundung rp/fp	2. Befundung rp/fp
Osteomyelitis	10	9	8/0	7/0
Infekt bei Knie-TEP	27	17	17/2	17/2
Infekt bei Hüft-TEP	4	3	3/0	3/0
Gelenk- / Weichteilinfekt	9	1	1/1	0/1
Infekt nach Korrekturosteotomie	1	0	0/0	0/0
Infekt bei Oberarm-kopfprothese	1	0	0/0	0/0
Infekt bei Zustand nach Fraktur	18	10	9/0	10/1
Gesamt	**70**	**40**	**38/3**	**37/4**

rp: richtig positiv; fp: falsch positiv; TEP: Totalendoprothese

In den einzelnen Diagnosegruppen ergaben sich folgende PET/CT-Befundungen:

In der zehn Patienten umfassenden Gruppe mit V.a. Osteomyelitis wurde bei neun Patienten die Verdachtsdiagnose bestätigt. In der ersten Befundung wurde ein Infekt als falsch negativ gewertet, in der zweiten fielen zwei falsch negative Befundungen auf.
Bei den siebenundzwanzig Fällen mit V.a. Infekt bei Knie-TEP war der Infektstatus in siebzehn Fällen tatsächlich positiv. Alle siebzehn Infekte wurden sowohl in der ersten als auch in der zweiten Befundung entdeckt, jedoch wurden in beiden Befundungen auch zwei falsch positive Diagnosen gestellt.
Von den vier Fällen mit V.a. Infekt bei Hüft-TEP ergab die abschließende Beurteilung in drei Fällen eine Bestätigung der Verdachtsdiagnose. Diese drei Fälle wurden von beiden PET/CT-Befundern richtig diagnostiziert, es gab weder falsch positive noch falsch negative Ergebnisse.
Bei den neun Fällen mit V.a. einen Gelenk- oder Weichteilinfekt konnte abschließend lediglich eine Infektion bestätigt werden. In der ersten Befundung wurde diese erkannt, darüber hinaus wurde eine falsch positive Diagnose gestellt. In der zweiten Befundung übersah man den Infekt und es fiel ein falsch positiver Befund auf.
Der V.a. Infekt nach einer durchgeführten Korrekturosteotomie bestätigte sich nicht und wurde in beiden Befundungen entsprechend interpretiert.
Im V.a. Infekt bei Oberarmkopfprothese konnte die Verdachtsdiagnose ebenfalls nicht bestätigt werden. Dieser Sachverhalt wurde von beiden Befundern richtig diagnostiziert.
In der achtzehn Patienten umfassenden Gruppe mit V.a. Infekt nach stattgehabter Fraktur bestätigte sich die Verdachtsdiagnose in zehn Fällen. In der ersten Befundung wurden davon neun erkannt. In der zweiten Befundung wurden alle Infektionen richtig diagnostiziert, zusätzlich jedoch eine falsch positive Diagnose gestellt.

Zusammenfassend wurden in der ersten PET/CT-Befundung 38 der 40 Infekte identifiziert und 3 falsch positive Diagnosen gestellt. Im Rahmen der zweiten Befundung wurden 37 Infekte erfasst und 4 falsch positive Diagnosen gestellt. (Tab. 3)

Tab. 4: Anzahl der richtig und falsch positiven PET/CT-Befundungen im Vergleich mit der abschließenden Beurteilung bei Patienten mit Verdacht auf muskuloskelettale Infektionen, die zwischen 2007-2009 in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universität Ulm untersucht wurden.

	1. Befundung	2. Befundung
Richig positiv	38	37
Richtig negativ	27	26
Falsch positiv	3	4
Falsch negativ	2	3
Gesamt	**70**	**70**

PET: Positronenemissionstomographie; CT: Computertomographie

Dadurch ergibt sich in der ersten Befundung eine Treffsicherheit von 92,9%, die der zweiten Befundung liegt bei 90%.

Eine Sensitivität und Spezifität von 100% wurde bei beiden Befundungen in der Gruppe mit Verdacht auf Hüft-TEP erreicht. Die größten Schwierigkeiten einen Infekt korrekt zu diagnostizieren bereitete die Gruppe mit V.a. Gelenk- oder Weichteilinfektionen mit einer Spezifität von jeweils 87%. In dieser Gruppe konnte ein bestehender Infekt letztlich bei nur einem Patienten bestätigt werden, daher ist hier keine sinnvolle Angabe der Sensitivität möglich.

Der negative prädiktive Wert beträgt beim ersten Befunder 93,1%, beim zweiten 89,7%; der positive prädiktive Wert 92,7% bzw. 90,2%.

Die einzelnen Ergebnisse der jeweiligen Gruppen sind den Tabellen 4 und 5 zu entnehmen.

Tab. 5: Sensitivität und Spezifität der 1. und 2. Befundung bei Patienten mit Verdacht auf muskuloskelettale Infektionen, die zwischen 2007-2009 in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universität Ulm untersucht wurden.

Gruppe mit Verdacht auf	Sensitivität (1. / 2. Befundung) in %	Spezifität (1. / 2. Befundung) in %
Osteomyelitis	88,9 / 77,8	100 / 100
Infekt bei Knie-TEP	100 / 100	80 / 80
Infekt bei Hüft-TEP	100 / 100	100 / 100
Gelenk- / Weichteilinfekt	- / -	87,5 / 87,5
Infekt nach Korrekturosteotomie	- / -	100 / 100
Infekt bei Oberarm-kopfprothese	- / -	100 / 100
Infekt bei Zustand nach Fraktur	90 / 100	100 / 87,5
Gesamt	**95 / 92,5**	**90 / 86,7**

TEP: Totalendoprothese

Tab. 6: Negativer und positiver prädiktiver Wert der 1. und 2. Befundung bei Patienten mit Verdacht auf muskuloskelettale Infektionen, die zwischen 2007-2009 in der Abteilung für Nuklearmedizin an der Universität Ulm untersucht wurden.

	1. Befundung	2. Befundung
Negativer prädiktiver Wert	93,1%	89,7%
Positiver prädiktiver Wert	92,7%	90,2%

Der Kappa- Koeffizient wurde mit 0,86 berechnet. Dies spricht für die exzellente Übereinstimmung zwischen beiden Befundern.

3.2 Zusammenhänge der Diskrepanzen zwischen Erst- und Zweitbefundung unter Berücksichtigung des Goldstandards

Bei elf der insgesamt siebzig Untersuchungen ergaben sich Unstimmigkeiten zwischen dem abschließenden Infektstatus und der ersten bzw. zweiten Befundung. Insgesamt ergeben sich somit zwölf diskrepante Fälle, da bei einer Untersuchung beide Befundungen nicht mit dem abschließenden Infektstatus übereinstimmten.

Gruppe mit V.a. Osteomyelitis

Acht der zehn Untersuchungen wurden von beiden Befundern richtig diagnostiziert.

Bei einer weiblichen Patientin mit V.a. Osteitis des Os cuneiforme mediale rechts (Pat. Nr. 47) konnte die Verdachtsdiagnose nach operativer Versorgung und histologischem Nachweis bestätigt werden. Während in der ersten Befundung dies erkannt wurde, beschrieb der zweite Befunder lediglich einen Infektfokus, der die Kortikalis nicht arrodierte. Zu erwähnen ist allerdings, dass der operative Eingriff und damit die Aufarbeitung des histologischen Materials erst 6 Wochen nach der Durchführung des PET/CTs erfolgte. Damit besteht die Möglichkeit, dass zum Zeitpunkt der bildgebenden Untersuchung noch eine reine Weichteilinfektion ohne ossäre Beteiligung bestand.

Auch beim zweiten diskrepanten Fall wurde die endgültige Diagnose aufgrund des histologischen Ergebnisses erst zwei Monate nach erfolgtem PET/CT gestellt. Bei diesem männlichen Patient mit V.a. Osteomyelitis des Tuber calcanei rechts (Pat. Nr. 70) erkannten beide Befunder keinen ossären Infekt, der dann aber aufgrund des intraoperativ gewonnenen Materials nachgewiesen werden konnte.

Gruppe mit V.a. Infekt bei Knie-TEP

In dieser Gruppe stimmten in vier von siebenundzwanzig Fällen die abschließende Beurteilung des Infektstatus und die PET/CT-Befundung nicht überein.

Bei Pat. Nr. 16 wurde nach operativer Revision histologisch eine fibrinöse Detritussynovilalitis ohne Anhalt auf floriden Infekt beschrieben. In der ersten Befundung wurde diese Synovialitis korrekt festgestellt, während der zweite

Befunder eine ossäre Beteiligung erkannte, weshalb der zweite Befund als falsch positiv gewertet wurde.

Im zweiten unstimmigen Fall (Pat. Nr. 45) beschrieb der erste Befunder einen periprothetischen Infekt im Tibiaplateau. Im Laborbefund und im klinischen Verlauf fehlten hingegen jegliche Entzündungszeichen. Aus diesem Grund wurde der erste PET/CT-Befund als falsch positiv gewertet.

In einem weiteren Fall (Pat. Nr. 55) konnte nach Knie-TEP-Ausbau histologisch eine floride Entzündung ausgeschlossen werden. Die ausgeprägte chronische Abriebssynovialitis wurde in der zweiten PET/CT-Befundung fälschlicherweise als intraossärer Infekt beschrieben.

Im letzten Fall (Pat. Nr. 69) wurde aufgrund des klinischen Aspekts eine Infektion ausgeschlossen. Der V.a. einen Infekt des tibialen Prothesenanteils vom ersten Befunder wurde daher verworfen.

Gruppe mit V.a. Infekt bei Hüft-TEP

In der Gruppe der Hüftendoprotheseninfekte stimmten die PET/CT-Beurteilungen in sämtlichen Fällen mit dem endgültigen Infektstatus überein.

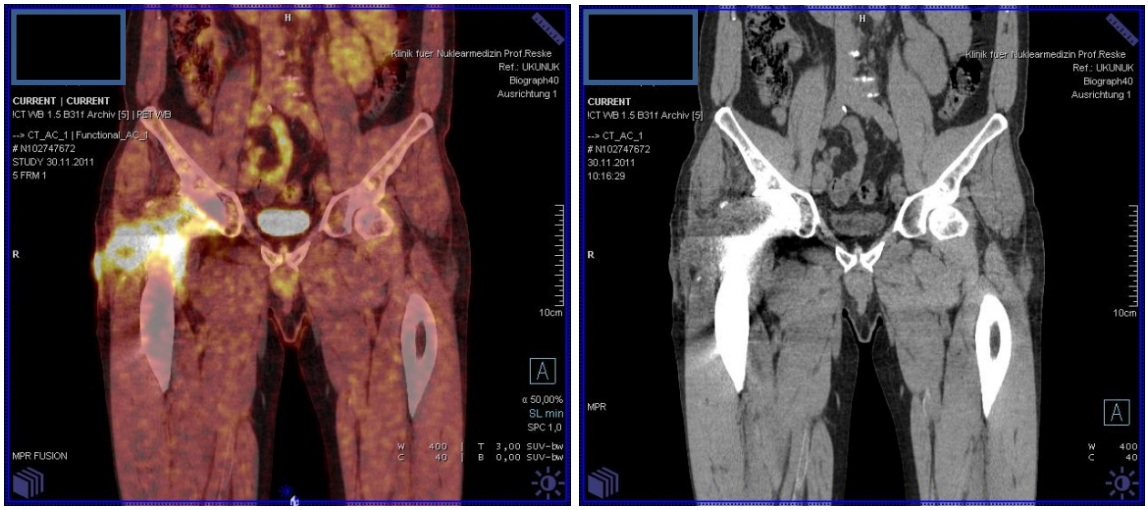


Abb. 3: Infizierte Hüft –Totalendoprothese rechts.

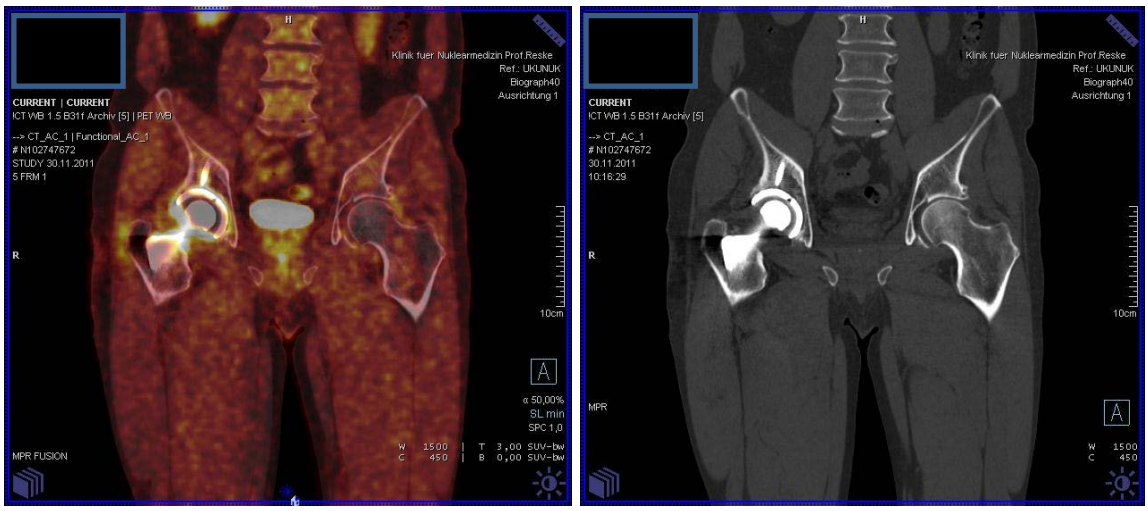


Abb. 4: Infizierte Hüft – Totalendoprothese rechts, Schraubenkanal.

Gruppe mit V.a. Gelenk- oder Weichteilinfekt

In dieser Gruppe ergaben sich in drei von neun Fällen Diskrepanzen zwischen abschließendem Infektstatus und den PET/CT-Beurteilungen.

In einem Fall (Pat. Nr. 3) bei rezidivierendem Erysipel am linken Unterschenkel gelang der Nachweis eines MRSA positiven Abstriches bei fokaler Entzündung des linken Talus. Diese wurde vom zweiten Befunder übersehen.

In einem weiteren Fall (Pat. Nr. 4) wurde vom ersten Befunder ein V.a. Osteomyelitis des linken Schenkelhalses und des Acetabulums gestellt. Grund für die PET/CT-Untersuchung war ein rezidivierendes Serom im Bereich der linken Leiste. Der intraoperative Situs und der klinische Verlauf sprachen allerdings gegen eine Infektion.

Im dritten unstimmigen Fall (Pat. Nr. 38) wurde ein infizierter Weichteildefekt über dem rechten Fibulaköpfchen infolge einer Kriegsverletzung vom zweiten Befunder als Osteitis fehlinterpretiert.

Gruppe mit V.a. Infekt nach Korrekturosteotomie

Bei dieser Patientin stellten beide Befunder die Diagnose einer reinen Weichteilinfektion des linken Unterschenkels, die sich im weiteren klinischen Verlauf unter rascher Befundverbesserung bestätigte.

Gruppe mit V.a. Infekt bei Oberarmkopfprothese

Bei dieser Patientin schlossen beide Befunder eine ossäre Beteiligung der Infektion übereinstimmend mit dem endgültigen Ergebnis des Infektstatus aus.

Gruppe mit V.a. Infekt bei Zustand nach Fraktur

In dieser achtzehn Patienten umfassenden Gruppe kam es zu zwei Unstimmigkeiten zwischen dem letztlichen Infektstatus und den PET/CT-Befundungen.

In einem Fall dieser Gruppe (Pat. Nr. 30) wurde die erste Befundung als falsch negativ gewertet, da sich die chronisch fistelnde Osteitis der linken Tibia nach Pilon-tibialer-Fraktur im weiteren klinischen Verlauf bestätigte.

Im anderen Fall (Pat. Nr. 31) wurde die Diagnose einer chronischen Osteomyelitis in der zweiten Interpretation als falsch positiv gewertet, da klinisch vollständige Beschwerdefreiheit und unauffällige Laborparameter vorlagen.

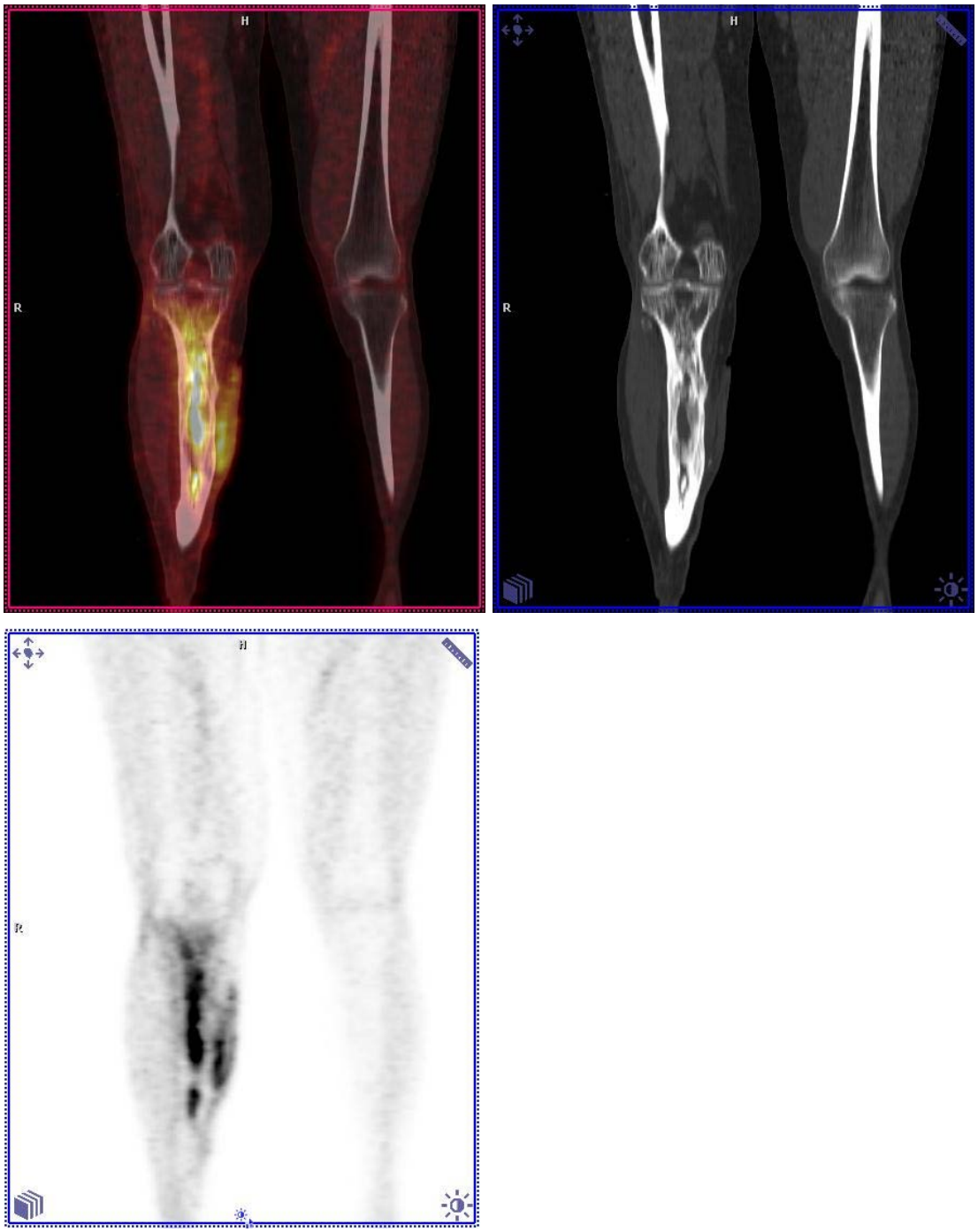


Abb. 5: Chronische Osteomyelitis nach Unterschenkelfraktur rechts.

4 Diskussion

Obwohl heutzutage eine Vielzahl von diagnostischen Verfahren zur Verfügung stehen, stellt die frühzeitige Erkennung einer Infektion der Haltungs- und Bewegungsorgane noch immer eine große Herausforderung dar. Vor allem die große Variation des klinischen Bildes bereitet dem Klinker Schwierigkeiten in der schnellen und korrekten Diagnosefestlegung.

4.1 Methodik

Nach wie vor stellen laborchemische Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein, Leukozytenzahl und Differenzialblutbild eine wesentliche Säule in der Erkennung einer Knocheninfektion dar [19, 30]. In der Regel sind diese Werte jedoch nur in der akuten Phase einer Infektion erhöht, während bei chronischen Verläufen Auffälligkeiten gänzlich fehlen können [21]. Gerade im Hinblick auf eine Osteitis kann diese bei normwertigen Laborparametern keinesfalls ausgeschlossen werden [60, 65].
Auch die immer noch als Goldstandard geltenden Verfahren Punktion und intraoperativ entnommene mikrobiologische/histologische Proben haben durch eine mögliche Verunreinigung oder schon eingeleitete antibiotische Therapie nur eingeschränkte Gültigkeit [86].
Bildgebende Untersuchungen sollen als nichtinvasives Verfahren in diesen Fragestellungen helfen, einen Infektionsverdacht zu beweisen oder auszuschließen. Trotz der Vielzahl an radiologischen und nuklearmedizinischen Verfahren, die sich in der Detektion von Knochen- und Weichteilinfektionen etabliert haben, werden häufig nur Verdachtsdiagnosen gestellt. Dies hat zur Folge, dass sich die Therapie häufig auf die alleinige Gabe von Antibiotika beschränkt und eine chirurgische Sanierung zu spät oder gar nicht durchgeführt wird [70]. Durch dieses abwartende Verhalten beeinflusst man den Behandlungserfolg meist ungünstig [27]. Aus diesen Gründen erscheint die Verfügbarkeit eines bildgebenden Verfahrens mit maximaler Treffsicherheit von großer Bedeutung.

Im klinischen Alltag werden bei Infektionen des muskuloskelettalen Systems am häufigsten morphologisch bildgebende Verfahren wie konventionelles Röntgen,

Ultraschall, CT oder MRT eingesetzt. Jedoch ergeben diese Methoden bisweilen unspezifische Ergebnisse und können unter Umständen nicht zwischen aktiver Entzündung und postoperativen Reparaturvorgängen oder degenerativer Veränderungen unterscheiden. Darüber hinaus ist die Aussagekraft von CT und MRT bei einliegenden metallischen Materialien wie Endoprothesen eingeschränkt oder nicht möglich.

Auch die Nuklearmedizin bietet eine Vielzahl an Untersuchungsmethoden bei Infektionen des muskuloskelettalen Systems. Verfahren wie Skelettszinitgraphie, Galliumszintigraphie, markierte Leukozyten (Indium-111-Oxin oder Technetium-99m) und markierte Anti-Granulozyten-Antikörper haben jedoch alle den Nachteil der relativ schlechten räumlichen Auflösung. Zusätzlich zeigen sie häufig eine schlechte Spezifität, vor allem in Bezug auf chronische Infektionen. Dies ist in der recht hohen Aufnahme der konventionellen Radionuklide in normales Knochenmark begründet [72]. In den vergangenen Jahren konnte die FDG-PET in der allgemeinen Infektionsdiagnostik erheblich an Bedeutung gewinnen [42]. Der Vorteil von FDG in Hinblick auf Knocheninfektionen besteht in der geringen Aufnahme in den gesunden Knochen. In der veröffentlichten Metaanalyse von Termaat et al. beweist sich die FDG-PET als Verfahren der höchsten diagnostischen Aussagekraft in Hinblick auf die chronische Osteomyelitis [78].

Jedoch ist FDG keinesfalls spezifisch für Infektionen, eine vermehrte Aufnahme wird auch bei aktivierter Arthritis, Frakturen, physiologischer Knochenheilung und degenerativen Veränderungen beobachtet [84, 91]. In der Literatur finden sich zudem erhebliche Unterschiede in den Ergebnissen über den Stellenwert von FDG in der Infektionsdiagnostik [73]. Dies ist sicherlich zum einen durch kleine Patientenkollektive und zum anderen durch enge Einschlusskriterien der verfügbaren Studien bedingt.

Aus diesem Grund wurde in der vorliegenden Studie eine größere Anzahl von PET/CT-Untersuchungen retrospektiv analysiert. Dabei wurde konsekutiv jeder Patient, der diese Untersuchung aufgrund der Verdachtsdiagnose einer muskuloskelettalen Infektion erhielt, eingeschlossen. Bei den betreffenden 70 PET/CT-Untersuchungen lag orientierend am erhobenen Goldstandard zum Zeitpunkt der Untersuchung bei 40 Fällen ein Infekt vor. Von diesen wurden durch die erste Befundung 38, und durch die zweite Befundung 37 Fälle richtig erkannt.

Das entspricht einer Sensitivität von 95% in der ersten, und 92,5% in der zweiten Befundung. Es fielen 3 bzw. 4 falsch positive Ergebnisse auf; dadurch ergibt sich eine Spezifität von 90% in der ersten, bzw. 86,7% in der zweiten Befundung.

Im Zuge unterschiedlicher Aussagekraft von verschiedenen bildgebenden Verfahren bei der Diagnostik der einzelnen Krankheitsbilder, werden diese nachfolgend separat diskutiert.

4.2 Osteomyelitis

Die Osteomyelitis kann generell in eine akute posttraumatische Form, eine chronische posttraumatische Form sowie eine hämatogene Form unterschieden werden.

Die Diagnose einer posttraumatischen oder postoperativen akuten Osteomyelitis wird in aller Regel klinisch gestellt. Hinzugezogen werden typische Entzündungszeichen wie erhöhte Körpertemperatur über mehrere Tage, Schmerzen, Schwellung, Rötung, Sekretion aus der der Wunde sowie Leukozyten-, CRP- und BSG- Erhöhung. Bildgebende Verfahren sind kaum richtungsweisend und haben in der Diagnostik keinen entscheidenden Stellenwert [69]. In der Literatur wird jedoch die FDG- PET bei akuter Osteomyelitis als diagnosesicherndes Verfahren mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität zwischen 83% und 99% bewertet [73].

Die hämatogene Osteomyelitis ist eine typische Erkrankung des Kinder- und Jugendalters. Neben erhöhten Laborparametern stehen allgemeines Krankheitsgefühl, Fieber und Schonhaltung der betroffenen Extremität im Vordergrund dieses Krankheitsbildes. Die MRT verfügt hierbei über die größte Sensitivität und Spezifität und kann bereits in der Frühphase der Erkrankung anatomische Veränderungen darstellen [12]. Andere bildgebende Verfahren wie konventionelles Röntgen, CT und Szintigraphie weisen keinen diagnostischen Nutzen auf [69].

Im Gegensatz zu den beiden anderen Formen sind bei der chronischen Osteomyelitis das klinische Bild und die Labordiagnostik meist unspezifisch. Bildgebende Verfahren stehen als nichtinvasive Diagnostik im Mittelpunkt. Für

konventionelles Röntgen beschreibt Tumeh et al. lediglich eine Sensitivität von 14% in der Diagnostik der chronischen Osteomyelitis [80].

Ergänzend kann das CT mit multiplanaren Rekonstruktionen eingesetzt werden. Dadurch können selbst geringfügige Veränderungen im Markraum und im Periost dargestellt werden. So können im CT kleine avitale Knochenbezirke sowie Fisteln zur Darstellung kommen und kortikale und medulläre Sequester besser als im MRT erfasst werden [30]. Jedoch wird das CT aufgrund der geringen Sensitivität von 47% in der Diagnostik der chronischen Osteomyelitis nur sehr eingeschränkt empfohlen [27].

Die MRT ermöglicht eine sehr gute Darstellung von intramedullären und weichgeweblichen Details. Aussagen über die Ausdehnung von Infektionen insbesondere in die Weichteile sind dadurch möglich. Allerdings treten Ödeme und regionale Perfusionsanstiege gleichermaßen nach operativen Eingriffen und nach Traumen auf und sind lange im MRT sichtbar. Dies von einer akuten Infektion zu unterscheiden bereitet große Schwierigkeiten, weshalb die Spezifität der MRT bei chronischer posttraumatischer Osteomyelitis nur mit 60% angegeben wird [36].

Nuklearmedizinische Verfahren spielen eine wichtige Rolle in der Diagnostik chronischer Osteomyelitis. Die Mehrphasen- Skelettszintigraphie ist hoch sensitiv in der Entdeckung von Knocheninfektionen [42]. Jedoch sinkt die Spezifität der Untersuchung bei strukturellen Knochenveränderungen durch Traumen oder operative Eingriffe erheblich, da auch eine vermehrte Aufnahme in den heilenden Knochen stattfindet. Abhilfe kann in diesen Situationen die kombinierte Szintigraphie mit Gallium oder Leukozyten schaffen. Jedoch schwankt auch hier die Spezifität noch immer zwischen 50% und 100% [58, 67]. Das Verfahren der Wahl bei posttraumatischen Infektionen mit der höchsten Spezifität stellt die Kombination von 111In- markierten Leukozytenszintigraphie mit der 99mTc- MDP-Szintigraphie dar [13, 45, 67]. Allerdings birgt dieses Verfahren auch gewisse Nachteile. Die Notwendigkeit zweier Untersuchungen verbunden mit zahlreichen Aufnahmesitzungen ist für die Patienten belastend und zudem sehr zeitintensiv. Gleichwohl ist zu beachten, dass die Sensitivität bei antibiotisch vorbehandelten Patienten und in Bereichen hoher Knochenmarksproduktion, insbesondere der Wirbelsäule, sinkt.

Die FDG- PET hat als weniger zeit- und strahlungsintensives Verfahren großes Interesse geweckt und wurde sehr erfolgreich in der Diagnostik der chronischen Osteomyelitis getestet [73]. FDG bietet Vorteile, da es von aktivierten Makrophagen, die in der chronischen Phase der Entzündung dominieren, vermehrt aufgenommen wird. Zudem unterliegt FDG anders als die MRT oder CT nicht dem Problem der Artefaktbildung durch einliegende Metallimplantate oder Weichteilödeme. Im Vergleich zur alleinigen PET, erhofft man sich durch die Kombination der PET/CT Bilder genauere anatomische Kenntnisse der Infektausbreitung, wodurch die exakte Planung operativer Vorgehensweisen ermöglicht wird. Darüber hinaus kann die FDG-PET/CT im Therapiemanagement eingesetzt werden, indem sie Auskünfte darüber liefert, ob eine antibiotische Therapie greift und wann die Therapie sicher beendet werden kann [3].

Obgleich die Leukozytenszintigraphie bzw. die Anti-Granulozyten-Antikörper-Szintigraphie hohe Treffsicherheiten bei Patienten mit chronischer Osteomyelitis aufweisen, scheint die FDG-PET überlegen zu sein [53]. Ergebnisse verschiedener Studien berichten über eine Sensitivität zwischen 87% und 98% und einer Spezifität zwischen 75% und 99% [38, 73, 77].

Im direkten Vergleich mit der Anti-Granulozyten-Antikörper-Szintigraphie konnten Guhlmann et al. bessere Ergebnisse für die FDG-PET aufweisen. Den Nachweis für eine bestehende Infektion lieferten in dieser Studie bei 31 Patienten intraoperativ entnommene histologische oder mikrobiologische Proben, bei 20 Patienten Biopsien oder klinische Verläufe. Für die FDG-PET lag die Sensitivität bzw. Spezifität bei 100% bzw. 95%, für die Anti-Granulozyten-Szintigraphie bei 86% bzw. 77% [32]. Auch bei Meller et al. konnte die FDG-PET bei 19 von 36 Patienten mit histologisch oder mikrobiologisch gesicherter chronischer Osteomyelitis mit einer Sensitivität und Spezifität jeweils von 100% herausragende Ergebnisse liefern. Demgegenüber stand eine Sensitivität und Spezifität von 23% und 89% für die 111In- Leukozytenszintigraphie [53].

In einer anderen Studie aus demselben Jahr konnten Guhlmann et al. bei einer Gruppe von 31 Patienten mit Verdacht auf chronische Osteomyelitis mit der FDG-PET- Untersuchung Werte für Sensitivität bzw. Spezifität von 100% bzw. 92% erreichen. Alle Patienten waren voroperiert, jedoch lag der Eingriff mindestens 2 Jahre zurück. Der einzige falsch positive Fall war ein Patient mit Weichteilinfektion, welche aufgrund mangelnder anatomischer Anhaltspunkte

fälschlicherweise als Infektion des Knochens interpretiert wurde [31]. Bei 10 Patienten dieser Gruppe war die Infektion im Stammskelett lokalisiert. Da die Leukozytenszintigraphie in dieser Skelettregion lediglich über eine Sensitivität von 53% verfügt [56], erschienen die Ergebnisse vielversprechend.

In einer Studie von Kälicke et al. konnten 7 Patienten mit akuter, und 8 Patienten mit chronischer histologisch gesicherter Osteomyelitis mithilfe der FDG-PET richtig positiv erkannt werden. Kein falsch positives oder falsch negatives Ergebnis fiel auf [38].

Zhuang et al. konnte aus einer Gruppe von 22 Patienten mit Verdacht auf chronische Osteomyelitis 6 richtig positiv identifizieren. Allerdings wurde nicht beschrieben wie der Goldstandard für die endgültige Festlegung der Diagnose definiert war. Es fielen außerdem 2 falsch positive Fälle auf, wodurch sich eine Sensitivität und Spezifität von 100% und 88% ergab [89].

In einer 18 Patienten umfassenden Studie von Stumpe et al. lag die Sensitivität und Spezifität der FDG-PET für Knocheninfekte bei 100% bzw. 83%. Die endgültige Beurteilung des Infektstatus basierte auf intraoperativ gewonnen Kulturen [73].

De Winter et al. berichteten in ihrer Studie über 60 Patienten mit der Verdachtsdiagnose chronische Osteomyelitis. Alle Infektionen konnten durch die FDG-PET- Untersuchung herausgefiltert werden, allerdings gab es 3 falsch positive Diagnosen. Dadurch ergab sich eine Sensitivität und Spezifität von 100% und 85%. Anzumerken ist, dass dem Goldstandard für die endgültige Infektdiagnose bei nur 18 Patienten die intraoperativ gewonnen Proben zu Grunde lagen. Bei den übrigen 42 Patienten erfolgte die Diagnose rein retrospektiv anhand klinischer Verlaufsbeobachtungen. Dieser Umstand könnte die Aussagekraft und Validität in Bezug auf richtig und falsch positive oder negative Ergebnisse dieser Studie beeinträchtigen. De Winter et al. wiesen darauf hin, dass zwei der drei falsch positiven Ergebnisse bei Patienten auffielen, bei denen im Halbjahr vor der PET- Untersuchung an der betreffenden Körperregionen chirurgische Eingriffe durchgeführt wurden [19].

In einer Studie von Goebel et al wurde aufgrund mikrobiologischem und histologischem Material von 50 Patienten, 37 mit chronischer Osteomyelitis herausgefiltert. Davon wurden 34 präoperativ durch die FDG-PET richtig

infektpositiv diagnostiziert. Es wurden 4 falsch positive und 3 falsch negative Befunde beobachtet. Sensitivität und Spezifität betrugen 92% und 69% [27].
Schiesser et al. konnte eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 93% für FDG-PET- Untersuchungen bei 22 Patienten mit Verdacht auf chronische Osteomyelitis aufweisen. Alle Patienten wurden aufgrund eines Traumas mit metallischen Implantaten versorgt. Der einzige Fall eines falsch positiven Befundes stellte sich als Weichteilinfektion nach operativem Eingriff 6 Wochen zuvor heraus [68].
Bei Hartmann et al. konnten 33 Patienten nach stattgehabtem Trauma mit dem Verdacht auf chronische Osteomyelitis eingeschlossen werden. Alle erhielten eine FDG-PET/CT- Untersuchung und bei allen wurde die Diagnose durch mikrobiologische oder histologische Ergebnisse gestützt. Es ergab sich eine Sensitivität bzw. Spezifität von 94% bzw. 87% [34].
In der vorliegenden Studie wurden 9 der 10 Fälle mit der Verdachtsdiagnose chronische Osteomyelitis bestätigt. Bei der Gruppe mit Verdacht auf Infekt bei Zustand nach Fraktur hatten 10 der 18 Fälle tatsächlich einen Infekt. Die Sensitivität des ersten Befunders lag bei Verdacht auf chronische Osteomyelitis bei 88,9%, die des zweiten bei 77,8% und die Spezifität jeweils bei 100%. Dabei ist anzumerken, dass der eine Patient, den beide Befunder falsch negativ diagnostizierten, 2 Monate nach der PET/CT- Untersuchung operativ versorgt wurde und zu diesem Zeitpunkt erst das infektbeweisende histologische Material gewonnen wurde. Eine ähnliche Situation ist auch bei dem anderen Patienten, den der 2. Befunder als falsch negativ wertete, zu vermerken. Hier erfolgte die chirurgische Sanierung des Infektherdes 6 Wochen nach der PET/CT-Untersuchung. Bei der Gruppe mit Verdacht auf Infekt bei Zustand nach Fraktur war beim ersten Befunder ein falsch negativer Befund zu verbuchen. Der zweite Befunder erkannte alle Infektionen, hatte zusätzlich jedoch ein falsch positives Ergebnis. Damit ergibt sich eine Sensitivität bzw. Spezifität des ersten Befunders von 90% bzw. 100% und des zweiten Befunders von 100% bzw. 87,5%. Auch andere Autoren berichten über Schwierigkeiten mit falsch positiven Ergebnissen bei traumatisch oder chirurgisch bedingten Frakturen. Insbesondere bei Ausbildung von Pseudoarthrosen wird in einigen Studien über ein Ausmaß der FDG- Aufnahme berichtet, die der einer akuten Infektion gleicht [34, 89]. Ebenso können periostale Reizzustände in postoperativem Reparationsgewebe für eine

erhöhte FDG- Aufnahme verantwortlich sein [23]. Dies war bei dem Patient unserer Studie mit falsch positivem Ergebnis der Fall. Dieser erhielt nach drittgradig offener Unterschenkelfraktur mit postoperativer Ausbildung einer chronischen Osteomyelitis, 4 Monate vor der PET/CT Untersuchung, eine Unterschenkelamputation. Insgesamt ergibt sich damit bei Verdacht auf chronische Osteomyelitis in der vorliegenden Studie eine Sensitivität und Spezifität von 90% und 95%.

Die Treffsicherheit bei chronischer Osteomyelitis wird in der Literatur für CT mit 50%, für MRT mit 67% bis 79%, für die Knochenszintigraphie mit 70% und für die FDG-PET mit 86% bis 96% angegeben [19, 27, 31, 76, 89]. Für die FDG-PET/CT berichten Hartmann et al. über eine Treffsicherheit von 91% [34], was sich mit unser errechneten Treffsicherheit von 90% in der Detektion der chronischen Osteomyelitis deckt.

4.3 Infekt bei Knie- oder Hüft- TEP

Über die Häufigkeiten von Endoprotheseninfektionen werden für die Hüft-TEP 1% und für die Knie-TEP 2% angegeben. Falls eine Revisions-Operation nötig ist, steigen die Infektionsraten bei Hüft-TEP auf bis zu 3% und bei Knie-TEP auf bis zu 5% [33, 50].

Bedingt durch die zahlreichen Differentialdiagnosen, die dem Bild einer Infektion gleichen und identische Beschwerdesymptomatik hervorrufen können, existiert bis heute kein einheitliches Vorgehen in der Diagnostik und Therapie von Endoprotheseninfektionen [4, 28, 42, 79]. Schwierigkeiten bereiten unter anderen körpereigene Reaktionen auf Materialabrieb, Gelenkinstabilität, Arthrofibrose, periprothetische Frakturen und Prothesenfehllage. Die größte Herausforderung und gleichzeitig die wichtigste Differentialdiagnose zum Endoprotheseninfekt stellt die aseptische Endoprothesenlockerung dar.

Hierbei können in beiden Fällen infektspezifische Laborparameter erhöht sein und bringen keinen Nutzen in der Differenzierung beider Krankheitsbilder [15]. Jedoch schließen Werte im Normbereich eine Infektion mit großer Sicherheit aus, weshalb ihre Bestimmung weiterhin empfohlen wird [40, 41].

Die diagnostische Gelenkpunktion hat mit einer hohen Spezifität und der Möglichkeit der präoperativen Keimdifferenzierung einen hohen Stellenwert,

jedoch stellt sie mit einer Sensitivität von lediglich 80% und der Verletzungs- und Infektionsgefahr nicht das Mittel der ersten Wahl dar [25, 28, 79].

Am Anfang der Abklärung einer Endoprotheseninfektion steht trotz niedriger Sensitivität und Spezifität die konventionelle Röntgendiagnostik. Es können damit Osteolysen, Frakturen, fortgeschrittene Lockerungen und Implantatbrüche ausgeschlossen werden. Durch die niedrige Treffsicherheit in Bezug auf eine Infektion ist sie jedoch bei den meisten Patienten im Behandlungsplan nicht wegweisend [4].

Die Mehrphasen- Skelettszintigraphie, als eines der vielen nuklearmedizinischen Verfahren, ist hoch sensitiv in der Erkennung einer Infektion. Mit einem sehr guten negativen prädiktiven Wert kann sie als Screening- Methode einen Endoprotheseninfekt mit hoher Sicherheit ausschließen [17, 57]. Jedoch wird die Spezifität mit geringen 5% bis 30% angeben [43]. Dies liegt an der unspezifischen Traceranreicherung in Veränderungen des Knochenstoffwechsels und kann auch bei asymptomatischen Endoprothesen über Jahre hinweg positiv ausfallen [45].

Mithilfe der Galliumszintigraphie in Kombination zur Mehrphasen-Skelettszintigraphie kann die Spezifität zwar auf bis zu 80% angehoben werden, es findet aber auch hier eine Aufnahme des Tracers in unspezifische Entzündungsreaktionen statt [17, 28].

Von vielen Autoren wird die 99mTC- Anti- Granulozyten- Antikörper- Szintigraphie in Kombination mit einer Mehrphasen- Skelettszintigraphie als aussagekräftigstes Diagnosemittel der Endoprotheseninfektion beschrieben. Nach Gollwitzer et al. ist sie anderen szintigraphischen Verfahren hinsichtlich Sensitivität und Spezifität überlegen [28]. Von Rothenburg et al. berichtet über Werte von jeweils 100% für Sensitivität und Spezifität [83]. Auch Klett et al. sieht sie mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 80% als Mittel der Wahl bei der Verdachtsdiagnose Endoprotheseninfektion.

Der Nutzen einer FDG- PET zur Abklärung persistierend schmerzhafter Endoprothesen wird in den publizierten Ergebnissen kontrovers diskutiert [49, 74, 90]. Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse der FDG- PET bei infektiösen Prozessen, wurde auch die Signifikanz bei der Fragestellung einer Endoprotheseninfektion vielmals untersucht.

Um die physiologische FDG- Aufnahme nach endoprothetischem Gelenkersatz zu erforschen, untersuchten Zhuang et al. über Jahre hinweg 21 asymptomatische

Patienten nach Einbau einer Hüft-TEP. Bei 81% der Patienten war nach durchschnittlich 71,3 Monaten immer noch eine erhöhte periartikuläre FDG-Aufnahme nachweisbar [88].

Dennoch waren die Resultate einer ersten Studie vielversprechend und berichteten über eine Sensitivität und Spezifität von 91% und 81% der FDG- PET in der Diagnostik von 74 fraglich infizierten Endoprothesen der unteren Extremität. Dabei waren die Ergebnisse für Hüft- TEP präziser mit einer Treffsicherheit von 90% gegenüber 78% bei Knie- TEP. In der 36 Patienten umfassenden Gruppe mit Knie- TEP fielen sieben falsch positive Ergebnisse auf [90].

Dieser Sachverhalt bestätigt sich in der hier vorliegenden Studie. In der Gruppe mit Hüft-TEP gab es keine falsch positiven oder falsch negativen Ergebnisse und somit eine Sensitivität und Spezifität von jeweils 100%. Dagegen musste auf Seite der Gruppe mit Knie- TEP zwei falsch positive Ergebnisse verbucht werden, wodurch die Spezifität auf 80% sank. Hervorzuheben ist, dass die beiden Untersucher nicht dieselben zwei Patienten falsch positiv bewerteten. Jedoch wurde bei drei der vier betroffenen Patienten der Verdacht auf einen low- grade Infekt gestellt, der sich im Verlauf nicht bestätigte. Begründen könnte dies eine gesteigerte FDG- Aufnahme der Synovialschleimhaut, den einige Autoren bei synovialem Reizzustand nach Prothesenimplantation beschreiben [51, 75, 76]. Im Kniegelenk ist dieses Phänomen vermehrt zu beobachten, da hier die Synovia stärker ausgebildet ist als im Hüftgelenk. Ein anderer Grund für eine vermehrte FDG- Aufnahme stellt die aseptische Lockerung dar. Der Uptake kann hierbei sogar höher ausfallen, als im Rahmen eines Protheseninfektes [44, 74, 90]. Des Weiteren wird die bereits genannte FDG- Anreicherung in asymptomatische Hüft- und Knieendoprothesen über Jahre hinweg von vielen Autoren als Grund für falsch positive Ergebnisse gewertet [11, 42, 45, 63, 88].

Einige Autoren begründen das Unvermögen der FDG- PET zwischen aseptischer Lockerung und Infektion einer Endoprothese zu unterscheiden, in der nahezu identischen histopathologische Morphologie beider Prozesse [19, 45, 74]. Alleiniger Unterschied zur Infektion ist der Nachweis von neutrophilen Granulozyten bei weniger als 10% der nicht- infektiösen Lockerungen. Eine Immunreaktion auf das implantierte körperfremde Material wird für die FDG-Aufnahme bei aseptischer Lockerung verantwortlich gemacht [48].

Chacko et al. konnten in einer Studie mit 41 Patienten mit Hüft- TEP zeigen, dass nicht das Ausmaß der Anreicherung von FDG sondern vielmehr die genaue Lokalisation der Aufnahme darüber Aufschluss gibt, ob es sich um eine Infektion oder um eine aseptische Lockerung handelt. Patienten mit Infektion demonstrierten die FDG- Aufnahme vermehrt im Schaftbereich an der Grenze zwischen Knochen und Prothese, die mit aseptischer Lockerung vermehrt im Kopf- Hals- Bereich der Prothese. Mithilfe dieser Unterscheidung kamen sie auf eine Sensitivität bzw. Spezifität von 92% bzw. 97% [11].

Eine der größten Studien zu dieser Fragestellung anhand 40 Patienten mit Hüft-TEP und 19 mit Knie- TEP von Love et al. konnte diese guten Ergebnisse nicht bestätigen. Die endgültige Diagnose wurde bei allen Patienten histologisch oder mikrobiologisch durch chirurgische Exploration gesichert. Die Befundung der Bilder wurde in verschiedene Kriterien unterteilt. Die Sensitivität und Spezifität in der Detektion einer Endoprotheseninfektion variierte ja nach angelegten Kriterien zwischen 36% bis 100% und 9% bis 97%, wobei eine höhere Sensitivität nur auf Kosten einer niedrigeren Spezifität erzielt werden konnte und umgekehrt. Damit ergab sich insgesamt eine Treffsicherheit zwischen 47% und 71%. Die in dieser Studie verglichene Methode 111In- markierte Leukozytenszintigraphie erzielte eine Treffsicherheit von 95% und war damit klar überlegen [44].

Stumpe et al. verglichen in einer Studie mit 35 Patienten die Aussagekraft der FDG- PET mit konventionellen Röntgenbildern und der Mehrphasen-Skelettszintigraphie bezogen auf die Fragestellung einer möglichen Hüft- TEP-Infektion. Mit einer Treffsicherheit von 69% kamen sie zu ähnlichen Ergebnissen wie Love et al. Dabei waren die konventionellen Röntgenbilder sensitiver aber weniger spezifisch als die FDG- PET und die Mehrphasen- Skelettszintigraphie. FDG- PET war nicht in der Lage zwischen aseptischer Lockerung und Infektion sicher zu unterscheiden. Drei der fünf falsch positiven Fälle stellten sich als aseptische Lockerung heraus.

Auch bei Patienten mit schmerzhaftem Kniegelenksersatz führten Stumpe et al. eine Studie zur Wertigkeit der FDG- PET durch. Dabei versuchten sie neben dem Nachweis einer möglichen Infektion einen Zusammenhang zwischen einer möglichen Fehllage der Endoprothese und einer vermehrten FDG- Aufnahme zu belegen. Bei 24 der insgesamt 28 untersuchten Patienten lag eine solche Fehllage der femoralen Prothesenkomponente vor. Sie fanden heraus, dass diffuse

synoviale FDG- Aufnahme eher damit korrelierte und weniger mit der angegebenen Schmerzlokalisation. Ein diffuser synovialer Uptake war bei 27 Patienten zu registrieren. Während 6 von 10 Patienten mit einer Malrotation der Prothese von über 6° zudem eine fokale FDG- Mehranreicherung zeigten, konnte diese bei nur 2 der 28 Patienten mit der angegebenen Schmerzlokalisation in Verbindung gebracht werden. Sie schlossen daraus keinen weiteren Nutzen der FDG- PET für Patienten mit persistierenden Schmerzen nach totalem Kniegelenksersatz weder in der Diagnosefindung noch im Therapiemanagement [75].

Chacko et al. untersuchten aus 167 FDG- PET Untersuchungen mit der Fragestellung einer muskuloskelettalen Infektion, 97 Fälle mit V.a. eine Endoprothesen- Infektion. Sie kamen auf eine Treffsicherheit von 96% für Hüft-TEP, 81% für Knie- TEP und 100% für andere Endoprothesen [10]. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie unterstützen mit einer Treffsicherheit für Hüft-TEP von 100%, Knie- TEP von 93% und für eine Oberarmkopfprothese von 100% diese guten Ergebnisse und können sie noch weiter übertreffen.

Auch andere Autoren berichten über sehr hohe Werte für die Sensitivität bei V.a. eine Endoprothesen- Infektion [11, 18, 47, 81]. Die FDG- PET konnte in diesen Studien eine Sensitivität von 100% erreichen. Die Spezifität schwankte jedoch zwischen 55% und 89%, die Treffsicherheit zwischen 71% und 94%.

In einer 2001 durchgeführten Studie verglichen van Acker et al. bei insgesamt 21 Patienten FDG- PET mit 99mTc- Hexamethyl-Propylen-Amin-Oxin (HMPAO) Leukozyten- SPECT und Skelettszintigraphie bei Schmerzen nach Kniegelenksersatz [81]. Zwar erhielten sie gute Ergebnisse für die Sensitivität der FDG-PET von 100% und für die Spezifität von 73% in der Detektion eines Infekts, jedoch brachte dies keinen weiteren Vorteil im Vergleich mit den Ergebnissen aus der Kombination Leukozyten- und Skelettszintigraphie.

Eine Schwierigkeit, die falsch positive Ergebnisse hervorruft ist darin begründet, dass in der Grenzfläche zwischen Prothese und Knochen Stellen fokaler Mehranreicherungen bei gleichzeitig verdickter Synovia mit ebenfalls vermehrter Aufnahme von FDG leicht übersehen werden können. Die Studie von van Acker et al. hat gezeigt, dass diese Bereiche fokaler Mehranreicherungen besser interpretiert werden können, wenn die FDG- PET Befunde zusammen mit der Skelettszintigraphie im Vergleich herangezogen werden [81].

In der vorliegenden Studie wurde bei 3 Patienten mit einliegender Knie- TEP entweder vom ersten oder vom zweiten Befunder ein FDG- PET/CT infekt- positiv gewertet, das im weiteren Verlauf jedoch bei klinischer Beschwerdefreiheit als falsch positiv gewertet werden musste. Dies lässt vermuten, dass in diesen Fällen das PET/CT nicht zwischen Synovitis und Infektion unterscheiden konnte. Jedoch hat der jeweils andere Befunder eine Infektion ausgeschlossen. Dies bekräftigt zum einen die Aussage von van Acker eine vermehrte synoviale FDG- Aufnahme leicht missinterpretierten zu können [81], zum anderen zeigt dies den unterschiedlichen individuellen Schwellenwert eines jeden Befunders bezogen auf die Einschätzung eines fraglichen Infekts.

Wie bereits erwähnt berichtet auch Stumpe et al. über einen erhöhten synovialen Uptake bei 27 von 28 schmerzhaften Knieprothesen [75], womit eine Ursache für falsch positive oder falsch negative Diagnosen aufgrund des individuellen Schwellenwert des Befunders für das Vorliegen eines Infekts weiter bestätigt wird.

Lediglich in einer Studie von Manthey et al., bei der 14 Patienten mit Knie- TEP und 14 Patienten mit Hüft- TEP auf Lockerung, Infektion oder Synovialitis hin untersucht wurden, erzielte die FDG- PET sehr gute Ergebnisse mit allein einem falsch negativem Ergebnis bei V.a. Lockerung [51]. Trotz dieser Studie, in der die FDG- PET zuverlässig zwischen Infektion und Lockerung unterscheiden konnte, postulieren andere Autoren den erhöhten Uptake in der Synovia als eine Ursache für falsch positive FDG- PET Befunde bei Endoprothesen, insbesondere bei Knie-TEP [72, 75].

Eine andere mögliche Ursache für falsch positive Diagnosen durch die FDG- PET wird in einer erhöhten muskulären Aktivität vor den Aufnahmen gesehen. So können auch durch operative Eingriffe hervorgerufene Fehlbelastungen zu vermehrter Muskelaktivität und damit zu einer erhöhten FDG- Aufnahme führen. Oi et al. konnte dies in einer Studie zeigen, bei der Patienten mit vorausgehender muskulärer Belastung einen erhöhten FDG- Uptake aufwiesen [55].

In der vorliegenden Studie könnten diese Umstände zu einem weiteren falsch positiven Ergebnis geführt haben. Bei diesem Patient kam es nach mehrfachem Knie- TEP Wechsel zu sistierenden unklaren Schmerzen, ohne laborchemische oder klinische Entzündungszeichen. Der erste Befunder beschrieb einen Fokus erhöhter FDG- Aufnahme an der Knochenweichteilgrenze. Aufgrund der fehlenden klinischen Zeichen eines Infekts wurde der Patient jedoch konservativ mit

krankengymnastischen Übungen behandelt unter denen die Schmerzen schließlich sistierten. Daher kann man davon ausgehen, dass muskuläre bzw. Weichteilirritationen für die Symptomatik und die erhöhte FDG- Aufnahme verantwortlich waren, die der erste Befunder als Infektfokus missinterpretierte.

Auch Stumpe et al. versuchten diesen erhöhten FDG- Uptake nach vorangegangener muskulärer Belastung nachzuweisen, was jedoch, angesichts einer im Protokoll vorgesehenen mehrstündigen Ruhezeit vor den Aufnahmen, scheiterte [75].

Neben möglichen Fehlstellungen der Endoprothesenkomponenten müssen dennoch auch muskuläre Reizungen als mögliche Ursachen erhöhter FDG-Aufnahme in Betracht gezogen werden.

In Zusammenschau aller verfügbaren Studien scheint die FDG-PET eine geringere diagnostische Genauigkeit in Bezug auf die Aussagekraft bei fraglichen Endoprotheseninfekten und aseptischen Lockerungen zu erzielen als die Kombinationsverfahren aus Leukozyten- und Skelettszintigraphie. Kritisch ist allerdings zu bewerten, dass die Separation, Markierung und Re- Injektion autologer Patientenleukozyten aufgrund arzneimittelrechtlicher Bestimmungen in der praktischen nuklearmedizinischen Routinediagnostik keine Rolle mehr zukommt. Zu klären bleibt inwieweit das FDG- PET/CT bessere Ergebnisse im Hinblick auf diese Fragestellung liefern kann, wozu weitere prospektive Studien nötig sein werden, die unter anderem FDG- PET und FDG- PET/CT direkt vergleichen.

4.4 Gelenk- und Weichteilinfektionen

Die gewonnen Daten bei Verdacht auf einen Gelenk- oder Weichteilinfekt sind in der vorliegenden Studie in Bezug auf die Sensitivität heterogen. Da nur einer der neun Patienten tatsächlich einen Infekt aufwies und dieser vom zweiten Befunder übersehen wurde, ergäbe sich rein rechnerisch eine Sensitivität von 0% für den zweiten und 100% für den ersten Befunder. Diese Angabe ist hier jedoch nicht sinnvoll, da bei nur einem positiven Ergebnis keine statistische Auswertung hinsichtlich der Sensitivität erfolgen kann. Eine Spezifität von 87,5% wurde von beiden Befundern erzielt.

Die Diagnostik der bakteriellen Gelenkinfektion stützt sich in erster Linie auf die Klinik des Patienten, laborchemische Parameter und die diagnostische Punktion des betroffenen Gelenks [87]. Zusätzlich erfolgt routinemäßig ein konventionelles Röntgenbild in 2 Ebenen und zügiges therapeutisches Handeln mit Antibiose, Drainage oder operativen Interventionen sind vonnöten.

Nuklearmedizinische Verfahren sind nur in den seltensten Fällen indiziert und spielen eine untergeordnete Rolle, weshalb sehr wenige Daten zum Stellenwert der FDG-PET(/CT) bei V.a. eine Gelenkinfektion vorliegen.

In der vorliegenden Studie lässt sich das falsch positive Ergebnis des Patienten Nr. 38 unter Umständen durch die begrenzte räumliche Auflösung der PET/CT-Bilder erklären. Aufgrund der anatomischen Lage der Weichteilinfektion direkt über dem Fibulaköpfchen, wurde die FDG- Aufnahme fälschlicherweise dem Knochen zugeordnet. Auch Hartmann et al. berichten über ein vergleichbares Problem bei einer Infektion im Bereich des Unterkiefers. Aufgrund der spärlich vorhandenen Weichteile, die den Knochen in diesem Bereich bedecken, wurde ebenfalls die zu geringe räumliche Auflösung für das falsche Ergebnis verantwortlich gemacht [34].

Bei Sonderformen der Gelenkinfektion im Falle einer rheumatoiden Arthritis, Gonnorrhoe, Chlamydieninfektion, Borreliose oder Hepatitis kann die MRT bei unklarem Infektstatus weiteren diagnostischen Nutzen besitzen. Ebenfalls bewährt hat sich Skelettszintigraphie mit dem Vorteil gegenüber der MRT den gesamten Körper innerhalb einer Untersuchung zu erfassen. Aber auch für die FDG- PET wurden bei rheumatoider Arthritis im Besonderen, vielversprechende Ergebnisse erzielt. Es gelang eine FDG- Aufnahme in das betroffene Gelenk nachzuweisen, die mit den Ergebnissen aus Ultraschall, MRT und CRP korrelierte und damit die Möglichkeit besaß, die Aktivität der rheumatoiden Arthritis zu messen [6, 82].

Dumarey et al. konnten auch für das FDG- Leukozyten- PET/CT aussichtsreiche Ergebnisse erzielen und berichteten über einen Fall mit septischer Arthritis eines Kniegelenks, der durch das PET/CT erfolgreich erkannt wurde [22]. Klare Überlegenheit erlangt das PET/CT in der gleichzeitig möglichen Detektion extraossärer Infektionsherde, beispielsweise in der Lunge oder anderen Organen. Inwieweit sich das PET/CT in Kosten-Nutzen-Analysen und gegenüber den anderen diagnostischen Modalitäten behaupten kann müssen weitere Studien zeigen.

4.5 Ursachen für die heterogenen Ergebnisse unterschiedlicher Studien

Die Gründe für die vielen kontroversen Ergebnisse in den veröffentlichten Studien in Bezug auf den Stellenwert des FDG- PET(/CT) bei muskuloskelettalen Infektionen können zum einen in der Unklarheit des jeweils verwendeten Goldstandards und zum anderen in der geringen Patientenanzahl des betrachteten Kollektivs gefunden werden [28, 42]. Dies hat einen großen Einfluss einzelner Patienten auf das Gesamtergebnis zu Folge. In der vorliegenden Studie lässt sich dieser Sachverhalt anhand eines Beispiels verdeutlichen: In der Gruppe mit V.a. Gelenk- oder Weichteilinfekt fiel die Sensitivität beim zweiten Befunder durch ein falsch negatives Ergebnis auf 0% ab, da in der 9 Patienten umfassenden Gruppe lediglich ein Patient mit Infektion eingeschlossen war.

Ein weiterer Grund liegt in dem unterschiedlichen individuellen Schwellenwert eines jeden Befunders, der gerade bei neueren Verfahren, wie der PET/CT, subjektiv oder gar retrospektiv festgelegt wurde. Bei einer hohen individuellen Entscheidungsgrenze für das Vorliegen eines Infekts erzielt man in der Regel eine hohe Spezifität. Im Gegenzug sinkt die Sensitivität. Wählt man den Schwellenwert niedrig ergibt sich das umgekehrte Bild mit hoher Sensitivität und niedriger Spezifität [28]. Diese Gegebenheit lässt sich auch in der vorliegenden Studie belegen. In der Gruppe mit V.a. Infekt nach stattgehabter Fraktur konnte der 1. Befunder eine Spezifität von 100% erreichen mit gleichzeitigem Absinken der Sensitivität auf 90%. Im Unterschied dazu erreichte der 2. Befunder auf Kosten der Spezifität von 87,5%, eine Sensitivität von 100%.

Einige Studien benutzten daher beispielsweise einen 5-Punkte-Score oder andere Einteilungen, um eine bessere Objektivität in der Diagnostik zu erreichen. Dabei wurde nicht nur in 2 Gruppen unterteilt, Infekt vorhanden oder nicht, sondern anhand vorher definierter Verteilungsmuster die FDG- Anreicherung bestimmten Gruppen zugeteilt. So sollen leichter Differenzen zum physiologischen Verteilungsmuster gefunden werden und eine höhere Wiederholungsreliabilität erreicht werden. Allerdings ist nicht von der Hand zu weisen, dass auch hier subjektiv definierte Schwellenwerte eine nicht unerhebliche Rolle spielen.

In der vorliegenden Studie wurden in der Diagnostik keine Untergruppen anhand des FDG- Uptakes erstellt. Die Befunder unterschieden lediglich muskuloskelettale

Infektion vorhanden oder nicht. Auch diese Zuordnung unterliegt in gewissem Maße einer individuellen Entscheidungsspanne.

Darüber hinaus ist die zu Grunde liegende Systematik retrospektiver Studien eine weitere Ursache für die Heterogenität der verfügbaren Studien. Angelegte Einschluss- oder Ausschlusskriterien der jeweiligen Studien beeinflussen das Ergebnis in hohem Maße. So wird in vielen Studien ein vorselektiertes Patientengut angeklagt, da hauptsächlich bei Patienten mit unsicherem Infektstatus und unklarem klinischem Bild neue innovative Verfahren wie das FDG- PET(/CT) eingesetzt werden. Einerseits hat dies ein Absinken der Sensitivität und Spezifität zur Folge, andererseits ist gerade dieses Patientengut mit unklarem Infektstatus relevant um einen diagnostischen Nutzen des FDG-PET(/CT) zu belegen. Einige Autoren konnten hervorragende Ergebnisse erzielen indem sie harte Einschlusskriterien aufstellten. So berichten Crymes et al., dass es in Studien, in denen zum Zeitpunkt der Untersuchung der letzte chirurgische Eingriff länger als ein Jahr zurücklag, zu keinem falsch positiven Ergebnis kam [14]. Dies ist in der Ähnlichkeit der zellulären Komponenten, die sowohl bei einer Entzündung als auch bei Heilungsprozessen eine entscheidende Rolle spielen, begründet. Die Spezifität konnte somit deutlich erhöht werden, indem man kürzlich operierte oder traumatisierte Patienten ausschließt. Der Verlust an einer gewissen Objektivität wurde dabei in Kauf genommen.

In der hier vorliegenden Studie wurden deshalb konsekutiv alle Patienten eingeschlossen, die mit der Fragestellung einer muskuloskelettale Infektion ein FDG- PET/CT erhielten ohne Einschränkungen auf ein kürzlich erfolgtes Trauma oder ein stattgehabter operativer Eingriff.

Darüber hinaus wurde in vielen anderen Studien der Goldstandard für den endgültigen Infektstatus einzig anhand eines Kriteriums festgelegt [38, 73, 89]. In der hier vorliegenden Studie mussten zur endgültigen Festlegung des Infektstatus mindestens zwei von drei Kriterien positiv sein. Außerdem wurden Patienten, bei denen eine Infektion weder auszuschließen noch sicher zu belegen war, 12 Monate später nochmals nachuntersucht, um eine endgültige Aussage über den damals vorherrschenden Infektstatus machen zu können.

4.6 Schlussfolgerung

In Übereinstimmung mit dem Großteil der verfügbaren Literatur unterstreichen die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit das FDG- PET(/CT) als eine sensitive und spezifische Modalität in der Diagnostik muskuloskelettaler Infektionen. Die FDG-PET ist nach bisherigem Kenntnisstand den anderen konventionellen szintigraphischen Methoden in der Differenzierung zwischen Weichteil- und Knocheninfektionen klar überlegen. Einige Studien postulieren, dass ein negativer FDG- PET Befund eine Osteomyelitis praktisch ausschließen kann [19, 31]. Die Ergebnisse einer FDG- PET(/CT) Untersuchung greifen entscheidend in die Planung operativer Eingriffe ein und machen ein gezieltes therapeutisches Vorgehen möglich [34]. Das FDG- PET/CT fügt dem wichtige tomographische Informationen hinzu und gewinnt an Bedeutung aufgrund höherer Spezifität gegenüber PET alleine [72]. Neue Geräte erlauben 3D Rekonstruktionen, die präoperativ exakte Planungen des Eingriffs ermöglichen.

Auch bei Metallimplantat-assoziierten Infektionen steigt die Bedeutung des PET/CTs und ist insbesondere bei Patienten mit stattgehabter Fraktur oder Hüft-TEP den konventionellen Verfahren MRT und CT überlegen. In diesen Fällen scheint das FDG-PET(/CT) auch im Vorteil gegenüber anderen nuklearmedizinischen Verfahren zu sein, die zudem mit höherem logistischen Aufwand und einer höheren Belastung für den Patienten verbunden sind.

In den veröffentlichten Studien hat das FDG- PET(/CT) begrenzte Aussagekraft in der Unterscheidung zwischen infektiöser und aseptischer Prothesenlockerung, da beide Prozesse histopathologisch fast identische Erscheinungsbilder aufweisen. In gleicher Weise ist die Differenzierung zwischen infiziertem Gelenk und aseptischer Synovitis betroffen. Jedoch war in der vorliegenden Studie auch in diesen Fragestellungen das FDG- PET/CT hoch sensitiv und spezifisch. Darüber hinaus ist bei gegebenen Kontraindikationen für das MRT dem FDG- PET/CT eine wichtige Rolle zuzuschreiben.

Ungeachtet dessen sind zum heutigen Zeitpunkt nur sehr wenige Studien zur Detektion muskuloskelettaler Infektionen durch das FDG- PET/CT verfügbar und es werden prospektive Studien nötig sein, die Kosten-Nutzen-Abwägungen beinhalten und den direkten Vergleich zu anderen nuklearmedizinischen Verfahren, sowie CT und MRT durchführen. Ferner werden andere Tracer mit Infekt – spezifischerem Anreicherungsmechanismus im Vergleich zu FDG

herangezogen werden müssen. In einer Studie aus 2010 konnte auch das 68Ga-Zitrat- PET/CT gute Ergebnisse in der Detektion ossärer Infektionen mit einer Treffsicherheit von 90% erzielen [54].

5 Zusammenfassung

Infektionen des Bewegungsapparates können unterschiedlichste klinische Krankheitsbilder aufweisen. Neben chronischen Verläufen kommen akute Infekte an Gelenken und knöchernen Strukturen insbesondere nach chirurgischen Maßnahmen vor. Eine rasche Diagnosefindung ist dringend erforderlich, um den betroffenen Patienten Funktion und angemessene Lebensqualität wiederzugeben. Dies stellt sich trotz einer Vielzahl an verfügbaren diagnostischen Verfahren oftmals als große Herausforderung dar. In den letzten Jahren konnte sich bei diesen Fragestellungen die Fluorodesoxyglucose-Positronenemissions-tomographie (/Computertomographie) [im Folgenden abgekürzt mit: FDG-PET(/CT)] immer mehr etablieren. Ziel der vorliegenden Studie war es die diagnostische Aussagekraft des FDG-PET/CT bei muskuloskelettalen Infektionen anhand einer größeren Fallzahl zu prüfen. Anhand 70 retrospektiv ausgewerteten FDG-PET/CT Untersuchungen konnten für die Untergruppen mit Verdacht auf Osteomyelitis, Gelenk- / Weichteilinfekt, Infekt bei Zustand nach Fraktur, Infekt bei Hüft- Totalendoprothese und Infekt bei Knie- Totalendoprothese hoch sensitive und spezifische Ergebnisse erzielt werden mit einer Sensitivität und Spezifität von durchschnittlich 94% und 88%. Schwierigkeiten ergaben sich bei der Differenzierung zwischen infektiöser und aspetischer Prothesenlockerung, sowie bei infiziertem Gelenk versus aseptische Synovitis, was auf die große Ähnlichkeit der histopathologischen Vorgänge dieser Krankheitsbilder zurückzuführen ist.

Aufgrund der verfügbaren Daten und den hier erhobenen Ergebnissen könnte das FDG- PET/CT in Zukunft in der Abklärung der Verdachtsdiagnosen Osteomyelitis, Metallimplantat- assoziierte Infektionen und Infekt bei Hüft- Totalendoprothese eine wichtige Rolle spielen und ist durch bessere Kontrastverhältnisse und geringere metallinduzierte Artefakte sowohl der Computertomographie als auch der Magnetresonanztomographie vorteilhaft. Auch gegenüber den bisherigen nuklearmedizinischen Verfahren der Wahl scheint das FDG- PET/CT mit Ausnahme bei fraglicher endoprothetischer aseptischer Lockerung überlegen zu sein.

Die Aussagekraft der vorliegenden Arbeit wird zum einen durch heterogenes Patientengut und kleine Fallzahlen der einzelnen Untergruppen, zum anderen

durch den ausschließlichen Einsatz des FDG- PET/CT bei unklaren Fällen, geschmälert. Prospektive Studien müssen im direkten Vergleich zu den anderen diagnostischen Modalitäten zeigen, ob sich die bisher verfügbaren Daten, ein hoch sensitives und spezifisches Diagnoseverfahren bei muskuloskelettalen Infektionen im FDG- PET/CT gefunden zu haben, bestätigen.

6 Literaturverzeichnis

1. Abudu A, Sivardeen KAZ, Grimer RJ, Pynsent PB, Noy M, *The outcome of perioperative wound infection after total hip and knee arthroplasty.* Int Orthop, 2002. 26 40-3.
2. Al-Sheikh W, Sfakianakis GN, Mnaymneh W, Hourani M, Heal A, Duncan RC, Burnett A, Ashkar FS, Serafini AN, Subacute and chronic bone infections: *diagnosis using In-111, Ga-67 and Tc-99m MDP bone scintigraphy, and radiography.* Radiology, 1985. 155 501-6.
3. Basu S, Chryssikos T, Moghadam-Kia S, Zhuang H, Torigian DA, Alavi A, *Positron emission tomography as a diagnostic tool in infection: Present role and future possibilities.* Semin Nucl Med, 2009. 39 36-51.
4. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V, *Diagnosis of periprosthetic infection.* J Bone Joint Surg Am, 2006. 88 869-82.
5. Becker, W., D.M. Goldenberg, and F. Wolf, *The use of monoclonal antibodies and antibody fragments in the imaging of infectious lesions.* Semin Nucl Med, 1994. 24(2): p. 142-53.
6. Beckers C, Jeukens X, Ribbens C, André B, Marcelis S, Leclercq P, Kaiser MJ, Foidart J, Hustinx R, Malaise MG, *(18)F-FDG PET imaging of rheumatoid knee synovitis correlates with dynamic magnetic resonance and sonographic assessments as well as with the serum level of metalloproteinase-3.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. 33(3): p. 275-80.
7. Bilgen O, Atici T, Durak K, Karaeminoğullari, Bilgen MS, *C-reactive protein values and erythrocyte sedimentation rates after total hip and total knee arthroplasty.* J Int Med Res, 2001. 29(1): p. 7-12.
8. Blom AW, Taylor AH, Pattison G, Whitehouse S, Bannister GC, *Infection after total hip arthroplasty. The Avon experience.* J Bone Joint Surg Br, 2003. 85(7): p. 956-9.
9. Buchholz, H.W. and H. Engelbrecht, *[Depot effects of various antibiotics mixed with Palacos resins].* Chirurg, 1970. 41(11): p. 511-5.
10. 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(6): p. 615-24.
11. 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(9): p. 851-5.
12. Chung, T., *Magnetic resonance imaging in acute osteomyelitis in children.* Pediatr Infect Dis J, 2002. 21(9): p. 869-70.
13. Concia E, Prandini N, Massari L, Ghisellini F, Consoli V, Menichetti F, Lazzeri E, *Osteomyelitis: clinical update for practical guidelines.* Nucl Med Commun, 2006. 27(8): p. 645-60.
14. Crymes, W.B., Jr., H. Demos, and L. Gordon, *Detection of musculoskeletal infection with 18F-FDG PET: review of the current literature.* J Nucl Med Technol, 2004. 32(1): p. 12-5.
15. Cuckler JM, Star AM, Alavi A, Noto RB, *Diagnosis and management of the infected total joint arthroplasty.* Orthop Clin North Am, 1991. 22(3): p. 523-30.

16. Cyteval C, Hamm V, Sarrabère MP, Lopez FM, Maury P, Taourel P, *Painful infection at the site of hip prosthesis: CT imaging.* Radiology, 2002. 224(2): p. 477-83.
17. Davis, L.P., *Nuclear imaging in the diagnosis of the infected total joint arthroplasty.* Semin Arthroplasty, 1994. 5(3): p. 147-52.
18. de Winter F, Van de Wiele C, Vandenberghe S, de Bondt P, de Clercq D, D'Asseler Y, Dierckx R, *Coincidence camera FDG imaging for the diagnosis of chronic orthopedic infections: a feasibility study.* J Comput Assist Tomogr, 2001. 25(2): p. 184-9.
19. de Winter F, van de Wiele C, Vogelaers D, de Smet K, Verdonk R, Dierckx RA, *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose-position emission tomography: a highly accurate imaging modality for the diagnosis of chronic musculoskeletal infections.* J Bone Joint Surg Am, 2001. 83-A(5): p. 651-60.
20. De Winter F, Vogelaers D, Gemmel F, Dierckx RA, *Promising role of 18-F-fluoro-D-deoxyglucose positron emission tomography in clinical infectious diseases.* Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 2002. 21(4): p. 247-57.
21. Dirschl, D.R. and L.C. Almekinders, *Osteomyelitis. Common causes and treatment recommendations.* Drugs, 1993. 45(1): p. 29-43.
22. Dumarey N, Egrise D, Blocklet D, Stallenberg B, Remmelink M, del Marmol V, Van Simaeys G, Jacobs F, Goldman S, *Imaging infection with 18F-FDG-labeled leukocyte PET/CT: initial experience in 21 patients.* J Nucl Med, 2006. 47(4): p. 625-32.
23. Fayad LM, Cohade C, Wahl RL, Fishman EK, *Sacral fractures: a potential pitfall of FDG positron emission tomography.* AJR Am J Roentgenol, 2003. 181(5): p. 1239-43.
24. Frommelt, L, *[Guidelines on antimicrobial therapy in situations of periprosthetic THR infection].* Orthopade, 2004. 33(7): p. 822-8.
25. Fuerst, M., B. Fink, and W. Ruther, *[The value of preoperative knee aspiration and arthroscopic biopsy in revision total knee arthroplasty].* Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2005. 143(1): p. 36-41.
26. Gillespie, W.J., *Epidemiology in bone and joint infection.* Infect Dis Clin North Am, 1990. 4(3): p. 361-76.
27. Goebel M, Rosa F, Tatsch K, Grillhoesl A, Hofmann GO, Kirschner MH, *[Diagnosis of chronic osteitis of the bones in the extremities. Relative value of F-18 FDG-PET].* Unfallchirurg, 2007. 110(10): p. 859-66.
28. 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(9): p. 904, 906-8, 910-6.
29. Govender, S, *Spinal infections.* J Bone Joint Surg Br, 2005. 87(11): p. 1454-8.
30. Gross T, Kaim AH, Regazzoni P, Widmer AF, *Current concepts in posttraumatic osteomyelitis: a diagnostic challenge with new imaging options.* J Trauma, 2002. 52(6): p. 1210-9.
31. 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(3): p. 749-54.
32. Guhlmann A, Brecht-Krauss D, Suger G, Glatting G, Kotzerke J, Kinzl L, Reske SN, *Fluorine-18-FDG PET and technetium-99m antigranulocyte antibody scintigraphy in chronic osteomyelitis.* J Nucl Med, 1998. 39(12): p. 2145-52.

33. Hanssen, A.D. and J.A. Rand, *Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty.* Instr Course Lect, 1999. 48: p. 111-22.
34. Hartmann A, Eid K, Dora C, Trentz O, von Schulthess GK, Stumpe KD, *Diagnostic value of 18F-FDG PET/CT in trauma patients with suspected chronic osteomyelitis.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. 34(5): p. 704-14.
35. Hofmann, G.O., T. Bar, and V. Buhren, *[The osteosynthesis implant and early postoperative infection: healing with or without removal of the material?].* Chirurg, 1997. 68(11): p. 1175-80.
36. Kaim A, Ledermann HP, Bongartz G, Messmer P, Müller-Brand J, Steinbrich W, *Chronic post-traumatic osteomyelitis of the lower extremity: comparison of magnetic resonance imaging and combined bone scintigraphy/immunoscintigraphy with radiolabelled monoclonal antigranulocyte antibodies.* Skeletal Radiol, 2000. 29(7): p. 378-86.
37. Kaim AH, Weber B, Kurrer MO, Gottschalk J, Von Schulthess GK, Buck A, *Autoradiographic quantification of 18F-FDG uptake in experimental soft-tissue abscesses in rats.* Radiology, 2002. 223(2): p. 446-51.
38. Kälicke T, Schmitz A, Risse JH, Arens S, Keller E, Hansis M, Schmitt O, Biersack HJ, Grünwald F, *Fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET in infectious bone diseases: results of histologically confirmed cases.* Eur J Nucl Med, 2000. 27(5): p. 524-8.
39. Khan MH, Smith PN, Rao N, Donaldson WF, *Serum C-reactive protein levels correlate with clinical response in patients treated with antibiotics for wound infections after spinal surgery.* Spine J, 2006. 6(3): p. 311-5.
40. Klett R, Steiner D, Puille M, Khalisi A, Matter HP, Stürz H, Bauer R, *[Antigranulocyte scintigraphy of septic loosening of hip endoprosthesis: effect of different methods of analysis].* Nuklearmedizin, 2001. 40(3): p. 75-9.
41. Kordelle J, Klett R, Stahl U, Sternkopf U, Haas H, Jürgensen I, Schleicher I, *[Stage diagnostics for postinfection revision of hip and knee replacement: value of laboratory parameters and antigranulocyte scintigraphy].* Z Orthop Ihre Grenzgeb, 2003. 141(5): p. 547-53.
42. Kumar R, Basu S, Torigian D, Anand V, Zhuang H, Alavi A, *Role of modern imaging techniques for diagnosis of infection in the era of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography.* Clin Microbiol Rev, 2008. 21(1): p. 209-24.
43. Larikka MJ, Ahonen AK, Junila JA, Niemelä O, Hämäläinen MM, Syrjälä HP, *Improved method for detecting knee replacement infections based on extended combined 99mTc-white blood cell/bone imaging.* Nucl Med Commun, 2001. 22(10): p. 1145-50.
44. 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 18F-FDG and 111In-labeled leukocyte/99mTc-sulfur colloid marrow imaging.* J Nucl Med, 2004. 45(11): p. 1864-71.
45. Love, C. and C.J. Palestro, *Radionuclide imaging of infection.* J Nucl Med Technol, 2004. 32(2): p. 47-57; quiz 58-9.
46. Love C, Patel M, Lonner BS, Tomas MB, Palestro CJ, *Diagnosing spinal osteomyelitis: a comparison of bone and Ga-67 scintigraphy and magnetic resonance imaging.* Clin Nucl Med, 2000. 25(12): p. 963-77.

47. Love C, Pugliese PV, Afriyie MO, Tomas MB, Marwin SE, Palestro CJ, *5. Utility of F-18 FDG Imaging for Diagnosing the Infected Joint Replacement.* Clin Positron Imaging, 2000. 3(4): p. 159.
48. Love C, Marwin SE, Palestro CJ, *Role of nuclear medicine in diagnosis of the infected joint replacement.* Radiographics, 2001. 21(5): p. 1229-38.
49. Love C, Marwin SE, Palestro CJ, *FDG PET of infection and inflammation.* Radiographics, 2005. 25(5): p. 1357-68.
50. Maderazo, E.G., S. Judson, and H. Pasternak, *Late infections of total joint prostheses. A review and recommendations for prevention.* Clin Orthop Relat Res, 1988(229): p. 131-42.
51. Manthey N, Reinhard P, Moog F, Knesewitsch P, Hahn K, Tatsch K, *The use of [18 F]fluorodeoxyglucose positron emission tomography to differentiate between synovitis, loosening and infection of hip and knee prostheses.* Nucl Med Commun, 2002. 23(7): p. 645-53.
52. Mason MD, Zlatkin MB, Esterhai JL, Dalinka MK, Velchik MG, Kressel HY, *Chronic complicated osteomyelitis of the lower extremity: evaluation with MR imaging.* Radiology, 1989. 173(2): p. 355-9.
53. Meller J, Köster G, Liersch T, Siefker U, Lehmann K, Meyer I, Schreiber K, Altenvoerde G, Becker W, *Chronic bacterial osteomyelitis: prospective comparison of (18)F-FDG imaging with a dual-head coincidence camera and (111)In-labelled autologous leucocyte scintigraphy.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2002. 29(1): p. 53-60.
54. Nanni C, Errani C, Boriani L, Fantini L, Ambrosini V, Boschi S, Rubello D, Pettinato C, Mercuri M, Gasbarrini A, Fanti S, *68Ga-citrate PET/CT for evaluating patients with infections of the bone: preliminary results.* J Nucl Med, 2010. 51(12): p. 1932-6.
55. Oi N, Iwaya T, Itoh M, Yamaguchi K, Tobimatsu Y, Fujimoto T, *FDG-PET imaging of lower extremity muscular activity during level walking.* J Orthop Sci, 2003. 8(1): p. 55-61.
56. Palestro CJ, Kim CK, Swyer AJ, Vallabhajosula S, Goldsmith SJ, *Radionuclide diagnosis of vertebral osteomyelitis: indium-111-leukocyte and technetium-99m-methylene diphosphonate bone scintigraphy.* J Nucl Med, 1991. 32(10): p. 1861-5.
57. Palestro, C.J., C. Love, and T.T. Miller, *Infection and musculoskeletal conditions: Imaging of musculoskeletal infections.* Best Pract Res Clin Rheumatol, 2006. 20(6): p. 1197-218.
58. Palestro, C.J. and M.A. Torres, *Radionuclide imaging in orthopedic infections.* Semin Nucl Med, 1997. 27(4): p. 334-45.
59. Pauwels EK, Sturm EJ, Bombardieri E, Cleton FJ, Stokkel MP, *Positron-emission tomography with [18F]fluorodeoxyglucose. Part I. Biochemical uptake mechanism and its implication for clinical studies.* J Cancer Res Clin Oncol, 2000. 126(10): p. 549-59.
60. Perry, M, *Erythrocyte sedimentation rate and C reactive protein in the assessment of suspected bone infection--are they reliable indices?* J R Coll Surg Edinb, 1996. 41(2): p. 116-8.
61. Peters, A.M., *Nuclear medicine imaging in infection and inflammation.* J R Coll Physicians Lond, 1998. 32(6): p. 512-9.
62. Póvoa P, Coelho L, Almeida E, Fernandes A, Mealha R, Moreira P, Sabino H, *C-reactive protein as a marker of infection in critically ill patients.* Clin Microbiol Infect, 2005. 11(2): p. 101-8.

63. Rennen HJ, Boerman OC, Oyen WJ, Corstens FH, *Imaging infection/inflammation in the new millennium.* Eur J Nucl Med, 2001. 28(2): p. 241-52.
64. Santiago Restrepo, C., C.R. Gimenez, and K. McCarthy, *Imaging of osteomyelitis and musculoskeletal soft tissue infections: current concepts.* Rheum Dis Clin North Am, 2003. 29(1): p. 89-109.
65. Sanzen, L. and M. Sundberg, *Periprosthetic low-grade hip infections. Erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein in 23 cases.* Acta Orthop Scand, 1997. 68(5): p. 461-5.
66. Schauwecker, D.S., *Osteomyelitis: diagnosis with In-111-labeled leukocytes.* Radiology, 1989. 171(1): p. 141-6.
67. Schauwecker, D.S., *The scintigraphic diagnosis of osteomyelitis.* AJR Am J Roentgenol, 1992. 158(1): p. 9-18.
68. Schiesser M, Stumpe KD, Trentz O, Kossmann T, Von Schulthess GK, *Detection of metallic implant-associated infections with FDG PET in patients with trauma: correlation with microbiologic results.* Radiology, 2003. 226(2): p. 391-8.
69. Schmelz, A., L. Kinzl, and T. Einsiedel, *[Osteitis. Infections of the locomotive system].* Chirurg, 2006. 77(10): p. 943-61; quiz 962.
70. Segreti, J., J.A. Nelson, and G.M. Trenholme, *Prolonged suppressive antibiotic therapy for infected orthopedic prostheses.* Clin Infect Dis, 1998. 27(4): p. 711-3.
71. Sofka, C.M. and H.G. Potter, *MR imaging of joint arthroplasty.* Semin Musculoskelet Radiol, 2002. 6(1): p. 79-85.
72. Strobel, K. and K.D. Stumpe, *PET/CT in musculoskeletal infection.* Semin Musculoskelet Radiol, 2007. 11(4): p. 353-64.
73. Stumpe KD, Dazzi H, Schaffner A, von Schulthess GK, *Infection imaging using whole-body FDG-PET.* Eur J Nucl Med, 2000. 27(7): p. 822-32.
74. Stumpe KD, Nötzli HP, Zanetti M, Kamel EM, Hany TF, Görres GW, von Schulthess GK, 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(2): p. 333-41.
75. Stumpe KD, Romero J, Ziegler O, Kamel EM, von Schulthess GK, Strobel K, Hodler J, *The value of FDG-PET in patients with painful total knee arthroplasty.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2006. 33(10): p. 1218-25.
76. Stumpe, K.D. and K. Strobel, *18F FDG-PET imaging in musculoskeletal infection.* Q J Nucl Med Mol Imaging, 2006. 50(2): p. 131-42.
77. Temmerman OP, Heyligers IC, Hoekstra OS, Comans EF, Roos JC, *Detection of osteomyelitis using FDG and positron emission tomography.* J Arthroplasty, 2001. 16(2): p. 243-6.
78. Termaat MF, Raijmakers PG, Scholten HJ, Bakker FC, Patka P, Haarman HJ, *The accuracy of diagnostic imaging for the assessment of chronic osteomyelitis: a systematic review and meta-analysis.* J Bone Joint Surg Am, 2005. 87(11): p. 2464-71.
79. 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(2): p. 149-55.
80. Tumeh SS, Aliabadi P, Seltzer SE, Weissman BN, McNeil BJ, *Chronic osteomyelitis: the relative roles of scintigrams, plain radiographs, and transmission computed tomography.* Clin Nucl Med, 1988. 13(10): p. 710-5.

81. Van Acker F, Nuyts J, Maes A, Vanquickenborne B, Stuyck J, Bellemans J, Vleugels S, Bormans G, Mortelmans L, *FDG-PET, 99mtc-HMPAO white lood cell SPET and bone scintigraphy in the evaluation of painful total knee arthroplasties.* Eur J Nucl Med, 2001. 28(10): p. 1496-504.
82. Vogel, W.V., P.L. van Riel, and W.J. Oyen, *FDG-PET/CT can visualise the extent of inflammation in rheumatoid arthritis of the tarsus.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2007. 34(3): p. 439.
83. von Rothenburg T, Schoellhammer M, Schaffstein J, Koester O, Schmid G, *Imaging of infected total arthroplasty with Tc-99m-labeled antigranulocyte antibody Fab'fragments.* Clin Nucl Med, 2004. 29(9): p. 548-51.
84. von Schulthess, G.K., N. Meier, and K.D. Stumpe, *Joint accumulations of FDG in whole body PET scans.* Nuklearmedizin, 2001. 40(6): p. 193-7.
85. Welsch, M., F. Welsch, and F. Grunwald, *[Nuclear medicine techniques in the diagnosis of orthopaedic diseases].* Orthopade, 2006. 35(6): p. 632-40, 642-3.
86. Widmer, A.F., *New developments in diagnosis and treatment of infection in orthopedic implants.* Clin Infect Dis, 2001. 33 Suppl 2: p. S94-106.
87. Wirtz DC, Marth M, Miltner O, Schneider U, Zilkens KW, *Septic arthritis of the knee in adults: treatment by arthroscopy or arthrotomy.* Int Orthop, 2001. 25(4): p. 239-41.
88. Zhuang H, Chacko TK, Hickeson 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(10): p. 1328-33.
89. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehand M, Shnier D, Alavi A, *Exclusion of chronic osteomyelitis with F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging.* Clin Nucl Med, 2000. 25(4): p. 281-4.
90. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M, Maes A, Van Acker F, Shnier D, Garino JP, Fitzgerald RH, Alavi A, *The promising role of 18F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants.* J Nucl Med, 2001. 42(1): p. 44-8.
91. Zhuang H, Sam JW, Chacko TK, Duarte PS, Hickeson M, Feng Q, Nakhoda KZ, Guan L, Reich P, Altimari SM, Alavi A, *Rapid normalization of osseous FDG uptake following traumatic or surgical fractures.* Eur J Nucl Med Mol Imaging, 2003. 30(8): p. 1096-103.
92. Hakki S, Harwood SJ, Morrissey MA, Camblin JG, Laven DL, Webster WB Jr, *Comparative study of monoclonal antibody scan in diagnosing orthopaedic infection.* Clin Orthop Relat Res 1997;335:275–285.
93. Mumme T, Reinartz P, Alfer J, Müller-Rath R, Buell U, Wirtz DC, *Diagnostic values of positron emission tomography versus triple-phase bone scan in hip arthroplasty loosening.* Arch Orthop Trauma Surg 2005;125(5):322–329.
94. 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(7):497–502.
95. Boubaker A, Delaloye AB, Blanc CH, Dutoit M, Leyvraz PF, Delaloye B, *Immunoscintigraphy with antigranulocyte monoclonal antibodies for the diagnosis of septic loosening of hip prostheses.* Eur J Nucl Med 1995;22(2):139–147.
96. Smith SL, Wastie ML, Forster I, *Radionuclide bone scintigraphy in the detection of significant complications after total knee joint replacement.* Clin Radiol 2001;56(3):221–224.

97. Vanquickenborne B, Maes A, Nuyts J, Van Acker F, Stuyck J, Mulier M, Verbruggen A, Mortelmans L, *The value of (18)FDG-PET for the detection of infected hip prosthesis*. Eur J Nucl Med Mol Imaging 2003;30(5):705–715.
98. H A Jones, R J Clark, C G Rhodes, J B Schofield, T Krausz, and C Haslett, *In vivo measurement of neutrophil activity in experimental lung inflammation*. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 1994; 149: 1635-9.

7 Anhang

Tabellenspalten:

A: Patientenidentifikationsnummer

B: Untersuchungsdatum

C: Diagnose

D: PET-CT Befund 1. Osteitis 2. Kein Nachweis intraossär gesteigerter FDG-Anreicherung 3. Weichteilinfekt mit periostaler Reaktion ohne Nachweis einer Osteomyelitis 4. low-grade Infekt 5. Synovialitis 6. mitbeteiligung des subchondralen Knochens bei Kniegelenksempyem 7. TEP-Infekt 8. Osteomyelitis 9. ossäre FDG-Aufnahme 10. Keine Oseomyelitis 11. intraossärer entzündlicher Speicherherd bei vorhandener TEP 12. Weichteilinfekt 13. Z.n. Osteomyelitis mit Umbaureaktion des Knochens 14. Bursitis 15. Symphysitis 16. Periostitis 17. chron. Osteomyelitis 18. periprothetischer Infekt 19. intensive FDG-Aufnahme im Bereich d. Tuberositas Tibiae mit Ausdehnung auf Marknagelanteile 20. Intensive FDG-Aufnahme im Bohrkanal 21. V.a. Osteomyelitis 22 intraossäre FDG-Aufnahme 23. Tendinitis

E: Histologischer Befund 1. Osteitis 2. kein Hinweis einer Osteitis 3. kein Hinweis auf infektiöses Geschehn 4. Osetomyelitis 5. Bindegewebsinfekt 6. Knochen mit gesteigerten Umbauvorgängen, passend zu Z.n. Fraktur 7. Entzündliches Geschehen, jedoch nicht beurteilbar ob Osteomyelitis oder Periostitis 8. Hinweis auf infektiöse Synovialitis 9. Weichteilinfekt der möglicherweise auf den Knochen übergegriffen hat 10. chron. Weichteilinfekt 11. chron. Osteomyelitis 12. chron. Osteitis 13. chron. Abriebssynovialitis, keine floride Entzündung 14. Erregerbedingte Infektion bei TEP 15. chron. dahinschwelender Infekt 16. Granulationsgewebe mit einer floriden eitrigen Entzündung mit Fibrinabscheidungen und fokalen Nektosen neben eingesprengten Knochensplittern

F: Intraoperativ 1. Anhalt auf Osteitis 2. Kein Anhalt auf Osteitis 3. septisch gelockerte TEP

G: Klinisch 1. Osteitis/Osteomyelitis/TEP-Infekt 2. kein Anhalt einer Osteitis/Osteomyelitis

H: PET-CT 1.Untersucher

I: PET-CT 2: Untersucher

J: Histologie oder Klinik

K: 1. Befunder: richtig positiv =1 / falsch positiv = 2 / richtig negativ = 3 / falsch negativ = 4

L: 2. Befunder: richtig positiv =1 / falsch positiv = 2 / richtig negativ = 3 / falsch negativ = 4

A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	19.05.2009	Knie-TEP Infekt re	7	14			1	1	1	1	1
2	27.05.2009	Osteomyelitis Tibia re	8		OP empfohlen	1	1	1	1	1	1
3	30.01.2009	Erysipel US li	8				1	2	1	1	4
4	08.01.2009	Serom Schenkelhals li	8				1	2	2	2	3
5	28.01.2009	Knie-TEP Infekt	7;8				1	1	1	1	1
6	26.01.2009	Infekt bei Kniegelenksarthrodese/Tumorprothese linkes Knie	7	1			1	1	1	1	1
7	11.03.2009	Weichteilinfekt mit Calcaneusosteitis rechts	2	2	2		2	2	2	3	3
8	11.03.2009	USG-Pseudarthrose links bei Z.n. USG-Nagelarthrodese					1	1	1	1	1
9 / 70	29.04.2009	Osteomyelitis der Tibia rechts, ausgeprägter Weichteilinfekt US rechts	1	1		1	1	1	1	1	1
10	09.01.2008	Osteomyelitis Tibia li	1				1	1	1	1	1
11	24.01.2008	Hüft-TEP rechts bei posttraumatischer Coxarthrose nach Acetabulumfraktur	4				low-grade	2	2	3	3

12	22.01.2008	Synovitis re Knie nach Knie-TEP	5				2	2	2	3	3
13	25.03.2008	Kniegelenksempyem links bei Z.n. Punktion, partielle Synovektomie.	6				2	2	2	3	3
14	21.02.2008	Knie-TEP Lockerung rechts	5;7	3			1	1	1	1	1
15	26.02.2008	Knie-TEP Lockerung rechts	7	3	2		2	2	2	3	3
16	07.03.2008	V. a. Low grade Infekt bei Knie-TEP	5	3	2		2	1	2	3	2
17	01.04.2008	Markraumphlegmone US rechts bei Tibiamarknagelung mit Fortsetzung in den rechten Talus bzw. Calcaneus i.S. einer Arthrodese des re OSG nach offener US Fraktur	8				1	1	1	1	1
18	11.04.2008	Z.n. Knie-TEP rechts mit sek. Weichteilinfekt nach Gastrocnemiuslappen	4;5;7	4 (Histo 1 Monat nach PET-CT)			1	1	1	1	1
19	21.04.2008	rezidivierende Osteomyelitiden re OS bei Z.n. Femurfraktur 1965 und 1978	2;5				2	2	2	3	3
20	18.04.2008	chronische Fibulaosteitis nach Außenknöchelfraktur links (wurde mit Plattenosetosynthese versorgt)	1	1			1	1	1	1	1
21	02.05.2008	Kniegelenksempyem rechts bei Knie-TEP	9				1	1	1	1	1
22	02.05.2008	Femurosteitis nach Fraktur 1956	1				1	1	1	1	1
23	13.05.2008	Weichteilinfekt bei Z.n. Calcaneusosteitis rechts bei Z.n. 3.gradiger offener Calcaneusfraktur, Latissimuslappentransplantation und Spacereinlage	3;10	5;6			2	2	2	3	3

24	27.05.2008	Z.n. Knie-TEP-Explantation bei Infekt rechts und Knie-TEP links	7;11				1	1	1	1	1
25	06.06.2008	Erysipel re US bei chronischer Osteomyelitis der prox Tibia re	2;12				2	2	2	3	3
26	10.06.2008	Z.n. Osteomyelitis nach OS# re	10;13				2	2	2	3	3
27	01.07.2008	Knie-TEP Lockerung li	5;11;14				1	1	1	1	1
28	04.07.2008	V.a. Symphisitis re Becken	10;15			2	2	2	2	3	3
29	15.07.2008	Synovitis re Knie nach Knie-TEP	5;10				2	2	2	3	3
30	22.07.2008	chronisch fistelnde Osteitis distaler US li nach Pilon tibiale Fraktur	10;16			2	2	1	1	4	1
31	16.07.2008	Z.n. US-Amputation re bei chron Osteomyelitis nach offener US#	3;10			2	2	1	2	3	2
32	15.08.2008	chron. Osteitis re US nach US# mit Marknagelung	17	7			1	1	1	1	1
33	31.07.2008	Low grade Infekt der tibialen Komponente der Knie-TEP li	5;7			1	1	1	1	1	1
34	22.08.2008	chron. Hüft-TEP Infekt re (hochresistenter Corynebacterium)	18 (Infekt könnte sich bis zum Acetabulum bis Becken erstrecken) (7)			1	1	1	1	1	1
35	22.08.2008	Low grade Infekt bei Z.n. zweimaliger Knie-TEP Implantation re	1;4 (7)	8		1	1	1	1	1	1
36	27.08.2008	Sequester prox. Tibia ventral bei chron. Osteomyeltits	10	4			1	1	1	1	1
37	11.09.2008	Subakute Osteomyeltits Tibiaschaft re bei Z.n. Osetosynthese mit Expert-Nail bei Z.n. 2.gradiger offener US# re	19	9	1	1	1	1	1	1	1

38	09.09.2008	Weichteildefekt re US über Fibulaköpfchen nach Kriegsverletzung	3			2	2	1	2	3	2
39	10.09.2008	V.a. Infekt hintere Kreuzbandplastik re bei Z.n. Femur# re (SkiUnfall)	5;20	15		1	1	1	1	1	1
40	16.09.2008	Z.n. Knie-TEP Wechsel bei Lockerung li	1 (V.a. Femurosteitis li, u.U. Infektion Tibiakopfbereich				1	1	1	1	1
41	02.10.2008	US-Amputation bei chron. Osteitis re US nach offener US#	(2) bei bestehender AB-Therapie nicht sicher beurteilbar...	2 1/2 Monate später. Makroskopisch gelb.weißliche Erweichung des KM im Amputationsresektat		2	1	1	1	1	1
42	21.10.2008	Weichteildefekt re Kniegelenk bei Knie-TEP, Superinfektion mit Staph. Epi.	7;12;21	Kniegelenkspunktat: Flüssigkeit hoch floride eitrige Entzündung			1	1	1	1	1
43	30.10.2008	chron. Osteomyelitis re US mit MRSA-Besiedlung nach US#	8;12	11			1	1	1	1	1
44	05.11.2008	V.a. Low grade Infekt einer OSG-Prothese re bei Z.n. posttraumatischer OSG Arthrose	2;5;12;				2	2	2	3	3

45	12.12.2008	Z.n. mehrachen Knie-TEP Wechseln re	7;12			2	1	2	2	2	3
46	19.11.2008	Calcaneusabszess re mit Fistel bei Z.n. plastischer Lappendeckung re Ferse bei Fersensporn re	8	11			1	1	1	1	1
47	16.12.2008	Osteitis os cuneiforme mediale nach Lapidusarthrose re	22	12 (1,5 Monate später)			1	2	1	1	4
48	05.01.2007	Z.n. Infekt prox Unterarm li bei Perforation mit einem Eisenstück	2			2	2	2	2	3	3
49	15.03.2007	Pangonarthrose li	5;2			2	2	2	2	3	3
50	15.02.2007	Ausschluss persistierender Kniegelenksinfekt nach VKB-Ersatzplastik	2			2	2	2	2	3	3
51	15.02.2007	chron. Multifokale Osteomyelitis (Os ilium re, Femur bds., Tibia re)	8			1	1	1	1	1	1
52	15.02.2007	V.a. Knie-TEP re	1;7;5			1	1	1	1	1	1
53	29.03.2007	chron. Synovialitis re Kniegelenk bei Z.n. mehrmaligem TEP-Wechsel	2;5				2	2	2	3	3
54	15.03.2007	Knie-TEP Infekt li	7;18;22	16	3		1	1	1	1	1
55	29.03.2007	Knie-TEP-Lockerung re bei V.a. Low grade Infekt	4;10	13			2	1	2	3	2
56	04.04.2007	Arthrofibrose nach Knie-TEP li	2;5	3 (2 Monate später)			2	2	2	3	3
57	17.04.2007	V.a. Osteomyelitis li Mittelfuß	8		Aufgrund milder Klinik Verzicht auf chirurg. Maßnahme.		1	1	1	1	1

					(CRP 26, Leukos 11000						
58	04.04.2007	Knöchern durchbaute bifokale Korrekturosteotomie li US bei Valgusdeformität	23; 10				2	2	2	3	3
59	27.04.2007	Residuale Beschwerden Tibia re nach Pseudarthrosenausräumung und Spongiosaplastik nach US# (hohe Fibula#) re	2			2	2	2	2	3	3
60	25.05.2007	chron. Protheseninfekt li Schultergelenk	2;12				2	2	2	3	3
61	28.06.2007	In Fehlstellung verheilte Trümmerfraktur Tibia re	2			2	2	2	2	3	3
62	02.08.2007	Persistierende Synovitis nach Knie-TEP re	2;5;14			2	2	2	2	3	3
63	20.09.2007	Infekt bei Knie-TEP re	7	wo ist die HISTO (3 Einsendungen!)	Abstrich vereinzelt Staph. Au.	1	1	1	1	1	1
64	07.09.2007	Knie-TEP Infekt re	7	kein himweis auf floride Entzündung		1	1	1	1	1	1
65	18.10.2007	V.a. Knie-TEP Lockerung li, Z.n. mehrfachen Knie-TEP-Wechseln	5;7		Wiedervorstellung für TEP-Ausbau war geplant.	1	1	1	1	1	1
66	12.10.2007	Bekannte Sacroileitis mit Abszess im kleinen Becken und infalmmatorischer Begleitreaktion des N. Ischiadicus re	(Sacroileitis sonst nix)			2	2	2	2	3	3
67	18.10.2007	Hüft-TEP Lockerung re	7	14			1	1	1	1	1

68	24.10.2007	Hüft-TEP Infektion li bei Z.n. Pfannenwechsel	7		OP in anderer Klinik durchgeführt.	1	1	1	1	1	1
69	16.11.2007	Ausschluss Knie-TEP Infekt li	5;7			2	1	2	2	2	3

8 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Prof. Dr. med. S. N. Reske für die sehr gute Betreuung und Unterstützung während der Studie und Ausarbeitung der Dissertation.

Des Weiteren bedanke ich mich ganz herzlich bei Petra Orth, sowie bei allen Mitarbeitern der nuklearmedizinischen Abteilung für die Einarbeitung in die Studie. Sie haben mich stets bei allen Fragen und Schwierigkeiten unterstützt.

Außerdem danke ich Dr. Jens Jöckel für die exzellente Kooperation im Rahmen unserer Studie.

9 Lebenslauf

Lebenslauf aus Gründen des Datenschutzes entfernt.