

Aus der Klinik für Radiologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Diagnostik der Knochenvitalität des Femurs
bei Girdlestone-Situation:
Vergleich von Perfusions-MRT versus
3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Peter Hoppe
aus Bremen

Datum der Promotion: 07.12.2018

Teilergebnisse der vorliegenden Arbeit wurden veröffentlicht in:

Skeletal Radiology 2017

Evaluation of bone viability in patients after girdlestone arthroplasty: comparison of bone SPECT/CT and MRI

Gerd Diederichs, Peter Hoppe, Federico Collettini, Georgi I. Wassilew, Bernd Hamm, Winfried Brenner, Marcus R Makowski

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Abstract	IX
1 Einleitung und Fragestellung	11
1.1 Einführung.....	11
1.2 Problematik der Standardvorgehensweise.....	12
1.3 Lösungsansatz zur nicht-invasiven Bestimmung der Knochenvitalität.....	12
1.4 Die infizierte Hüftendoprothese.....	13
1.4.1 Medizinhistorischer Rückblick.....	13
1.4.2 Gegenwart und Ausblick in die Zukunft.....	14
1.5 Die septische Lockerung der Hüft-TEP.....	15
1.5.1 Risikofaktoren.....	15
1.5.2 Klassifikation.....	16
1.5.3 Erregerspektrum und Lockerung.....	17
1.5.4 Diagnostik.....	18
1.6 Der Hüfttotalendoprothesenwechsel.....	20
1.6.1 Frühinfekt.....	20
1.6.2 Spätinfekt.....	21
1.6.3 Einzeitiges Vorgehen.....	21
1.6.4 Zweizeitiges Vorgehen.....	21
1.6.5 Die Girdlestone-Situation.....	23
1.6.6 Therapeutische Alternative.....	23
1.7 Physiologischer und pathologischer Knochenstoffwechsel.....	24
1.7.1 Osteoblasten.....	25
1.7.2 Osteoklasten.....	26
1.7.3 Mikroskopischer Knochenaufbau.....	26
1.8 Nicht-invasive Beurteilung der Knochenvitalität.....	27
1.8.1 Knochenszintigrafie.....	27
1.8.1.1 Tracerprinzip.....	28
1.8.1.2 Phosphonat.....	29
1.8.1.3 Untersuchungsablauf, -technik, Strahlenexposition.....	30
1.8.1.4 3-Phasen-Knochenszintigrafie.....	30
1.8.1.5 SPECT und SPECT/CT.....	31
1.8.2 Magnetresonanztomografie.....	32

1.8.2.1	Standardsequenzen.....	33
1.8.2.2	Hochfrequenzimpuls.....	34
1.8.2.3	T1-Relaxation.....	34
1.8.2.4	T2-Relaxation.....	34
1.9	Zielsetzung	35
2	Material und Methoden.....	37
2.1	Studienpopulation.....	37
2.2	Histopathologische Untersuchung.....	37
2.3	Bildgebungsprotokolle	38
2.3.1	Aufnahmetechnik kombinierte SPECT/CT-Bildgebung.....	38
2.3.2	Bildgebung mit Magnetresonanztomografie.....	39
2.4	Bildanalyse	40
2.5	Kontrast-Rausch-Verhältnis	40
2.6	Statistische Auswertung	41
3	Ergebnisse.....	42
3.1	Bildgebung bei Patienten bei Z.n. Girdlestone-Resektion	42
3.2	Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Knochengewebe.....	44
3.3	Korrelation der 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und MRT-Messungen.....	48
3.4	Bestimmung der Größe der avitalen Knochensegmente	51
4	Diskussion	53
4.1	Relevanz der Beurteilung der Knochenvitalität bei Patienten bei Z.n. Girdlestone-Resektion	53
4.2	Bildgebungsverfahren zur Beurteilung der Knochenvitalität.....	54
4.3	3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und kontrastverstärktes MRT zur Beurteilung der Knochenvitalität bei Patienten bei Z.n. Girdlestone-Resektion	56
4.4	Einschränkungen der Studie	57
4.5	Schlussfolgerung	58
5	Zusammenfassung	59
	Literatur	60
	Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation	72
	Eidesstattliche Versicherung.....	73
	Lebenslauf.....	74
	Danksagung.....	75

Abkürzungsverzeichnis

1,5 T	1,5 Tesla
Abb.	Abbildung
AP	Alkalische Phosphatase
ARCO	Association Research Circulation Osseous
AZ	Allgemeinzustand
Ba	Barium
bzw.	beziehungsweise
Ca	Calcium
ca.	circa
CRP	C-reaktives Protein
DE	Delayed Enhancement
DPD	3,3-Diphosphono-1,2-propandicarbonsäure
ED	Erstdiagnose
EKG	Elektrokardiogramm
ER	Endoplasmatisches Retikulum
F	Fluorid
FOV	Field of view = Untersuchungsfeld
FS	Fettsättigung
Gd	Gadolinium
ggf.	gegebenenfalls
i. v.	intravenös
K	Kalium
kV	Kilo-Volt
LEHR	Low energy high resolution
mAS	Milliampere Sekunden
M-CSF	Macrophage colony stimulating factor
Mg	Magnesium
MOLLI	Modified Look-Locker Inversion recovery
MRT	Magnetresonanztomografie
Na	Natrium

OPG	Osteoprotegerin
P	Phosphat
p. i.	post injectionem
PTH	Parathormon
R1	Longitudinale Relaxationsrate
R2	Transversale Relaxationsrate
RANKL	Receptor Activator of Nuclear KappaB Ligand
resp.	respektive
ROC	Receiver Operating Characteristic
ROI	Region of interest
SE	Spinecho
Sek.	Sekunde
SEV	Sekundäreletronen Vervielfacher
SNR	Signal-zu-Rauschen-Verhältnis
sog.	sogenannt(e)
SPECT	Single photon emission computed tomografie
Sr	Strontium
S/R	Signal-/Rausch-Verhältnis
Staph.	Staphylococcus
T	Tesla
T1	Longitudinale Relaxationszeit
T2	Transversale Relaxationszeit
T6	wie in Symbia T6 = SPECT-Kamera mit kombiniertem 6-Zeilen CT
Tc-99m	Technetium-99m (m = metastabil)
TE	Echo time = Echozeit
TEP	Totalendoprothese
TI	Inversion time = Inversionszeit
TIRM	Turbo-Inversion Recovery-Magnitude
TR	Repetition Time = Repetitionszeit
TSE	Turbo Spin Echo
VIBE	Volume Interpolated Breathhold Examination

VSOP	Very Small Superparamagnetic Iron Oxide Particle
X-ray	Röntgen

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Grundgerüst eines radioaktiven Arzneimittels. Das Radionuklid ist der signalgebende Teil eines Radiotracers (Schicha H, Schober O, Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung 2007).	29
Abbildung 2:	Nuklearmedizinischer Knochenotracer.....	29
Abbildung 3:	SPECT/CT-Kamera Symbia T6 von Siemens (eigenes Foto).	32
Abbildung 4:	1,5 Tesla MRT von Siemens (eigenes Foto).	33
Abbildung 5:	T2-Relaxation (www.fmri-easy.de/Kontraste).	35
Abbildung 6:	Beispiel für vitales Knochengewebe bei einem Patienten nach einer Girdlestone-Resektion vor dem Wiedereinbau einer Hüfttotalendoprothese.	43
Abbildung 7:	Patient nach einer Girdlestone-Resektion vor dem Wiedereinbau einer Hüfttotalendoprothese mit vitalem und avitalem Knochengewebe.	46
Abbildung 8:	ROC-Kurven der SPECT/CT- und T1-FS-Bildgebung zur Differenzierung von vitalen und avitalen Knochenbereichen.	48
Abbildung 9:	Analyse der linearen Regression der relativen Signalmessung von DPD-SPECT gegenüber TIRM, T1-FS (nach Kontrastmittelgabe) und T1-Mapping.	50
Abbildung 10:	Signal- und Größenmessung mit DPD-SPECT, TIRM, T1-FS (mit Kontrastmittel) und T1-Mapping.	52

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Zusammenfassung der wichtigsten gesicherten und möglichen Risikofaktoren zur Entwicklung einer septischen Hüft-TEP-Lockerung. Einteilung mit absteigender Häufigkeit (Geipel et al. Unfallchirurg 2005).	16
Tabelle 2:	Zusammenfassung der Klassifikation nach Zeitpunkt der postoperativen Infektion (Berger et al. 2008).....	16
Tabelle 3:	Erreger periprothetischer Infektionen nach (Trampuz und Zimmerli, N Engl J Med, 2004).	19

Abstract

Purpose:

To test the diagnostic performance of multiphase SPECT/CT and MRI for the evaluation of bone viability in patients after girdlestone arthroplasty.

Materials and Methods:

14 patients after girdlestone arthroplasty were imaged with multiphase SPECT/CT and contrast-enhanced MRI within 24 hours prior to revision total-hip-arthroplasty. In each patient, four bone tissue biopsies (n = 56) were taken intraoperatively at the acetabulum superior/inferior and trochanter major/minor. Pathohistological evaluation of bone samples was used as gold standard. 3-phase SPECT/CT with Tc-99m-DPD and MRI with TIRM, contrast-enhanced T1-FS and T1-mapping were performed and evaluated.

Results:

A total of 56 bone segments were analyzed and classified as vital (n = 39) or nonvital (n = 17) by histopathology. Mineral/late phase DPD SPECT/CT showed the highest sensitivity and specificity to distinguish viable and nonviable bone with a cut-off value of 1.35 (90 % and 94 %; 95 % CI 0.76 to 0.97). TIRM, contrast-enhanced T1-FS and T1-mapping achieved a slightly lower sensitivity and specificity. DPD SPECT measurements showed a close correlation with T1-FS measurements ($R^2 = 0.83$, $p < 0.05$, $y = 0.52x + 0.34$) and TIRM measurements ($R^2 = 0.82$, $p < 0.05$, $y = 0.75x + 0.45$). Size measurements of nonvital bone fragments demonstrated a close correlation between SPECT/CT and MRI.

Conclusions:

Both DPD SPECT/CT and MRI allow a reliable differentiation between viable and nonviable bone tissue in patients after girdlestone arthroplasty. DPD SPECT/CT is the more robust method, especially in cases with imaging artefacts resulting from remaining metal particles.

Zielsetzung:

Vergleich der diagnostischen Aussagekraft des Mehrphasen-SPECT/CTs und MRTs zur Beurteilung der Knochenvitalität bei Patienten nach Girdlestone-Resektion.

Material und Methoden:

14 Patienten mit Zustand nach einer Girdlestone-Resektion wurden mit Mehrphasen-SPECT/CT und kontrastverstärkter MRT-Bildgebung innerhalb von 24 Stunden vor dem Wiedereinbau einer Hüfttotalendoprothese untersucht. Bei jedem Patienten wurden vier Knochenbiopsien ($n = 56$) intraoperativ aus dem Acetabulum superior/inferior und dem Trochanter major/minor entnommen. Die histopathologische Beurteilung der Knochenproben diente als Goldstandard. Dreiphasen-SPECT/CT mit Tc-99m-DPD und MRT mit TIRM, kontrastverstärkter T1-FS und T1-Mapping wurden durchgeführt und ausgewertet.

Ergebnisse:

Insgesamt 56 Knochensegmente wurden histopathologisch untersucht und als vital ($n = 39$) oder avital ($n = 17$) klassifiziert. Die DPD-SPECT/CT in der Mineralisationsphase/Spätphase zeigte die höchste Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Knochen mit einem Schwellenwert (Cut-off-Wert) von 1,35 (90 % und 94 %; 95-%-KI 0,76 bis 0,97). Mit TIRM, kontrastverstärkter T1-FS und T1-Mapping wurde eine etwas geringere Sensitivität und Spezifität erreicht. Die DPD-SPECT-Messungen korrelierten eng mit T1-FS-Messungen ($R^2 = 0,83$, $p < 0,05$, $y = 0,52x + 0,34$) und TIRM-Messungen ($R^2 = 0,82$, $p < 0,05$, $y = 0,75x + 0,45$). Die Größenmessung der avitalen Knochenfragmente ergab eine enge Korrelation zwischen SPECT/CT und MRT.

Schlussfolgerungen:

Sowohl die DPD-SPECT/CT als auch die MRT ermöglichen eine zuverlässige Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Knochengewebe bei Patienten nach einer Girdlestone-Resektion. DPD-SPECT/CT ist das robustere Verfahren, insbesondere in Fällen mit Bildgebungsartefakten aufgrund von verbliebenen Metallpartikeln.

1 Einleitung und Fragestellung

1.1 Einführung

Bei Patienten mit fortgeschrittener Arthrose ist eine Hüfttotalendoprothese ein häufig angewendetes Verfahren. Insgesamt werden jährlich mehr als 1 Millionen Hüftendoprothesenoperationen weltweit operiert, davon mehr als 300.000 pro Jahr in den Vereinigten Staaten (Zmistowski B, Expert Rev Anti Infect Ther 2012; Siopack JS, West J Med 1995; Caton J, Int Orthop 2011; Berry DJ, J Bone Joint Surg Am 2002) und ca. 150.000 pro Jahr in Deutschland (Wengler et al., Dtsch Arztebl Int. 2014).

Bei den meisten Patienten führt eine neueingebaute Hüftendoprothese zur Wiederherstellung der Funktion, Verringerung einer bestehenden Schmerzsymptomatik und zum Wiedererlangen von Lebensqualität (Burge AJ, Semin Musculoskelet Radiol 2015). In einer Studie von 1998 gaben 97 % der Patienten vor einer geplanten Hüft-TEP-Operation ein schlechtes Befinden im Harris-Hip-Score an, nach der Operation nur noch 11,9 % (Knahr et al., Z Orthop Ihre Grenzgeb 1998). Nach Einbau einer Hüftendoprothese kann es in seltenen Fällen (0,5 – 2,0 % nach primärer Hüft- oder Kniegelenktotalendoprothese) zu periprothetischen Infektion kommen, weswegen die Prothesen dann wieder operativ entfernt werden müssen und der proximale Femur ohne Schenkelhals und Femurkopf in situ verbleibt (Sendi P, Praxis, Bern 1994).

Das Fehlen des Hüftgelenks nach Resektion ohne Einbau einer Gelenkendoprothese beschreibt die Girdlestone-Situation (Campell et al., J Bone Joint Surg 1978).

Die Behandlungsoptionen bei periprothetischen Gelenkinfektionen sind von verschiedenen Faktoren abhängig, wie z. B. dem allgemeinen Gesundheitszustand des Patienten und dem vorliegenden Bakterienstamm. Zu den gängigen Behandlungsmöglichkeiten zählt die Antibiotikatherapie, der einzeitige oder zweizeitige Prothesenwechsel in Kombination mit einer Girdlestone-Resektion und falls keine anderen Optionen mehr bestehen, die Arthrodesse oder Amputation. In den letzten Jahren wurden Girdlestone-Resektionen als Salvage-Prozedur nach Komplikationen von Hüfttotalendoprothesenoperationen immer gängiger (Pohlemann et al., Injury 2011; Sharma et al., Int Orthop 2005).

1.2 Problematik der Standardvorgehensweise

Im klinisch üblichen Nachbehandlungsschema geht man davon aus, dass therapeutisch ausreichend wirksame Antibiotikakonzentrationen durch eine gute Durchblutung im Restknochen gewährleistet sind. Der Operationsbefund und klinische Verlauf zeigen jedoch häufig nicht vitalen Restknochen, was zu einem grundsätzlich anderen Therapieverfahren führen würde. Wenn ein für die lokale Stabilität wesentlicher Anteil des Knochens avital wird, müssen diese Knochenbereiche operativ entfernt werden und eine entsprechend geeignete Endoprothese für die bestmögliche Haltbarkeit und einen optimalen postoperativen Verlauf ausgewählt werden.

1.3 Lösungsansatz zur nicht-invasiven Bestimmung der Knochenvitalität

Aus vorgenannter Problematik zeichnet sich ab, wie ausschlaggebend es ist, die Vitalität des Restknochens bereits im Vorfeld verlässlich beurteilen zu können. Im optimalen Falle geschieht dies durch ein nicht-invasives Untersuchungsverfahren, um einerseits möglichst wenig Zeit bis zur Diagnosestellung vergehen zu lassen und andererseits die Patienten in der ohnehin schon schwierigen Situation nicht durch zusätzliche invasive Eingriffe zu belasten.

Für die Beurteilung der Knochenvitalität kommen folgende Verfahren in Betracht:

Die Magnetresonanztomografie (MRT) ist ein nicht-invasives radiologisches Verfahren ohne Strahlenbelastung, welches zur Diagnostik von Erkrankungen des muskuloskelettalen Systems angewandt wird. Mittels zusätzlicher intravenöser Kontrastmittelapplikation kann sowohl das Ausmaß einer Entzündung als auch annäherungsweise die Perfusion eines bestimmten Organs oder einer Region of interest (ROI) gemessen werden.

Die 3-Phasen Knochenszintigrafie mit Single-Photon-Emission-Computed-Tomografie (SPECT) kann mittels des knochenaffinen Radiopharmakons Tc-99m-Diphosphonat hochempfindlich Veränderungen im Knochenstoffwechsel sowie Skelettanomalien nachweisen (Velasco et al., Br J Plast Surg 1976; Chang et al., Burns 1991). Das Ausmaß der Aufnahme von Tc-99m-markierten Diphosphonaten hängt von der regionalen Durchblutung und dem regionalen Knochenumbau ab. Im Zuge des Wunschs nach einer genaueren anatomischen Zuordnung der Stoffwechselveränderungen sind die meisten Geräte der heutigen Generation zusätzlich mit einem Computertomografen ausgestattet, der eine simultane Bildacquisition ermöglicht (SPECT/CT).

Sowohl bei der MRT als auch bei der 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT handelt es sich um gängige diagnostische Verfahren mit einem breiten klinischen Anwendungsbereich. Im Falle von infizierten Girdlestone-Hüften sind beide Verfahren klinisch indiziert, da mit der MRT primär die Weichteilbeteiligung und mit der 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT primär die Knochenbeteiligung dargestellt werden kann. Insgesamt ist allerdings auch gesunder Knochen im Vergleich zu Weichteilgewebe nur gering perfundiert, weswegen unklar ist, welches Verfahren die höhere diagnostische Genauigkeit aufweist.

Als weiteres Verfahren kommt auch noch die Positronenemissionstomografie (PET) mit kombinierter Computertomografie (CT) in Betracht. Als Tracer wird F18-Natriumflourid verwendet, welches einen ähnlichen Aufnahmemechanismus wie die Technetium 99m-markierten Phosphaten ausweist, jedoch insgesamt mit besseren pharmakokinetischen Eigenschaften. (Hellweg D et al. S1-Leitlinie 2010).

Die Verfügbarkeit dieses Verfahrens im Gegensatz zur 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT ist jedoch eingeschränkt und die Kosten für die jeweilige Untersuchung deutlich höher.

1.4 Die infizierte Hüftendoprothese

1.4.1 Medizinhistorischer Rückblick

Ende des 19. Jahrhunderts erschien die erste Publikation über künstliche Hüftgelenke aus Elfenbein von Themistocles Gluck (Gluck, Clin Orthop Relat Res. 2011). Knapp 50 Jahre später wurde die erste Operation von Moore mit einer Metallendoprothese des Schenkelhalses durchgeführt. Das Material war damals Vitalium, eine spezielle Kobalt-Chrom-Legierung (Kimbrough et al., Am J Orthop 1966).

Im 20. Jahrhundert wurde mit den unterschiedlichsten Materialien experimentiert (u. a. Polyethylen, Plexiglas) bei verschiedensten Verankerungsprinzipien. Charnley veröffentlichte 1960 als erster ein Prothesenmodell, bei dem der Femurkopf aus Metall und die Pfanne aus Teflon bestand. Diese Idee, beide Teile des Hüftgelenks zu ersetzen und somit die Physiologie des Gelenks annähernd funktionsgerecht nachzubilden, ist auch heute noch das Grundprinzip der Endoprothetik (Fischer et al., Hist Sci Med 2000). Er war es auch, der erstmalig Polyethylen und Knochenzement benutzte und damit den Durchbruch in der Endoprothetik erzielte (Charnley J, J Bone Joint Surg Br 1960).

Der große Nachteil des Knochenzements war jedoch das recht häufige Auftreten aseptischer Lockerungen. Um 1970 wurden dann die ersten zementfreien Hüftendoprothesen operiert (Fehring et al., J Arthroplasty 1999). In den letzten 50 Jahren kam es dann zu einer Optimierung der Operationstechniken, der Operationszugänge und durch Konzepte für eine Keimfreiheit im OP zu deutlichen Verbesserungen der Ergebnisse (Glynn et al., Clin Orthop Relat Res 1983).

In den 1970er-Jahren wurden Revisionsraten aufgrund von Infektionen bei ca. 5 – 11 % der Patienten beschrieben. Diese noch relativ hohe Infektionsrate konnte gesenkt werden durch:

- Verbesserung der intraoperativen Asepsis,
- Antibiotikagabe intra- und postoperativ,
- Entwicklung von antibiotikabeschichtetem Knochenzement.

In den letzten Jahren wird auch in der breiten Öffentlichkeit die Möglichkeiten einer minimal-invasiven Prothesen-Implantation diskutiert. Die Erwartungen sind hoch, jedoch liegen hier noch keine einhelligen Studienergebnisse vor, die einen Vorteil gegenüber den bisherigen Standardverfahren belegen würden (Roy et al., Injury 2010; Kipping, Oper Orthop Traumatol 2009).

1.4.2 Gegenwart und Ausblick in die Zukunft

Aktuelle Publikationen beschreiben Infektionsraten zwischen 0,3 % und 2,2 % (Zmistowski et al., Expert Rev Anti Infect Ther 2012).

Durch kontinuierliche Forschung und Fortschritte im Bereich von Metalllegierungen und Oberflächenbeschichtungen konnte zudem die Langlebigkeit und Qualität der Endoprothesen deutlich verbessert werden.

Die gängigsten Indikationen für den Gelenkersatz sind die Coxarthrose, die Hüftkopfnekrose sowie pathologische und traumatische Frakturen (Morawietz et al., Pathologe 2014). Durch die Wiederherstellung der Mobilität und auch einer eventuellen Schmerzfreiheit kann die Lebensqualität der Patienten deutlich gesteigert werden.

Durch die demografische Entwicklung und die stetige Zunahme von Endoprothesenoperationen wird voraussichtlich auch die absolute Zahl der Wechseloperationen ansteigen. Hinzu kommt, dass

das Risiko für eine septische Infektion der Endoprothese möglicherweise deutlich ansteigen wird. Dies betrifft vor allen Dingen immunsupprimierte und multimorbide Patienten (Cierny et al., Clin Orthop Relat Res 2002).

1.5 Die septische Lockerung der Hüft-TEP

1.5.1 Risikofaktoren

In Deutschland werden jährlich über 150.000 Hüftendoprothesenoperationen durchgeführt (Wengler et al., Dtsch Arztebl Int. 2014). Die Infektionsrate liegt bei elektiv durchgeführten Operationen der Hüfte in der Literatur in einer Spanne zwischen 0,5 – 1,5 % (Atkins et al., J Clin Microbiol. 1998; Auerbach et al., Unfallchirurg 2005; Berbari et al., Clin Infect Dis 1998; Berry et al., J Bone Joint Surg Am 2003; Fitzgerald et al., Clin Rheum Dis 1986; Colyer et al., Clin Orthop Relat Res. 1994). Liegen allerdings bestimmte Vorerkrankungen oder Revisionseingriffe vor, steigt das Risiko einer periprothetischen Infektion auf bis zu 5 %, bei sog. Reimplantationen sogar auf eine Größenordnung bis 20 % (Mahomed NN et al., J Bone Joint Surg Am 2005).

Risikofaktoren einer Infektion der Hüftendoprothese sind z. B. maligne Grunderkrankungen und die chirurgische Wundinfektion. Es wird aber bei bestimmten Vorerkrankungen wie bei Diabetes mellitus, Adipositas, rheumatoider Arthritis oder bei vermindertem Ernährungsstaus ein erhöhtes Risiko angenommen (Otto-Lambertz C et al., Dtsch Ärzteblatt 2017). Zudem sind eine Cortisontherapie, eine Hämodialyse oder eine Immunsuppression mit einer erhöhten Infektionsgefahr assoziiert (Colyer et al., Clin Orthop Relat Res. 1994; Gristina et al., J Bone Joint Surg Am. 1985; Abend-schein, Orthopedics 1992).

„Gesicherte“ Risikofaktoren	„Mögliche“ Risikofaktoren
<ul style="list-style-type: none"> • Postoperative Wundinfektion (ohne Prothesenbeteiligung) • Erhöhter NNIS-Score (National Nosocomial Infections Surveillance Score) • Maligne Grunderkrankung • Vorausgegangener Gelenkersatz 	<ul style="list-style-type: none"> • Rheumatoide Arthritis • Hohes Lebensalter • Erworbene Immunsuppression (Organtransplantation, AIDS) • Kortikosteroidtherapie • Diabetes mellitus • Adipositas • Implantation bei Knochentumor • Unterernährung • Hämodialyse

Tabelle 1: Zusammenfassung der wichtigsten gesicherten und möglichen Risikofaktoren zur Entwicklung einer septischen Hüft-TEP-Lockerung. Einteilung mit absteigender Häufigkeit (Geipel et al. Unfallchirurg 2005).

1.5.2 Klassifikation

Klassifiziert werden die Infektionen in Frühinfektion und Spätinfektion, wobei die Grenzen hier nicht klar zu ziehen sind und im Vergleich ähnlicher Studien deutlich voneinander abweichen. Als entscheidender Anhaltspunkt gilt hierbei der Zeitpunkt der Manifestation. Die Frühinfektion betrifft einen postoperativen Zeitraum von 4 – 6 Wochen. Die Spätinfektion betrifft ein Zeitraum von mind. 6 Wochen bis zu mehr als 24 Monate nach der Operation. Nach der Klassifizierung durch Tsukayama unterteilt man zudem noch in eine postoperative frühe und eine akute hämatogene Infektion (Garvin et al., J Bone Joint Surg Am 1995; Buttaro et al., J Bone Joint Surg Br 2005; Jahoda et al., Acta Chir Orthop Traumatol Cech 2003; Ilyas et al., Int Orthop 2001; Bourne et al., J Bone Joint Surg Br 1984).

Klassifikation	Pathogenese	Erreger
Frühinfekt (<i>< 3 Monate</i>)	Kontamination während der Operation oder in den darauf folgenden 2-4 Tagen	Hoch virulente Mikroorganismen z.B. <i>Staphylococcus aureus</i> oder Gram-negative Bakterien
Verzögerter Infekt, Low-grade- Infekt (<i>3-24 Monate</i>)	Kontamination während der Operation	Niedrig virulente Mikroorganismen z.B. koagulasenegative Staphylokokken oder <i>Propionibacterium acnes</i>
Spätinfekt (<i>> 24 Monate</i>)	Hämatogene Streuung eines entfernt liegenden Infektionsherdes	Virulente Mikroorganismen z.B. <i>Staphylococcus aureus</i> , Gram-negative Bakterien, β-hämolysierende Streptokokken

Tabelle 2: Zusammenfassung der Klassifikation nach Zeitpunkt der postoperativen Infektion (Berger et al. 2008).

1.5.3 Erregerspektrum und Lockerung

Staphylococcen sind die am häufigsten infektiösauslösenden Keime, wobei bei den frühen Infektionen meist der auf Methicillin sensibel reagierende *Staphylococcus aureus* und bei den späteren meist der auf Methicillin resistente *Staphylococcus epidermidis* und *S. aureus* vorkommt (Buchholz et al., Orthopedics 1984). Deutlich seltener werden gramnegative Bakterien bzw. *Escherichia coli* als Infektionsauslöser nachgewiesen.

Entscheidend für das therapeutische Vorgehen und die weitere Prognose ist eine mögliche Antibiotikaresistenz des Erregers, wie auch die Fähigkeit zur Adhäsion der Keime an der Oberfläche des Implantats. An Oberflächen, welche mit Proteinen behaftet sind, können vor allem Staphylokokken über bestimmte Rezeptoren binden. Es kann so zu einem sog. Biofilm kommen, bei dem die Bakterien nicht mehr von den Abwehrzellen des Körpers identifiziert werden können und auch kein Antibiotikum zu ihnen durchzudringen vermag (Buchholz et al., Clin Orthop Relat Res 1984; Goodman et al., J Arthroplasty 1988; Hanssen AD, Instr Course Lect 1997; Berbari et al., Clin Infect Dis 1998). Vor allem im Raum zwischen Knochen und Prothese (sog. „Interface“) sind die meisten Entzündungszellen zu finden.

Ungefähr einen Monat nach Manifestation der Infektion bildet sich der Biofilm aus. Die zunehmende Entzündung führt über die Einwanderung von Entzündungszellen, zunehmender Flüssigkeitseinlagerung und Abbau von Knochenmaterial zu einer zunehmenden Spaltbildung zwischen Knochen und Prothesenmaterial und somit letztlich zu einer Lockerung. Die infizierte Endoprothese muss in diesem Zustand vollständig entfernt werden, damit die Infektion ausheilen kann.

Der Hauptkontaminationsweg erfolgt über die Handschuhe der jeweiligen Operateure sowie über die Instrumente im OP. Als indirekte Kontamination kommt auch eine hohe Keimzahl in der Umgebungsluft in Betracht.

Auch aus anderen Infektionsherden im Körper kann es zu einer Infektion kommen, weshalb es wichtig ist, anamnestisch unter anderem den Zahnstaus sowie nach Operationen in der Vergangenheit zu fragen (Berbari et al., Clin Infect Dis 1998; Buchholz et al., Clin Orthop 1984; Cherney et al., J Bone Joint Surg Am 1983; Goodman et al., J Arthroplasty 1988). Ggf. ist eine vorhergehende Zahnsanierung angebracht. In der anamnestischen Befragung sollten auch andere Ursachen wie beispiels-

weise eine maligne Grunderkrankung, Medikamente, welche eine Immunsuppression hervorrufen oder eine entzündlich systemische Erkrankungen gedacht werden.

Die typischen Symptome der Entzündung color, rubor und dolor sind von anderen Krankheitsbildern mit ähnlicher Klinik abzugrenzen (Bozic et al., J Bone Joint Surg Am 2005; Garvin et al. J Bone Joint Surg Am 1995; Giannoudis et al., J Bone Joint Surg Br. 2005; Hanssen et al., Instr Course Lect 1999).

1.5.4 Diagnostik

Die Klinik der Infektion der Prothese ist sehr heterogen und kann sich von einem inspektorisch unauffälligen Befund des Gewebes (in ca. 30 %) bis hin zur eitrigen Fistelbildung manifestieren (Goodman et al., J Arthroplasty 1988; Bozic et al., J Bone Joint Surg Am 2005; Hanssen et al., Instr Course Lect 1999). Differentialdiagnostisch ist ein fokaler Weichteilinfekt auszuschließen.

Die Beschwerdesymptomatik wird hauptsächlich von der, aus der Infektion bedingten, Lockerung der Endoprothese dominiert. Aber auch der gesamte Entzündungszustand der Endoprothese spielt eine massgebliche Rolle.

Der wichtigste Laborwert ist das CRP (C-reaktives Protein), wobei dieser bei chronischen Verläufen häufig im Normbereich liegen kann. Besonders bei der Verlaufskontrolle kann der CRP-Wert sehr aussagekräftig und hilfreich sein (Neumaier et al., Chirurg. 2011).

Zur weiteren diagnostischen Abklärung der infizierten Hüfte sollte bildgebend zunächst eine Röntgenaufnahme der infizierten Hüfte erfolgen, um eventuelle Lockerungssäume oder Resorptionsareale zu identifizieren. Indirekte Hinweise auf die Infektion sind periostale Reaktionen, welche im Röntgen bereits erkennbar sein können. Diese radiologischen Befunde sind aber meist im frühen Stadium der Infektion nicht darstellbar. Nicht zu vernachlässigen sind zudem Informationen über den Prothesentyp sowie Differenzierung von zementierter oder zementfreier Verankerung (Antti-Poika et al., Acta Orthop Scand 1989; Brien et al., Clin Orthop Relat Res 1993; Goodman et al., J Arthroplasty 1988; Ilyas et al., Int Orthop 2001; Buttaro et al., J Bone Joint Surg Br 2005, Cramer et al., Z Arztl Fortbild Qualitätssich 2001).

Bei Unklarheiten kommen für die weitere Diagnostik die 3-Phasen Skelettszintigrafie und die Leukozytenszintigrafie in Betracht. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass beide Verfahren nicht die

notwendige Spezifität zum Nachweis einer Infektion der Endoprothese haben, aber zum Ausschluss für einen entzündlichen Prozess verlässlich einsetzbar sind (Niethard, F et al.: *Duale Reihe* 2017). Gerade in der initialen Differentialdiagnose kann so eine Abgrenzung zu funktionellen Beschwerden erfolgen, wie sie z. B. durch eine postoperative Beinlängenverkürzung auftreten können. Hierdurch kann dann die diagnostische oder therapeutische Weiche zu weiteren, ggf. auch invasiven Untersuchungsverfahren oder hinsichtlich einer Physiotherapie gestellt werden.

Eine hohe Spezifität und Sensitivität für die Entzündungssuche zeigt die F18-FDG PET/CT Untersuchung in verschiedenen Studien, sodass dieser Untersuchung eventuell in Zukunft eine größere Rolle zukommen wird (Antti-Poika et al., *Acta Orthop Scand* 1989; Buttarò et al., *J Bone Joint Surg Br* 2005).

Von großer Bedeutung für die Diagnosefindung ist ein mikrobiologischer Nachweis von Bakterien durch eine Gewebeprobe oder Punktion. Allerdings kann hier durch eine Kontamination von Bakterien der Hautflora ein falsch positiver Befund entstehen oder in sehr seltenen Fällen eine Infektion des Gelenks erst ausgelöst werden. Die Durchführung der Punktion unter sterilen Kautelen durch einen erfahrenen Chirurgen ist somit unerlässlich.

Ein großes Problem bei der mikrobiologischen Diagnosefindung stellt eine laufende Therapie mit Antibiotika dar.

Erreger	Häufigkeit (%)
Koagulasenegative Staphylokokken (z. B. Staph. epidermidis)	30 – 43
Staphylococcus aureus	12 – 23
Streptokokken	9 – 10
Enterokokken	3 – 7
Gram-negative Bakterien	3 – 6
Anaerobier	2 – 4
Polymikrobiell	10 – 12
Ohne Erregernachweis	10 – 11

Tabelle 3: Erreger periprothetischer Infektionen nach (Trampuz und Zimmerli, *N Engl J Med*, 2004).

Der Goldstandard der Diagnostik ist der histopathologische Befund mit dem Nachweis einer bestimmten Menge an neutrophilen Granulozyten im Gesichtsfeld. Erst bei einem positiven Ergebnis der Bakteriologie ist eine Endoprotheseninfektion definitiv gesichert, wobei auch hier falsch positive sowie falsch negative Ergebnisse vorkommen. Hierbei sind die Hautkeime das größte Problem.

Die Interpretation der Klinik, der laborchemischen und mikrobiologischen Untersuchung sowie die Befunde der Bildgebung sind der entscheidende Faktor zur Etablierung der richtigen Diagnose.

1.6 Der Hüfttotalendoprothesenwechsel

1.6.1 Frühinfekt

Der Frühinfekt ist zumeist Folge einer Kontamination während der OP durch den Operateur, das OP-Material bzw. ausgehend von einem infizierten Hämatom oder auch durch kleine Hautläsionen infolge der präoperativen Hautrasur (Hope et al., J Bone Joint Surg Br 1989; Dr. Benedetta Allegranazi et al., New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective).

Bei Verdacht auf eine periprotetische Infektion muss eine rasche Entscheidung über das weitere therapeutische Prozedere getroffen werden, da nur ein zeitnahes chirurgisches Einschreiten die Ausbildung eines durch meist Staphylokokken verursachten Biofilms oder eine Osteitis verhindern kann. In der Regel sollte innerhalb von 12 Stunden (nach Indikationsstellung) die Revision unter antibiotischer Therapie erfolgen.

Im Rahmen dieses Verfahrens wird die Wundhöhle zunächst gespült, danach die festen Komponenten der Prothese (Jet-Lavage). Über Kollagenschwämmchen, die mit Antibiotika beschichtet sind, erfolgt die Blutstillung. Die Freisetzung des Antibiotikas erfolgt lokal mit einer recht hohen Dosis (Gherini et al., Clin Orthop Relat Res 1993). Vorher werden mehrere histopathologische Gewebeproben entnommen.

Gibt es intraoperativ Anzeichen für eine Infektion, werden zudem lokale Antibiotika eingelegt.

Wenn der mikrobiologische Befund einschließlich Antibiogramm vorliegt (48 – 72 h) kann die Revision erfolgen. Gibt es keine Anzeichen für eine bakterielle Besiedlung, kann eine neue Endoprothese eingesetzt werden.

1.6.2 Spätinfekt

Beim Spätinfekt liegt meist bereits ein Biofilm auf dem Implantat, sodass nur eine komplette Entfernung der Endoprothese und der Sequester, welche sich häufig im Umgebungsbereich bilden, zu einer Ausheilung der Infektion führen.

An chirurgischen Behandlungsverfahren stehen das einzeitige und das zweizeitige operative Vorgehen zur Verfügung.

Die Eradikationstherapie des jeweiligen Erregers ist ausschlaggebend für eine wirksame Therapie, wobei die grundsätzliche Behandlung in der chirurgischen Intervention liegt.

1.6.3 Einzeitiges Vorgehen

Beim einzeitigen Prothesenwechsel wird die gesamte mit Biofilm kontaminierte Prothese entfernt, um eine Sanierung der Infektion zu erreichen.

Voraussetzung für diese Operationsstrategie ist ein aussagekräftiges Antibiotogramm mit erfolgreicher Typisierung des Keims. Zudem sollte der Patient in einem guten Allgemeinzustand sein und es sollte genügend Knochenmaterial nach Explantation der Endoprothese vorhanden sein (Haddad et al., J Bone Joint Surg Br 2000; Brien et al., Clin Orthop 1993; Girdlestone et al., Lancet 1951; Heisel et al., Arch Orthop Trauma Surg 2005; Bozic et al., J Bone Joint Surg Am 2005).

Aufgrund der höheren Rezidivrate gegenüber der zweizeitigen Revision ist die einzeitige derzeit nicht der Goldstandard.

1.6.4 Zweizeitiges Vorgehen

Generell gilt der zweizeitige Wechsel als Goldstandard zur Behandlung der periprothetischen Infektion, da mit dieser Methode der Erreger am besten saniert wird und es so zu einer niedrigen Rezidivrate kommt. Alle voroperierten Patienten, Infektionen mit resistenten Keimen sowie Patienten mit reduziertem AZ erhalten in der Regel einen zweizeitigen Wechsel.

Im Rahmen der 1. Operation wird die Hüftendoprothese komplett entfernt und debridiert. Meist erfolgt über eine sog. Jet-Lavage eine Spülung des Resektionsraums. Es erfolgen mehrere Drainagen

nach außen und Antibiotikaketten oder -schwämme werden eingebracht. Bei diesem ersten Teil des zweizeitigen Vorgehens wird keine neue Endoprothese implantiert.

Diese Phase, bei reserziertem Femur ohne in situ liegende Endoprothese, wird „Girdlestone- Situation“ genannt (Girdlestone et al., Lancet 1951; Girdlestone, Clin Orthop Relat Res 1982; Wilson, J Bone Joint Surg Am 1951; Horan, J Bone Joint Surg Br 2005). Die vollständige Sanierung des Infekts steht in diesem Abschnitt des zweizeitigen Wechsels im Vordergrund, weshalb eine zusätzliche konsequente und gezielte Antibiotikatheobligater Bestandteil der Therapie ist. Da es oft zur Einziehung des Bindegewebes kommt und infolgedessen zu einer Beinlängenverkürzung, kann man einen sog. Spacer in die ehemalige Region des Hüftgelenks setzen. Ein Spacer ist eine Zementkugel, in die ein Antibiotikum eingebracht ist.

Gibt es klinisch und laborchemisch keine Hinweise auf ein Persistieren der Infektion, kann unter Voraussetzung der Narkosefähigkeit die Reimplantation erfolgen.

Die richtige Wahl des Prothesentyps kann sich schwierig gestalten, da sich gelegentlich Knochensequester bilden und so die Einbringung der Endoprothese erschweren. Ein weiteres Problem stellen noch entzündliche Knochenareale dar, sodass eine genaue präoperative Planung für das weitere Therapieprocedere entscheidend ist.

Bei ausgeprägten Defekten des Knochens kann zur Stabilisierung des Knochens unter Umständen eine Knochentransplantation mit Spongiosa, gegebenenfalls als Allograft, notwendig sein (Flugsrud et al., Arch Orthop Trauma Surg 2000; English et al., J Bone Joint Surg Br 2002; Leopold et al., J Bone Joint Surg Am 1999; Piccaluga et al., J Bone Joint Surg Br 2002; Ammon et al., J Bone Joint Surg Br 2004). In den 1980er-Jahren wurde dies erstmalig von Fitzgerald beschrieben im Sinne eines dreizeitigen Wechsels.

Je nach Größe des Femurdefekts und in Abhängigkeit der Knochenqualität werden zementierte oder zementfreie Prothesen verwendet. Bestehen größere Knochensequester, werden vor allem Langschaftprothesen verwendet.

In der Literatur gibt es unterschiedliche Angaben zum Intervall zwischen erster und zweiter Operation. Diese liegen zwischen drei und sechs Wochen (Haddad et al., Clin Orthop Relat Res 1999;

Lieberman et al., Clin Orthop Relat Res 1994). Letztlich muss der richtige Zeitpunkt aber individuell getroffen werden.

Die Narkosefähigkeit und die Normalisierung der laborparametrischen Infektparameter sind unabdingbare Voraussetzung für den zweiten operativen Eingriff.

Bei multimorbiden Patienten, die postoperativ nur schwer zu mobilisieren sind und schmerzfrei unter der Girdlestonehüfte sind, kann es unter Umständen sinnvoll sein, die Patienten auch längerfristiger in der Girdlestone-Situation zu belassen (K. Klemm, Das infizierte Implantat 1990).

1.6.5 Die Girdlestone-Situation

Bereits 1821 erfolgte durch Mr. A. White die erste Resektionsarthroplastik bei einem infizierten Hüftgelenk (Gomez et al., Iowa Orthop J 2005). Fast 100 Jahre später wurde dieser Behandlungsansatz von Gathorne Robert Girdlestone weiterentwickelt. Er suchte nach einer geeigneten Behandlungsstrategie zur Bekämpfung der Knochentuberkulose im Hüftgelenksbereich (Girdlestone GR, Clin Orthop Relat Res 1982; Girdlestone et al., Lancet 1951; Horan, J Bone Joint Surg Br 2005; Wilson, J Bone Joint Surg Am 1951). Die Girdlestone-Hüfte beschreibt einen Zustand, bei der Hüftkopf und Teile des Schenkelhalses ersatzlos, d.h. ohne Implantat reserziert werden. Im Bereich des ehemaligen Hüftgelenks bildet sich Narbengewebe, welches quasi als Ersatzgelenk dient und zum Teil auch belastbar ist. Häufig sind die Patienten sogar in der Lage, sich im Haushalt selbst zu versorgen.

Bei der Girdlestone-Hüfte verkürzen mit zunehmender Zeit die Sehnen und Muskeln derart, sodass es zu einer Beinlängenverkürzung von bis zu 7 cm kommen kann (Goulet et al., J Arthroplasty; Bourne et al., J Bone Joint Surg Br. 1984; Schröder et al., Int Orthop 1998).

1.6.6 Therapeutische Alternative

Sofern die operativen Möglichkeiten ausgeschöpft sind, der Patient z. B. durch lange Bettlägerigkeit nicht mehr mobilisierbar sein wird, sich generell in schlechtem Allgemeinzustand befindet oder weitere invasive Maßnahmen ablehnt, kann eine dauerhafte orale Antibiotikatherapie als ultima ratio geprüft werden. Grundvoraussetzung ist die Sensibilität des vorliegenden Bakterienstamms auf ein in der Langzeitanwendung gut verträgliches Antibiotikum sowie die Compliance des Patienten hinsichtlich der regelmäßigen Einnahme. Korrelierend zu den Ausscheidungswegen des Medikaments

sind hier insbesondere die Nieren- und Leberfunktion vorbereitend abzuklären bzw. während der Behandlung regelmäßig zu überwachen. Ergänzend sind Blutbild, CRP und mögliche Neben- und Wechselwirkungen unter der Therapie zu überwachen (Mahmoud et al., Open Orthop J 2016).

1.7 Physiologischer und pathologischer Knochenstoffwechsel

Das menschliche Skelettsystem hat nicht nur die Aufgabe der Stützfunktion, sondern ist auch Speicher von Calcium und Phosphat. Knochen setzt sich zusammen aus der Grundsubstanz (Osteoid), Zellen und Mineralien (Na, Mg, K, Sr, F, Ba) sowie P und Ca (Hydroxylapatit). Das Osteoid (Knochenmatrix) enthält Mukopolysaccharide und Kollagenfasern, welche ein Gerüst bilden, in das sich die Mineralien einbauen und so das Osteoid bilden (Zimmermann et al., Adv Healthc Mater 2015; Querido et al., Micron 2016; Frankær et al., Calcif Tissue Int 2014; Maciejewska et al., Biofactors 2014).

Beim gesunden Organismus findet ein ständiger Knochenumbau zur Anpassung an unterschiedliche Beanspruchungen statt, so z. B. bei neu begonnenen Sportarten oder dem längerfristigen Wechsel von sitzender zu stehender Tätigkeit. Der stärkste Knochenmetabolismus findet in den Epiphysenfugen statt. Der Knochen befindet sich in einem Prozess von kontinuierlichem Auf- und Abbau. Osteoblasten und -klasten agieren hierbei im Gleichgewicht. Aufgebaut wird der Knochen primär durch die Osteoblasten, abgebaut wird er primär durch die Osteoklasten. Während der Aufbau in der Kindheit und in der Jugend überwiegt und zwischen dem zwanzigsten und dreißigsten Lebensjahr die maximale Knochenmasse erreicht ist, erfolgt ab dann bereits ein kontinuierlicher und progredienter Abbau der Knochensubstanz. Die Osteoklastentätigkeit verstärkt sich im Alter und es kann sich ggf. die sog. Osteoporose entwickeln.

Osteoporose ist die häufigste Knochenerkrankung im hohen Lebensalter durch eine pathologische Abnahme der Knochendichte, der ein gestörter Knochenauf- und abbau zugrunde liegt. Der größte Anteil davon entsteht nach dem Klimakterium der Frau.

Es gibt zwei Gründe für den steten Umbau: Anpassung an Veränderungen (z. B. Fehlbelastung) und Reparatur von Mikrotraumata oder kleiner Risse. Es dauert in der Regel 3 Wochen bis Knochengewebe abgebaut wird, jedoch 3 Monate bis es von Osteoblasten wieder aufgebaut wird.

1.7.1 Osteoblasten

Die Osteoblasten stellen eine sehr stoffwechselaktive Zellform dar und gehen aus undifferenzierten embryonalen Bindegewebszellen hervor, den Mesenchymzellen. Sie sind, wie bereits erwähnt, primär für die Knochenneubildung verantwortlich. Die Proteine der Grundsubstanz der Knochen (Osteoid) werden von ihnen produziert. Ihre aktive Aufgabe ist bereits mikroskopisch an dem Vorhandensein zahlreicher Mitochondrien, dem groß ausgebildeten Golgi-Apparat als auch an dem hohen Anteil an rauem endoplasmatischem Retikulum (ER) zu erkennen.

Die Osteoblasten lagern sich zunächst wie eine dünne Hautschicht an bereits bestehenden Knochen an, dadurch entsteht das Fundament für eine neue Knochengrundsubstanz. Im endoplasmatischem Retikulum wird Kollagen Typ I, Osteocalcin, Osteonectin und Osteopontin gebildet (Termine et al., Cell 1981).

Durch die Abgabe dieser Stoffe, sowie von Calciumcarbonat- und phosphat, nach extrazellulär in den interstitiellen Raum entsteht dann die Knochenmatrix. Osteonectin übernimmt hierbei die Vernetzung, indem es an Typ-I-Kollagen bindet und zugleich Hydroxylapatit und freie Ca-Ionen binden kann. Osteocalcin bindet ebenfalls Hydroxylapatit und Calcium und ist Bestandteil der nichtkollagenen Knochenmatrix. Das Glykoprotein Osteopontin bindet Hydroxylapatit, dient aber auch der Anlagerung, Differenzierung zu bzw. Aktivierung von Osteoklasten. Ebenfalls bildet der Osteoblast die alkalische Phosphatase (AP), um Phosphorsäureester hydrolysieren zu können (Henrichsen, Exp Cell Res 1956).

Im Verlauf der Knochenneubildung wandeln sich die Osteoblasten in stoffwechselarme Zellen mit nicht mehr teilungsfähigen Zellkernen um, die dann Osteozyten genannt werden. Sie bilden das Grundgerüst, welches zunehmend mineralisiert.

Osteoblasten spielen aber auch eine wichtige Rolle im Gleichgewicht des Knochenauf- und -abbaus. Über die Freisetzung von Receptor Activator of Nuclear KappaB Ligand (RANKL) wird einerseits die Differenzierung von Osteoklasten-Vorläuferzellen zu Osteoklasten angeregt, andererseits hemmt das ebenfalls freigesetzte Osteoprotegerin (OPG) durch eine direkt antagonistische Wirkung auf RANKL die Osteoklastenstimulation zeitgleich. Über die Wirkung von Parathormon (PTH) auf den Osteoblasten wird dieser zur Bildung von M-CSF stimuliert, was seinerseits wiederum die Differen-

zierung von Osteoklasten-Vorläuferzellen zu Osteoklasten anregt (Caetano-Lopes et al., *Acta Reumatol Port* 2007).

1.7.2 Osteoklasten

Osteoklasten gehören zur Gruppe von mehrkernigen Riesenzellen. Sie entwickeln sich aus hämatopoetischen Stammzellen, wie z. B. auch Makrophagen und Granulozyten. Sie entstehen über mehrere Stufen aus mononukleären Zellen (Miyamoto, *Keio J Med*. 2011).

Osteoklasten können sich amöboid fortbewegen und bilden nach Aktivierung durch z. B. Osteoblasten, Dexamethason oder Calcitriol eine abgeschlossene Zone auf der Knochenmatrix. Die Isolation nach außen erreicht der Osteoklast durch Integrine, die sich an das Osteopontin der Knochenmatrix anhaften. Diese Abdichtung ist erforderlich, da die Auflösung des Knochens u. a. durch Erzeugung eines sauren Milieus geschieht. Die dem Knochen zugewandte Seite des Osteoklasten nennt sich „ruffled border“ aufgrund der Fältelung der Zelle auf dieser Seite. Zwischen der „ruffled border“ und der Knochenmatrix bildet sich im Laufe der Abbaureaktion eine sog. Howship'sche Lakune aus. Die Mineralien des Knochens werden durch Säure herausgelöst, die Kollagenmatrix durch die im Rahmen des sauren Milieus aktivierten Proteasen enzymatisch abgebaut. Die freiwerdenden Fragmente werden dann durch Phagozytose in den Osteoklasten aufgenommen. Das saure Milieu wird durch Protonen- und Chlorid-Pumpen erzeugt. Die Versorgung mit Protonen wird durch eine Carboanhydrase im Zytoplasma aufrechterhalten (Detsch et al., *J Tissue Eng Regen Med* 2015; Odgren et al., *Connect Tissue Res* 2016). Es wird vermutet, dass die Adhäsion der Osteoklasten durch eine lokale Verminderung der extrazellulären Calcium-Konzentration initiiert wird (Xiang et al., *Cell Biochem Biophys* 2016).

Osteoklasten besitzen Calcitonin-Rezeptoren, worüber eine Inaktivierung vermittelt wird (Tanaka et al., *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)* 2006; Keller et al., *Nat Commun* 2014). Des Weiteren haben z. B. auch Östrogene eine hemmende Wirkung auf die Osteoklastentätigkeit (Imai et al., *Ann N Y Acad Sci* 2009).

1.7.3 Mikroskopischer Knochenaufbau

Insgesamt ist Knochengewebe gut durchblutet und besteht aus zwei Formen: 1) dem kompakten Knochen, welcher die äußere Schicht des Knochens bildet und 2) dem spongiösen Knochen, dem

Innenraum des Knochens, welcher aus sehr feinen Trabekeln (Knochenbälkchen) besteht. Die Trabekel bilden den Belastungsverlauf im Knochen ab und bilden sich infolge von Druck- oder Zugbelastungen aus. In den Hohlräumen der Trabekel befindet sich das blutbildende, rote Knochenmark, welches im Verlauf des Lebens zu großen Teilen durch gelbes Fettmark ersetzt wird (Ellis RE, Phys Med Biol 1961; Scheller et al., Ann N Y Acad Sci 2014; Fazeli et al., J Clin Endocrinol Metab 2013; Krings et al., Bone 2012).

Das Osteon ist die funktionelle Einheit des kompakten Knochens. Die Osteone sind in Längsrichtung angeordnet. Um einen zentralen Knochenkanal, welcher den Gefäßkanal bildet, reihen sich konzentrisch Knochenlamellen an, welche aus mineralisierten Fasern bestehen. Die Verlaufsrichtung der Lamellen wechselt, um eine bessere Stabilität zu erzielen. Zwischen den Lamellen sitzen Osteozyten, welche untereinander und mit dem Knochenkanal verbunden sind. Den Abschluss des Osteons nach außen bildet die Zementlinie, eine kollagenfreie Schicht aus Proteoglykanen. Die Osteone sind untereinander durch blutgefäßführende Kanäle, sog. Volkmann-Kanäle verbunden. Der übrige Zwischenraum besteht aus interstitiellen Lamellen (Seeman E, J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2013; Zimmermann et al., Adv Healthc Mater 2015).

Der Knochen ist von außen mit Periost und von Innen mit Endost umgeben. Das Periost besitzt eine zellreiche Schicht, die auch Nervenzellen enthält und somit für die Vermittlung von Schmerzempfindungen zuständig ist.

1.8 Nicht-invasive Beurteilung der Knochen vitalität

1.8.1 Knochenszintigrafie

Im Regelfall befinden sich Auf- und Abbauprozesse des Knochens im Gleichgewicht. Krankhafte Veränderungen oder Belastungen können jedoch zu einem fortschreitenden Aufbau (Osteoplasie) oder zu einem Abbau (Osteolyse) von Knochen substanz führen.

Im Gegensatz zum konventionellen Röntgen kann die Szintigrafie pathologische Knochenstoffwechselfvorgänge bereits Wochen bis Monate vorher relativ sicher detektieren, da Röntgenveränderungen erst bei einem Mineralsalzverlust von ungefähr 30 – 50 % sichtbar werden (Shackleton et al., Intern Med J 2004). Der erhöhte, verminderte oder auch fehlende Knochenmetabolismus ist somit früher darstellbar.

Die häufigste Indikation für die Knochenszintigrafie ist der Nachweis bzw. Ausschluss von Knochenmetastasen bei maligner Grunderkrankung. Aber auch primäre Knochentumore können mittels differenzierter Untersuchungstechniken, wie der 3-Phasen-Szintigrafie, abgeklärt werden. Insbesondere bei Kindern kommt die 3-Phasen-Szintigrafie hier häufig zum Einsatz und dient in der Verlaufskontrolle auch der Bewertung des Ansprechens auf eine Chemotherapie. Bei bestehendem Verdacht auf röntgenologisch okkulte Knochenfraktur ist die Knochenszintigrafie aufgrund der höheren Sensitivität eine wertvolle Untersuchungsmethode (Mallee et al., Cochrane Database Syst Rev 2015). Benigne Erkrankungen wie rheumatoide Arthritis oder eine isolierte Synovialitis können mittels der 2-Phasen-Szintigrafie gegenüber rein degenerativen Gelenkerkrankungen abgegrenzt werden.

1.8.1.1 Tracerprinzip

Das Tracer-Prinzip ist die Basis der nuklearmedizinischen Bildgebung (Abb. 1). Es wird eine sehr geringe Dosis in den Patienten appliziert. Diese Dosis nimmt am Stoffwechsel teil, ohne diesen zu beeinflussen. Die injizierten radioaktiven Phosphatverbindungen sind so gering, dass sie keinen Effekt auf den Kalzium- und Phosphat Spiegel bzw. auf das Knochenwachstum und den Knochenstoffwechsel haben. Toxische Interaktionen oder allergische Reaktionen sind ebenfalls unwahrscheinlich. Der Vorteil besteht darin, auf diese Weise – nicht invasiv – eine direkte Darstellung physiologischer Vorgänge des menschlichen Körpers bildlich zu erfassen, ohne den Organismus dabei zu beeinflussen.

Das Trägermolekül der Knochenszintigrafie ist ein Phosphonat. Es führt das Radionuklid (Technetium 99m) an die richtige Stelle Körpers und fungiert als Navigationssystem, welches den Weg nach dem „Schlüssel-Schloss-Prinzip“ findet. Der Adressat ist in bei der Skelettszintigrafie das von den Osteoblasten gebildete Hydroxylapatit.

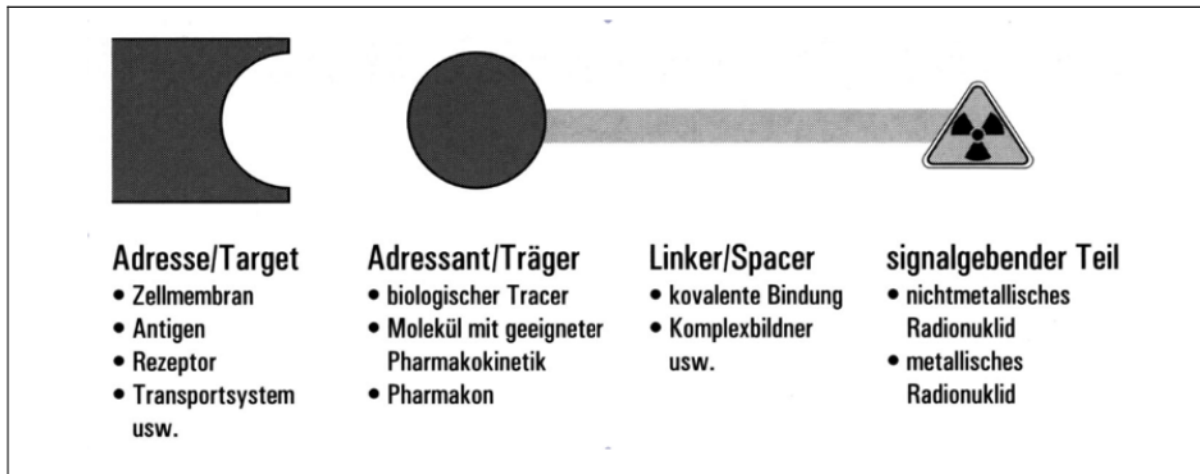


Abbildung 1: Grundgerüst eines radioaktiven Arzneimittels. Das Radionuklid ist der signalgebende Teil eines Radiotracers (Schicha H, Schober O, Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung 2007).

1.8.1.2 Phosphonat

In Deutschland sind verschiedene Phosphonat-Kits kommerziell erhältlich (Abb. 2). Über einen Austausch von Ionen an der kristallinen Oberfläche der Knochen erfolgt die Einlagerung bzw. der Einbau der osteotropen Radionuklide. Die Intensität der Anreicherungen der radioaktiven Phosphatverbindung ist proportional zu dem jeweiligen regionalen Knochenmetabolismus.

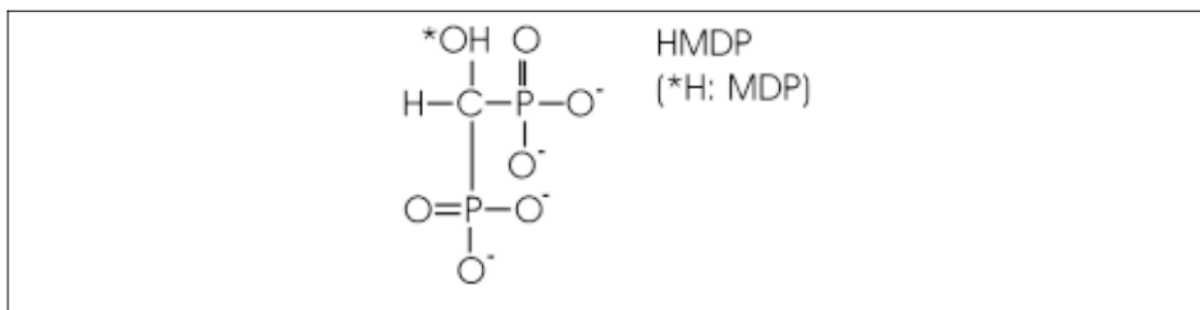


Abbildung 2: Nuklearmedizinischer Knochentracer.

^{99m}Tc-Diphosphonate:

- MDP Methyldiphosphonat
- HMDP Hydroxymethyldiphosphonat
- DDP Dicarboxy-Diphosphonat
- DPD Diphosphono-Propandicarbonsäure

1.8.1.3 Untersuchungsablauf, -technik, Strahlenexposition

Die Knochenszintigrafie ist eine nuklearmedizinische Spezialuntersuchung, bei der man zum einem eindimensionale planare Aufnahmen von dorsal und ventral und zum anderen überlagerungsfreie tomografische SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) anfertigen kann.

Bei gutartigen Erkrankungen wird bei der Knochenszintigrafie eine Dosis von ca. 500 MBq verwendet, das entspricht einer effektiven Dosis von ca. 4 mSv. Die effektive Dosis, gemessen in Sievert, ist ein Maß für die Strahlenexposition des Menschen, welche ebenfalls die unterschiedliche Empfindlichkeit der Organe des Menschen berücksichtigt. Auch mit dem zusätzlich durchgeführten low-dose CT beim SPECT/CT wäre dies noch innerhalb der natürlichen jährlichen Strahlenbelastung. Zum Vergleich hat ein diagnostisches CT eine effektive Dosis von ca. 5 – 15 mSv.

Nach 2,5 bis 4 Stunden erfolgen dann die Ganzkörper-Aufnahmen. Diese werden idealerweise mit einer dual head Kamera (Doppelkopf) angefertigt. Der Aufnahmemodus kann als „step and shoot“ (Schritt für Schritt), oder aber als „continuous mode“ (dynamisch) erfolgen.

Je nach Untersuchungsmodus und Geräteausstattung dauert das Untersuchungsprotokoll zwischen 15 und 40 Minuten. Die Ausscheidung des Tracers erfolgt über die Nieren und Harnblase, deshalb sollten die Patienten vor der Untersuchung, um Strahlungsartefakte zu vermeiden, die Blase entleeren.

1.8.1.4 3-Phasen-Knochenszintigrafie

Die erste Phase der 3-Phasenszintigrafie erfasst die Perfusion (dynamische Aufnahme 60 – 120 p. i.). Die zweite Phase, die auch Frühphase oder Blutpoolphase genannt wird, erfolgt 2 und 10 Minuten p. i. Aufgrund der nur relativ kurz andauernden Blutpoolphase erfolgen die beiden ersten Phasen meist als Teilkörperaufnahmen. Bei bestimmten Fragestellungen (z.B. hämatogene Aussaat bei Osteomyelitis) kann auch als Ganzkörperaufnahme durchgeführt werden.

Die Spätphase oder Mineralisationsphase (2 – 4 Stunden p. i.) stellt den eigentlichen Knochenmetabolismus dar. Einen erhöhten Knochenmetabolismus zeigen beispielsweise degenerative Veränderungen oder auch bestimmte Knochentumore oder Metastasen.

Aus der Frühphase können Rückschlüsse auf die arterielle und venöse Blutversorgung des Knochens gezogen werden und so eine Differenzierung zwischen entzündlichen und degenerativen Knochenveränderungen erfolgen.

Hauptindikationsgebiet der 3-Phasen-Knochenszintigrafie sind entzündliche Gelenkveränderungen z.B. bei rheumatischen Veränderungen oder Synovialitis sowie der Ausschluss von Prothesenlockerungen. Die frühstatischen Aufnahmen ermöglichen eine Aussage über den Grad der Hyperämie und die Ausdehnung eines möglichen entzündlichen Weichteilprozesses. Die Spätaufnahme kann eine knöchernen Mitbeteiligung und die Ausdehnung des entzündlichen Gelenkprozesses abgrenzen.

1.8.1.5 SPECT und SPECT/CT

Bei der SPECT (Single Photon Emission Computed Tomography) werden einzelne Skelttabschnitte oder auch das gesamte Skelettsystem 3-dimensional dargestellt. Dabei rotieren die beiden Detektoren um 180 Grad um den Patienten. In jedem Winkelgrad werden Projektionen erstellt und anschließend meist über interaktives Rekonstruktionsverfahren überarbeitet.

Durch diese überlagerungsfreie Darstellung kommt es zur präziseren Lokalisation von Läsionen der Untersuchungsregion. Die SPECT-Aufnahmen zeigen bei verschiedenen Indikationen eine höhere Sensitivität und Spezifität als die Szintigrafie (Ahmadzadefar H et al. Dtsch Med Wochenschr 2015). Insgesamt zeigt diese Schnittbildtechnik eine höhere Detailgenauigkeit als die zweidimensionalen planaren Bilder in einer Größenordnung von 30 %. Ein wesentlicher Nachteil der Skelettszintigrafie ist die geringe Spezifität, welche aber durch die Fusion moderner Mehrzeilen-CT (SPECT/CT-Hybrid-Geräte) überwunden werden konnte. Gerade bei unklaren stoffwechselaktiven Läsionen kann durch die zusätzlich CT eine signifikante Verbesserung der Spezifität erreicht werden. Zudem ist auch eine genauere Lokalisation der Anreicherungen möglich. Bei der Detektion von Knochenmetastasen, insbesondere von osteoblastischen Herden hat sich die SPECT/CT etabliert (Römer W et al, JNucl Med 2006).



Abbildung 3: SPECT/CT-Kamera Symbia T6 von Siemens (eigenes Foto).

1.8.2 Magnetresonanztomografie

Magnetresonanztomografie ist ein nicht-ionisierendes tomografisches Bildgebungsverfahren, das verwendet werden kann, um anatomische und funktionelle Bilder mit ausgezeichnetem Weichteil-contrast des menschlichen Körpers zu erzeugen. Das Kernspinresonanzphänomen wurde von Bloch und Purcell im Jahr 1946 entdeckt. 25 Jahre später wurde die mögliche Anwendung als bildgebende Methode zuerst von Lauterbur und Mansfield ausgewiesen.

Bei der Kernspintomografie werden Schnittbilder des Körpers erzeugt. Durch das magnetisch ausgerichtete Kernresonanzsignal der Kerne des Wasserstoffs entstehen die MRT-Bilder.

Das Kernresonanzsignal wird im Wesentlichen durch folgende gewebespezifische Parameter beeinflusst:

- Spindichte,
- Relaxationszeit T1,
- Relaxationszeit T2.

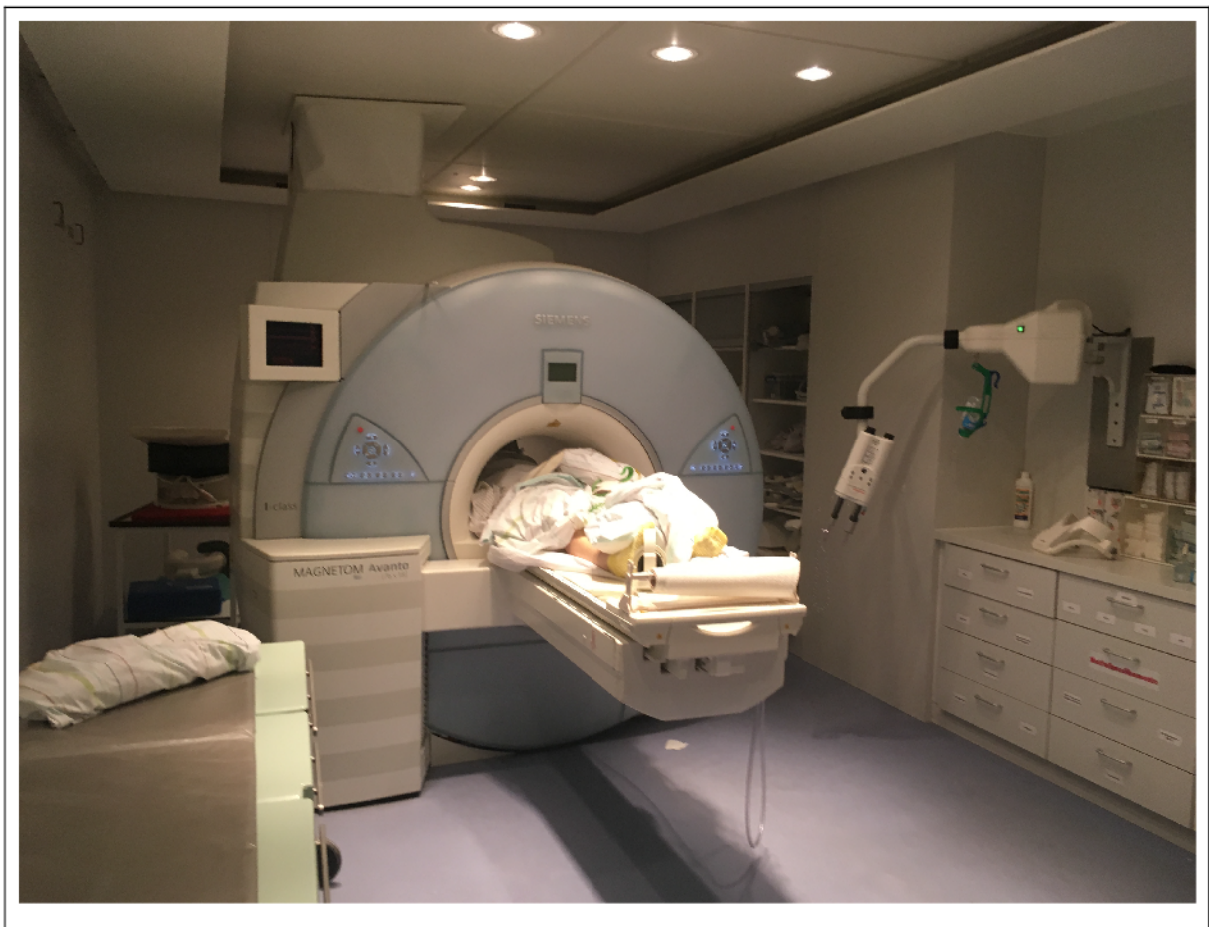


Abbildung 4: 1,5 Tesla MRT von Siemens (eigenes Foto).

1.8.2.1 Standardsequenzen

Der Eigendrehimpuls von Teilchen wird als Spin bezeichnet. Nur Atomkerne mit ungerader Protonen- oder Neutronenzahl können einen Spin ausbilden und werden so zu kleinen Magneten. Das im menschlichen Körper am häufigsten vorkommende Atom – das Wasserstoffatom – besitzt nur ein

Proton und hat demnach die Ordnungszahl 1. Für die MRT-Bildgebung ist es dafür ideal geeignet. Physiologischerweise sind Spins ungeordnet. Erst durch das Anlegen eines recht starken Magnetfelds können sich die Atomkerne ausrichten. Das machen sie ähnlich wie eine Kompassnadel, entweder parallel oder antiparallel zum Magneten. Um die Feldlinien des außen liegenden Magnetfelds kommt es zudem zu typischen Kreisbewegung mit einer bestimmten Frequenz, der Larmor-Frequenz.

1.8.2.2 Hochfrequenzimpuls

Sind die Kerne magnetisch ausgerichtet, wird ein Hochfrequenzimpuls senkrecht zum Magnetfeld erzeugt. Die Impulsfrequenz hat dabei dieselbe Wellenlänge wie die Larmor-Frequenz. Dadurch werden die Kreisbewegungen der Wasserstoffatome temporär synchronisiert und es kommt zu einer Transversalmagnetisierung.

1.8.2.3 T1-Relaxation

Der Prozess dauert nur wenige Mikrosekunden. Die Wasserstoffkerne richten sich unter Wärmeabgabe wieder in Abhängigkeit des äußeren Magneten aus. Diese Wiederausrichtung wird als „T1-Relaxation“ bezeichnet. Die Relaxationszeit hängt dabei vom Gewebetyp ab. Fettgewebe mit schnellem Wärmetransfer erscheint in T1 Bildern hell, Muskelgewebe mit eher langsamem Transfer erscheint dunkel.

TR ist die Repetitionszeit und gibt die Zeit zwischen den beiden Impulsen an. TE ist die Echozeit, das heißt die Zeitspanne bis das ausgesendete Signal ausgelesen wird.

1.8.2.4 T2-Relaxation

T2-gewichtete Aufnahmen sollten eine lange TR haben, sodass die Spins aller Gewebe (auch jene eines Gewebes mit hoher T1-Zeit) genügend Zeit haben, bis zum nächsten HF-Impuls vollständig zurückzuklappen. Der dadurch resultierende Rückgang der Transversalmagnetisierung ist die T2-Relaxation (siehe Abbildung 4). Die Transversalmagnetisierung wird in Wasser lange aufrechterhalten und stellt sich in den erzeugten Bildern hell dar.

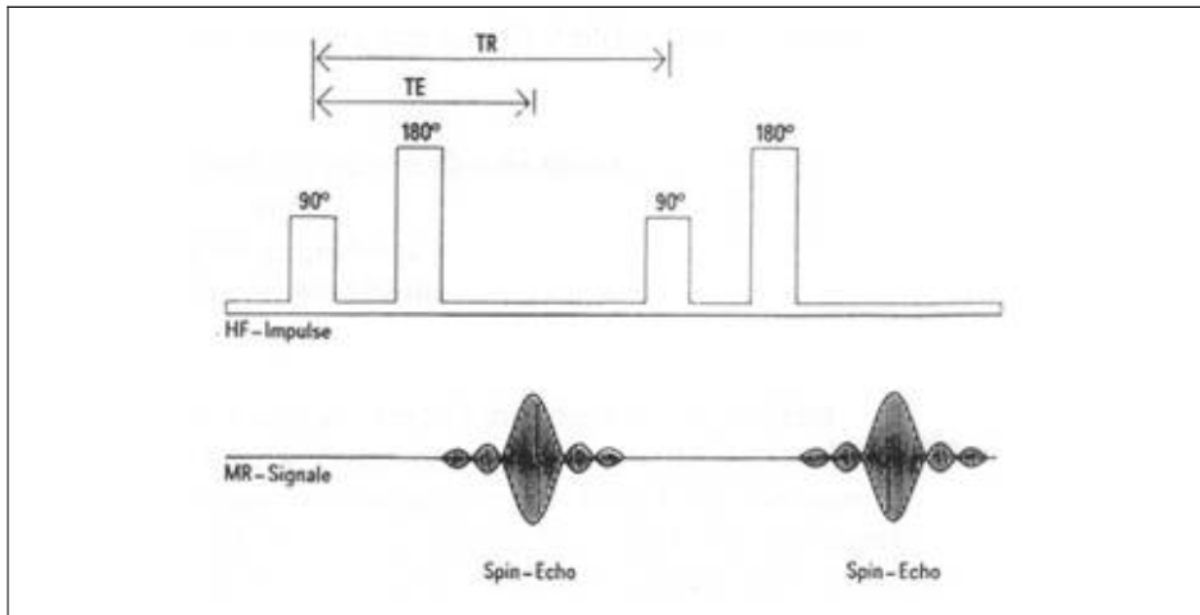


Abbildung 5: T2-Relaxation (www.fmri-easy.de/Kontraste).

1.9 Zielsetzung

Das Ziel der Studie war es zu evaluieren, ob die Perfusions-MRT dem Tc-99m-Diphosphonat SPECT/CT in der Lokalisierung und Quantifizierung der Knochenvitalität überlegen ist. Als Vergleich (Referenzstandard) dienen Knochenproben, die im Rahmen der Operation gewonnen und histologisch untersucht wurden. Die Entnahme dieser Knochenfragmente ist ein gängiges Verfahren zur Modifizierung des Femurschafts vor Reimplantation der sekundären Prothese, weswegen kein zusätzlicher Schaden oder zusätzliche Interventionen am Patienten entstand.

Patienten mit Girdleston-Situation nach Ausbau einer infizierten Hüft-TEP stellen ein klinisches Problemkollektiv dar. Grundlegend geht es um den Erhalt der Funktionalität des Beins, die durch das fehlende Hüftgelenk gefährdet ist. Bevor eine zweite Prothese implantiert werden kann, ist es daher von großem Vorteil, das Ausmaß an vitalem und avitalem Knochen zu kennen. Mithilfe dieser wichtigen Informationen kann individuell das ideale Operationsverfahren mit der optimalen Prothese geplant werden kann.

Aktuell liegt noch kein ideales Goldstandardverfahren zur Diagnostik der Knochenvitalität vor. Sowohl die MRT als auch die SPECT sind gängige bildgebende Verfahren, um Knochenpathologien darzustellen und haben durch die Grundlagen der Kontrastmittelanreicherung auch die potenzielle

Fähigkeit, Durchblutung zu quantifizieren. Ob jedoch das eine oder das andere Verfahren überlegen ist, ist nach unserer klinischen Erfahrung und nach Recherche der aktuellen Literatur nicht bekannt. Die MRT hat den Vorteil, hochaufgelöste Bilder ohne Anwendung von Strahlen zu generieren. Allerdings ist unklar, ob der Gewebekontrast ausreicht, um die auch in physiologisch vitalem Zustand ohnehin geringe Durchblutung des Knochens suffizient abbilden zu können. Deswegen war das Ziel dieser Studie zu testen, ob die Perfusions MRT oder die 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT in der Lokalisierung und Quantifizierung der Knochen vitalität eine höhere diagnostische Genauigkeit aufweist.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation

Diese Studie wurde vor der Durchführung von der lokalen Ethikkommission genehmigt. In diese Studie wurden 14 Patienten (7 männliche Patienten, 7 weibliche Patientinnen; mittleres Alter $65,4 \pm 11,3$ Jahre) eingeschlossen, die im Zeitraum vom Januar 2013 bis zum November 2014 eine Girdlestone-Resektion erhalten hatten. Alle Patienten/Patientinnen, die eine periprothetischen Gelenkinfektion diagnostiziert bekamen, wurden einem zweizeitigen Prothesenwechsel unterzogen. Als klinische Anzeichen für die periprothetische Gelenkinfektion wurde zum Beispiel die lokale Entzündung gewertet, aber auch Schwellungen, Hyperthermie im Gelenkbereich, Hyperämie im Gelenkbereich sowie Gewebeschäden. Die Diagnosestellung gründete sich auf die Kombination der Befunde der Gewebekultur, aus der Aspiration von Gelenk-Flüssigkeit, der Histopathologie und auf serologische Marker (Zimmerli W, N Engl J Med 2004). Nach Diagnosestellung der periprothetischen Gelenkinfektion erfolgte die operative Entfernung jeglicher Prothesenbestandteile aus den Knochenanteilen. Im Anschluss daran folgte eine prothesenfreie Phase. Während dieses Zeitraums (ca. 6 bis 8 Wochen) wurden die Patienten/Patientinnen rein antibiotisch therapiert. Nach erfolgreicher Therapie der Infektion erfolgte die Planung der Revisions-Endoprothetik der betreffenden Hüftgelenke. Im Zeitraum bis maximal 24 h vor dem Einbau der Revisions-Hüfttotalendoprothese wurde die in dieser Dissertation vergleichend zu bewertende SPECT/CT-Bildgebung und die MRT-Bildgebung durchgeführt. Im gesamten Zeitraum dieser Studie, eingeschlossen die Bildgebung und die histopathologische Untersuchung im Vorfeld der Hüftgelenks-Revisions-Endoprothetik (alle innerhalb von 24 Stunden), wiesen alle Patienten/Patientinnen unauffällige Entzündungsparameter auf und zeigten auch keine Klinik, die auf eine Infektion hindeuten würde.

2.2 Histopathologische Untersuchung

Im Rahmen des Wiedereinbaus der Hüfttotalendoprothese entnahm der betreffende Chirurg intraoperativ mehrere Biopsien verschiedener Knochengewebe bei allen Studienteilnehmern. Hierzu wurde eine Ostycut-Knochenbiopsienadel (17G) verwendet. Die Biopsien erfolgten in der Girdlestone-Situation an den verbliebenen Anteilen des Acetabulum superior sowie am Acetabulum inferior und zudem am Trochanter major und am Trochanter minor.

Die so gewonnenen Proben wurden entsprechend nach Name des Patienten/der Patientin und nach Lokalisation der Gewinnung gekennzeichnet. Es folgte dann eine histologische Untersuchung mithilfe der Standard-Hämatoxylin-Eosin-Färbungen. Die Proben wurden allesamt in der lokalen histopathologischen Abteilung bearbeitet und ausgewertet.

2.3 Bildgebungsprotokolle

2.3.1 Aufnahmetechnik kombinierte SPECT/CT-Bildgebung

Die SPECT/CT-Bildgebung erfolgte mit einem speziellen Scannertyp (Truepoint Symbia T6, Siemens Medical Solutions, Malvern, Pennsylvania, USA). Bei diesem Gerät sind CT-Gantry und die beiden Köpfe der Gammakamera zu einem Scanner kombiniert.

In dieser Studie wurden die Patienten/Patientinnen einer 3-Phasen-Szintigrafie mit SPECT/CT der Becken/Hüft-Region unterzogen. Hierzu wurden im Vorfeld 550 – 600 MBq Tc-99m-DPD (^{99m}Tc-3,3-Diphosphono-1,2-Propandicarbonsäure) intravenös appliziert. Die sog. dynamische Szintigrafie erfolgte ab der 1. Sek. nach Abschluss der Injektion bis 120 Sek. p. i. mit Aufnahmen der Becken/Hüft-Region von anterior mit einer Matrix von 128 × 128-Bildpunkten bei einer Bildrate von 2 Sekunden innerhalb der ersten 60 Sekunden. In den darauffolgenden 3 Minuten wurden Bloodpool-Aufnahmen in statischer Aufnahmetechnik aufgezeichnet. 90 bis 120 Min. p. i. erfolgten dann die SPECT-Aufnahmen in der sog. Spätphase/Mineralisationsphase.

Hierbei rotieren die beiden sich gegenüberstehenden Kameraköpfe der Doppelkopf-Gammakamera um jeweils 180° um die Längsachse der Patienten/Patientinnen, sodass insgesamt 360° volumetrische 3D-Bilddaten der Becken/Hüft-Region gewonnen werden können. Die Kameraköpfe bestehen jeweils aus einem Flächenkristall, der in einem Guss gefertigt wird und einem vorgeschalteten, hochauflösenden Niederenergie-Kollimator (LEHR). Der Kollimator dient der Elimination von Streustrahlung und verbessert so die Bildauflösung, allerdings auf Kosten der Energie-Ausbeute, welche aber über eine etwas verlängerte Aufnahmezeit wieder kompensiert wird. Die Bildentstehung funktioniert dergestalt, dass ein im Kristall auftreffendes Photon einen Lichtblitz erzeugt, der dann durch nachgeschaltete SEV verstärkt wird und letztlich zu einem messbaren elektronischen Signal führt. Die SPECT-Aufnahmen wurden ebenfalls mit einer 128 × 128-Bildmatrix aufgenommen bei einer Pixelgröße von 4,8 mm. Insgesamt wurden für das SPECT 120 statische Projektionen

über insgesamt 360° erzeugt und daraus das 3D-Bild errechnet. Die Aufnahmezeit pro Winkelschritt (statische Projektion) wurde auf 15 Sekunden festgelegt. Die gesamte nuklearmedizinische und radiologische Bildgebung erfolgte in der selben Lagerungsposition.

Unmittelbar nach Aufnahme des SPECT erfolgte eine Niedrigdosis-CT der Hüft-/Beckenregion bei Aufnahmeparametern der Röntgenröhre von 130 kV und 30 mAs mit adaptiver Dosismodulation (Herstellereinstellung CARE Dose 4D). Es wurden einerseits CT-Daten mit dem weichen Kernel B08s („smooth reconstruction kernel“, Siemens Healthcare) und einer Schichtdicke von 2,5 mm rekonstruiert und andererseits mit dem mittleren Kernel B41s („medium reconstruction kernel“, Siemens Healthcare) und einer Schichtdicke von 1 mm.

Die nativen 2D-SPECT-Datensätze wurden iterativ zu einem 3D-Datensatz rekonstruiert – mithilfe der Software Flash3D (Siemens Healthcare).

Die Zusammenschau der so erzeugten CT-Daten und SPECT-Daten zu Volumen-Rendering-Bildern wurde mithilfe der Software „syngo trueD“ (Siemens Medical Solutions) nach Rekonstruktion und Aufzeichnung ermöglicht. Hiermit können die nuklearmedizinischen sowie radiologischen Bilder Seite an Seite am Bildschirm betrachtet und bei Bedarf auch überlagert werden – mit dem Ziel der eindeutigen anatomischen Zuordnung pathologischer szintigrafischer Befunde.

2.3.2 Bildgebung mit Magnetresonanztomografie

Alle Patienten wurden mit demselben Magnetresonanztomografen von Siemens untersucht (Avanto, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Dieses MRT erzeugt eine Magnetfeldstärke von 1,5 T. Die Untersuchungen wurden mit einer Standardbeckenspule (Siemens Medical System) durchgeführt. Die komplette MRT-Bildgebung wurde ferner in koronarer Orientierung durchgeführt.

Verwendet wurden hierfür die folgenden Bildgebungsparameter, die auch bei jedem Patienten unverändert angewendet wurden: T1-TSE (Turbo-Spin-Echo): TR (Repetitionszeit) 560 ms, TE (Echozeit) 11 ms, Flip-Winkel 90°, Schichtanzahl 30, Schichtdicke 5 mm, FOV (Bildausschnitt) 400 mm, Matrix 320 x 320, Auflösung 1,25 x 1,25 mm. Flüssigkeitssensitive TIRM (Turbo-Inversion Recovery-Magnitude): TR 5000 ms, TE 61 ms, TI (Inversionszeit) 160 ms, Flip-Winkel 150°, Schichtdicke und Matrix wie bei T1-TSE. T1-VIBE (Volume-Interpolated-Breathhold-Examination) mit Fettsättigung (FS): Schichtdicke 2,5 mm, TR 3,3 ms, TE 1,3 ms, FOV

350 x 350 mm, Matrix 200 x 200, 1,75 x 1,75 mm. Eine modifizierte Look-Locker-Inversion-Recovery-(MOLLI-)Sequenz fand Verwendung bei dem nicht verstärkten T1-Mapping. Hierfür wurden folgende Bildgebungsparameter verwendet: Schichtanzahl 30, Schichtdicke 5 mm, TR 740 ms, TE 1,5 ms, FOV 350 x 350 mm, Matrix 200 x 200, 1,75 x 1,75 mm.

Anschließend erfolgte die ergänzende Bildgebung unter Zuhilfenahme eines intravenösen Kontrastmittels. Diese erfolgte nach der nativen T1-VIBE Bildgebung mit Fettsättigung (FS). Verabreicht wurde Gadobutrol (Gadovist) mit einer Konzentration von 0,1 mmol/kg i. v. als Bolusinjektion.

Die folgenden MRT-Sequenzen wurden ausgewertet: TIRM, T1-FS nach Kontrastmittelgabe und T1-Mapping. Die dergestalt Bildgebung benötigte insgesamt 29 Minuten.

2.4 Bildanalyse

Die Bildanalyse erfolgte mit Osirix (Version 5.8). Um die nuklearmedizinische und radiologische Bildgebung direkt vergleichen zu können, mussten alle SPECT/CT-Bilder in koronarer Orientierung rekonstruiert werden, da die MRT-Aufnahmen allesamt in koronarer Orientierung aufgenommen wurden. Zudem mussten die interessierenden Zielbereiche (regions of interest, ROI) in Übereinstimmung gebracht werden. Hinsichtlich der Anatomie war das Os ilium in allen Sequenzen gut abgrenzbar, sodass dies als anatomische Basis für die Überlagerung der SPECT/CT- und MRT-Bilder festgelegt wurde. Zur Verbesserung der Genauigkeit wurde ein Konsensverfahren gewählt, bei dem alle ROI durch zwei erfahrene Radiologen definiert wurden.

2.5 Kontrast-Rausch-Verhältnis

Bei allen Studienteilnehmern wurde das Os ilium auf der kontralateralen, „gesunden“ Seite als Referenzgewebe definiert und hier eine ROI gelegt. Im Bereich der Girdlestone-Situation wurden ROI am Knochen an folgenden Positionen gelegt: am Acetabulum superior, dem Acetabulum inferior, dem Trochanter major und am Trochanter minor.

Die Messungen zum Signal-/Rausch-Verhältnis (S/R) wurden definiert durch Gleichung 1:

Signalverhältnis = (Signal (Knochen Girdlestone) / Signal (Knochen Kontralaterale Seite)) / Rauschen (Standardabweichung)

Die Messungen zum Hintergrundrauschen erfolgten ventral des zu untersuchenden Gewebes in der Luft.

Die maximalen Ausmaße der avitalen Knochenfragmente wurde durch die Auswertung der rekonstruierten SPECT/CT-Bilder und der MRT-Sequenzen bestimmt.

2.6 Statistische Auswertung

Die Variablen wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben. Die Sensitivität und Spezifität der SPECT/CT im Vergleich mit den unterschiedlichen MRT-Sequenzen wurde durch die Analyse der Receiver-Operating-Characteristic (ROC) und der Fläche unter der ROC-Kurve (engl. „area under the curve“ oder auch AUC) berechnet. Der Zusammenhang zwischen den Signalmessungen mittels SPECT/CT und den MRT-Sequenzen wurde mit linearer Regression bestimmt. Ein p-Wert $< 0,05$ wurde als statistisch signifikant angesehen.

3 Ergebnisse

3.1 Bildgebung bei Patienten bei Z.n. Girdlestone-Resektion

14 Patienten mit einer Girdlestone-Situation wurden erfolgreich mit Dreiphasen-SPECT/CT- und kontrastverstärkter MRT-Bildgebung innerhalb von 24 Stunden vor der Revisionsoperation untersucht (Abb. 5). Bei allen Patienten wurden vier Knochengewebeproben (n = 56) erfolgreich mit einer Ostycut-Knochenbiopsienadel entnommen. Insgesamt 56 Knochenbereiche wurden histopathologisch untersucht und als vital (n = 39) oder avital (n = 17) klassifiziert. Die histopathologische Untersuchung diente für alle Messungen als Goldstandard. Alle Dreiphasen-SPECT/CT-Bilder wurden nach der Verabreichung eines Tc-99m-Diphosphonats (Tc-99m-DPD) aufgenommen. Die Auswertung der in der Frühphase durchgeführten planaren dynamischen Perfusionsszintigrafie ergab keine relevanten Daten bezüglich des Durchblutungsstatus des Knochens, hauptsächlich aufgrund der niedrigen Auflösung der planaren dynamischen Szintigrafie. Die Auswertung der anschließenden statischen Bloodpool-Aufnahmen ergab ebenfalls keine relevanten Informationen für die Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Knochen. Deshalb wurden die Daten aus diesen beiden frühen Phasen nicht in die Auswertung einbezogen. Auch die Analyse der Daten aus Röntgen- oder CT-Aufnahmen alleine lieferte keine relevanten Informationen, um zwischen vitalem und avitalem Knochen zu unterscheiden und wurde deshalb nicht in der Auswertung berücksichtigt.

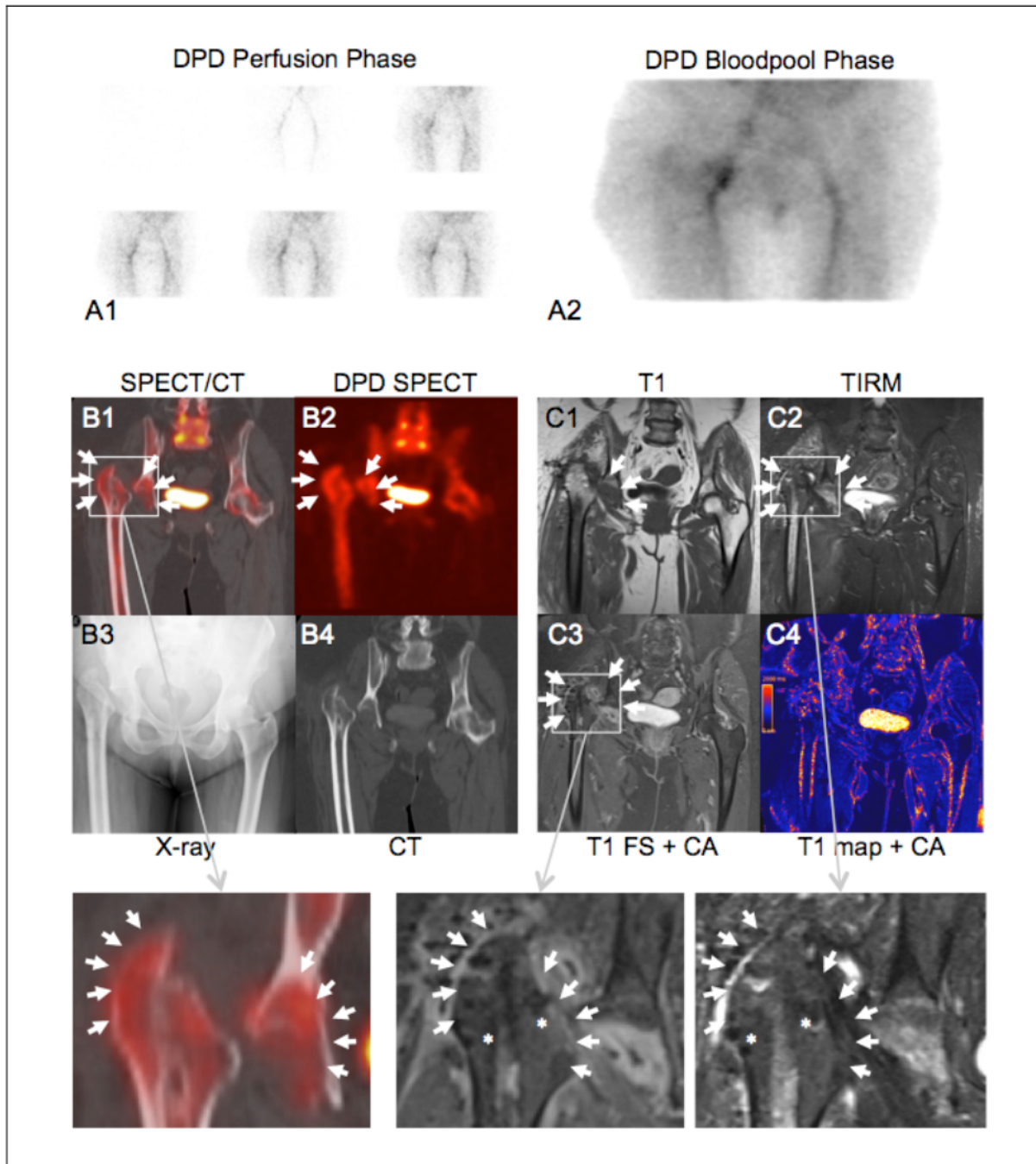


Abbildung 6: Beispiel für vitales Knochengewebe bei einem Patienten nach einer Girdlestone-Resektion vor dem Wiedereinbau einer Hüfttotalendoprothese.¹

DPD Perfusion Phase = DPD-Perfusionsphase

A1 und A2: DPD-Perfusionsphase und Bloodpoolphase bei diesem Patient. Aufgrund der niedrigen räumlichen Auflösung und der kurzen Aufnahmezeit konnten diese beiden Phasen nicht zur Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Knochengewebe verwendet werden.

B1 und B2: Koronare fusionierte DPD-SPECT/CT-Bilder und DPD-SPECT zeigen die starke DPD-Aufnahme im verbliebenen vitalen Acetabulum superior/inferior und Trochanter major/minor (Pfeile und Ausschnittvergrößerung von B1). An diesen Stellen wurden Knochenbiopsien entnommen.

B3 und B4: Entsprechende Röntgen- und koronare CT-Aufnahmen. C1 bis C4: Koronare MRT-Aufnahmen dieses Patienten: C1: T1-gewichtete Bilder zur Darstellung der Anatomie.

C2 und C3: TIRM und T1-FS nach Kontrastmittelgabe zeigen ein verstärktes Signal im Bereich des vitalen Acetabulum superior/inferior und Trochanter major/minor (Pfeile und Ausschnittvergrößerungen von C2 und C3).

C4: T1-Mapping zeigt ein nur geringfügig verstärktes Signal in diesem Bereich. Das *-Symbol markiert Bildgebungsartefakte, die von nach dem Komponentenausbau verbliebenen Metallpartikeln in der Nähe des Knochens stammen.

3.2 Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Knochengewebe

Um die Sensitivität und die Spezifität zur Differenzierung zwischen vitalen und avitalen Knochensegmenten zu bestimmen, wurde die histopathologische Untersuchung als Goldstandard verwendet (Abb. 6 und 7).

SPECT-Aufnahmen aus der Spätphase/Mineralisationsphase 1,5 bis 2 Stunden nach der Injektion zeigten die höchste Sensitivität und Spezifität mit einem Cut-off-Wert (Schwellenwert) von 1,35 (Sensitivität: 90 %, Spezifität 94 %; 95%-Konfidenzintervall 0,76 bis 0,97). Bei den MRT-Untersuchungen zeigte TIRM die höchste Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-off-Wert von

DPD Bloodpool Phase = DPD-Bloodpoolphase

DPD SPECT = DPD-SPECT

X-ray = Röntgen

T1 FS + CA = T1-FS + KM

T1 map + CA = T1-Mapping + KM

1,51 (Sensitivität 0,87 bis 0,88; 95-%-Konfidenzintervall 0,73 bis 0,96). Die höchste Sensitivität und Spezifität wurde mit T1-FS nach Kontrastmittelgabe mit einem Cut-off-Wert von 0,99 (Sensitivität 90 %, Spezifität 88 %; 95-%-Konfidenzintervall 0,76 bis 0,97) erreicht.

Beim T1-Mapping wurde die höchste Sensitivität und Spezifität bei einem Cut-off-Wert von 1,04 (Sensitivität 82 %, Spezifität 82 %; 95-%-Konfidenzintervall 0,66 bis 0,93) erzielt.

In 3 Fällen konnten die MRT-Signale aufgrund von Bildgebungsartefakten durch nach der Girdlestone-Resektion verbliebene Metallpartikel nicht zuverlässig beurteilt werden.

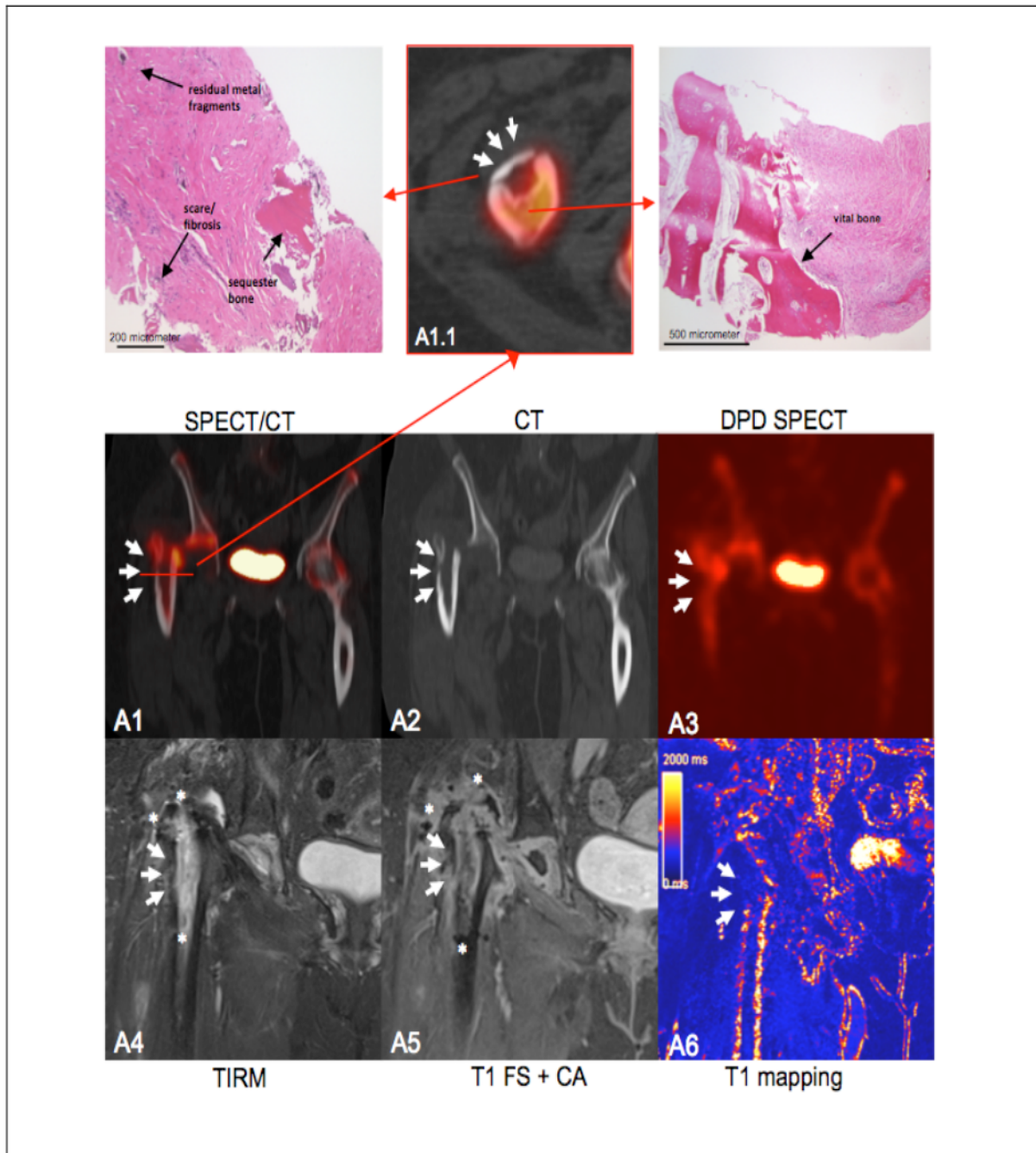


Abbildung 7: Patient nach einer Girdlestone-Resektion vor dem Wiedereinbau einer Hüfttotalendoprothese mit vitalem und avitalem Knochengewebe.²

residual metal fragments = verbliebene Metallpartikel

A1 bis A3: Koronare 3-Phasen Knochenszintigrafie mit -SPECT/CT-, CT- und SPECT-Bilder eines Patienten mit verringerter DPD-Aufnahme im lateralen Teil des verbliebenen proximalen Femurs (Pfeile). Die rote Linie markiert die Ebene des entsprechenden transversalen vergrößerten Bildes. Auf der Transversalaufnahme (A1.1) ist der vitale mediale Knochenbereich eindeutig von dem avitalen lateralen Knochenbereich zu unterscheiden (Pfeile). Links und rechts der Abb. A1.1 sind die entsprechenden Bilder der Knochenbiopsie dargestellt. Links ist avitales Knochengewebe in der HE-Färbung mit fibrotischem Gewebe und einem Knochen-Sequester zu sehen. Außerdem sind verbliebene Metallpartikel sichtbar. Rechts ist vitales Knochengewebe dargestellt.

A4 bis A6: Die entsprechenden TIRM-, T1-FS- (nach Kontrastmittelgabe) und T1-Mapping-Bilder sind dargestellt. Vergleichbar mit den SPECT/CT-Bildern ist im avitalen Knochenbereich ein abgeschwächtes Signal zu sehen. Das *-Symbol markiert Bildgebungsartefakte, die von nach dem Komponentenausbau verbliebenen Metallpartikeln in der Nähe des Knochens stammen.

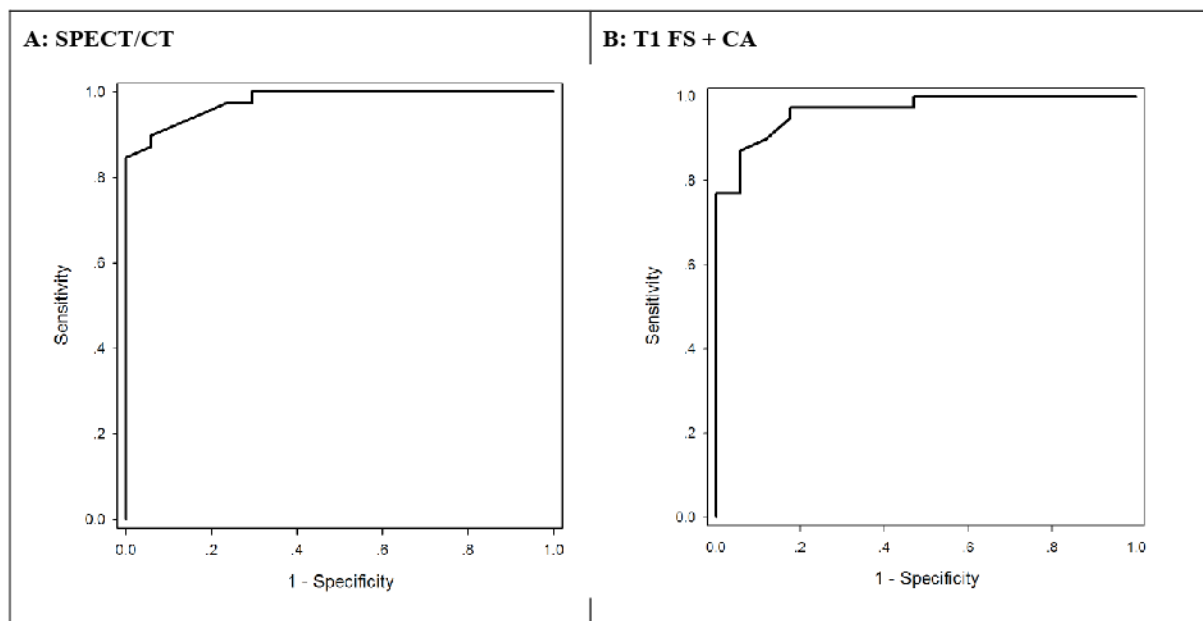


Abbildung 8: ROC-Kurven der SPECT/CT- und T1-FS-Bildgebung zur Differenzierung von vitalen und avitalen Knochenbereichen.³

A und B: 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT zeigte die höchste Sensitivität und Spezifität (90 % und 94 %; 95-%-Konfidenzintervall 0,76 bis 0,97) mit einem Cut-off-Wert von 1,35 zur Differenzierung von vitalem und avitalem Knochengewebe. Die histopathologische Untersuchung diente als Goldstandard. Beim MRT wird die höchste Sensitivität und Spezifität mit einer T1-FS-Sequenz (mit Kontrastmittel) erzielt. Mit dieser Sequenz wurde eine Sensitivität von 90 % und eine Spezifität von 88 % mit einem 95-%-Konfidenzintervall von 0,76 bis 0,97 erreicht.

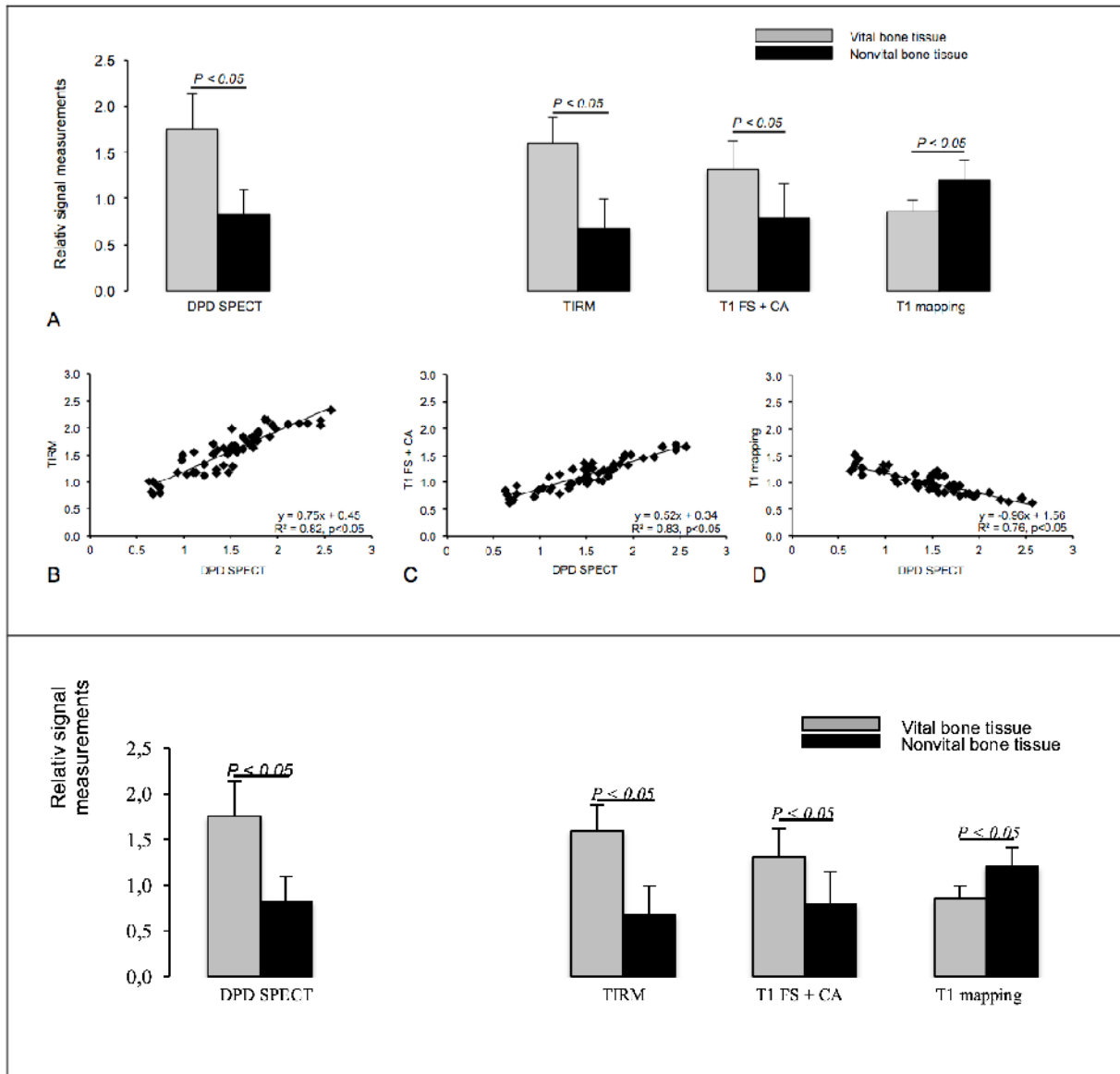
3.3 Korrelation der 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und MRT-Messungen

Die Korrelation der Signalverhältnismessungen bei den szintigrafischen Aufnahmen und der entsprechenden Signalverhältnismessungen bei den MRT-Bildern wurde untersucht (Abb. 8).

Die engste Korrelation zwischen 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und MRT wurde für T1-FS-MRT-Sequenzen nach Kontrastmittelgabe verglichen mit SPECT-Messungen festgestellt (R^2

Sensitivity = Sensitivität
Specificity = Spezifität

= 0,83, $p < 0,05$, $y = 0,52x + 0,34$). TIRM-Messungen zeigten ebenfalls eine enge Korrelation ($R^2 = 0,82$, $p < 0,05$, $y = 0,75x + 0,45$) mit 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT -Messungen. T1-Mapping zeigte eine mittlere bis hohe Korrelation ($R^2 = 0,76$, $p < 0,05$, $y = -0,96x + 1,56$) mit den SPECT-Messungen. Die Korrelation ist negativ, da ein verstärktes Signal des Kontrastmittels zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit führt.



vital bone tissue = vitales Knochengewebe
 nonvital bone tissue = avitales Knochengewebe

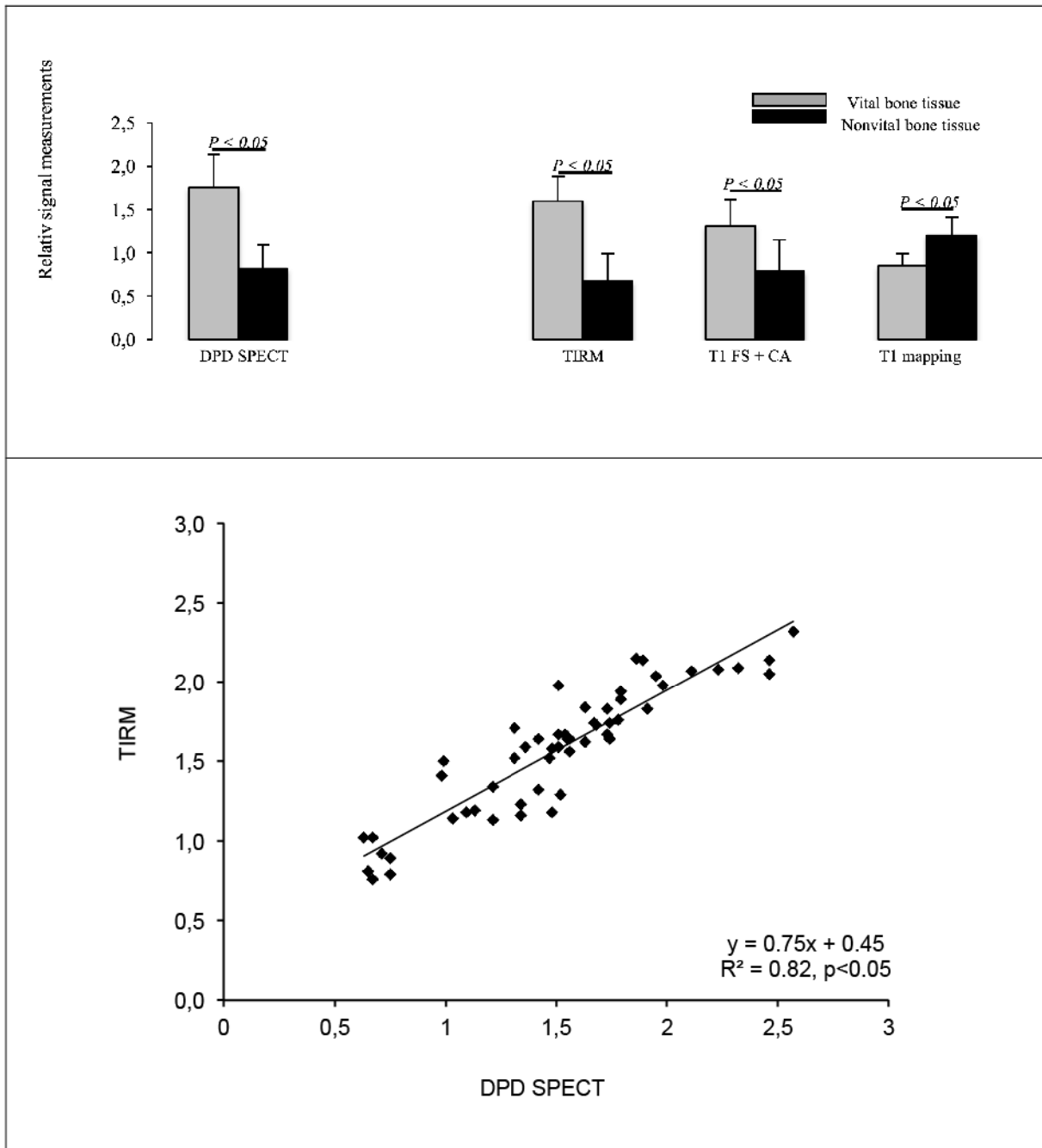


Abbildung 9: Analyse der linearen Regression der relativen Signalmessung von DPD-SPECT gegenüber TIRM, T1-FS (nach Kontrastmittelgabe) und T1-Mapping.⁴

Relative signal measurements = relative Signalmessung

A: Ein signifikanter Unterschied ($p < 0,05$) besteht zwischen vitalem und avitalem Knochengewebe bei DPD-SPECT, TIRM und T1-FS (mit Kontrastmittel). Beim T1-Mapping kann ein stärkeres Signal gemessen werden, da eine höhere Kontrastmittelgabe die T1-Relaxationszeit verkürzt.

B und C: Zwischen DPD-SPECT und TIRM bzw. T1-FS (nach Kontrastmittelgabe) besteht eine hohe und signifikante positive Korrelation.

D: Eine mittlere negative Korrelation besteht zwischen DPD-SPECT und T1-Mapping. Die Korrelation ist negativ, da ein verstärktes Signal des Kontrastmittels zu einer Verkürzung der T1-Relaxationszeit führt.

3.4 Bestimmung der Größe der avitalen Knochensegmente

Die Größemessung ergab eine enge Korrelation der maximalen Größe der avitalen Knochenbereiche zwischen den beiden Bildgebungsverfahren 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT versus TIRM: $R^2 = 0,93$, versus T1-FS: $R^2 = 0,91$, versus T1-Mapping: $R^2 = 0,86$). Wurde die Größenbestimmung nur anhand von SPECT/CT-Bildern durchgeführt, wurde eine leichte Größenüberschätzung der avitalen Bereiche beobachtet (Abb. 9). Diese Größenüberschätzung resultiert wahrscheinlich aus der begrenzten räumlichen Auflösung der SPECT/CT-Messungen.

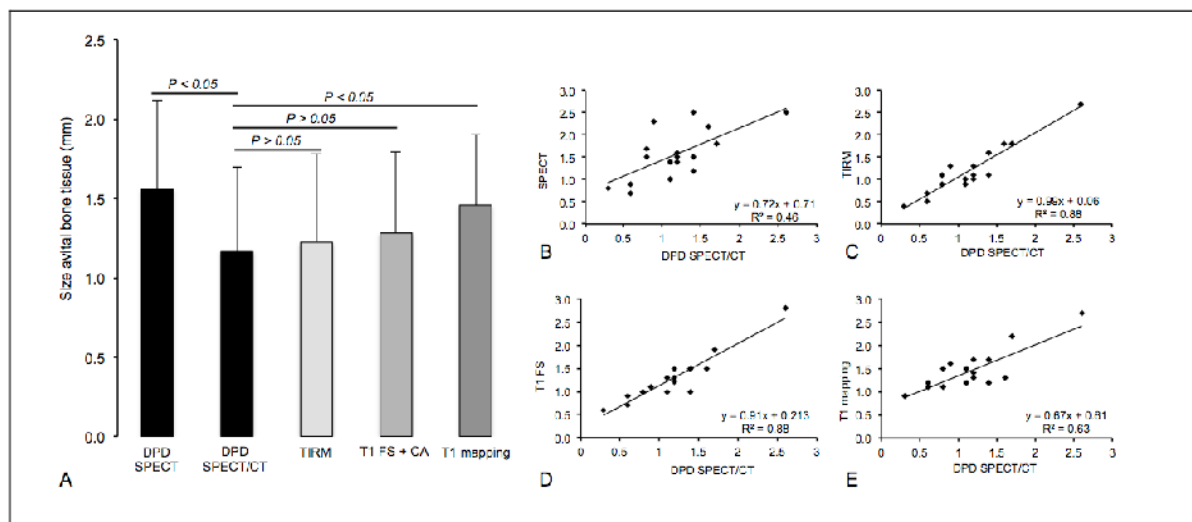


Abbildung 10: Signal- und Größenmessung mit DPD-SPECT, TIRM, T1-FS (mit Kontrastmittel) und T1-Mapping.⁵

A: Größenmessung mit SPECT/CT, SPECT alleine und MRT. Zwischen SPECT/CT und TIRM bzw. T1-FS bestehen keine signifikanten Unterschiede. In den Messungen mit SPECT alleine wurde jedoch die Größe des avitalen Knochengewebes deutlich überschätzt. Dies ist auf die wesentlich niedrigere Auflösung von SPECT im Vergleich zu CT und MRT zurückzuführen. Die kombinierte Anwendung von SPECT/CT ermöglicht, die hohe Auflösung und die anatomische Information der CT mit der molekularen Information der SPECT zu verbinden.

B: Zwischen SPECT alleine und SPECT/CT bestand nur eine mittlere Korrelation.

C und D: Eine enge Korrelation bestand zwischen TIRM- bzw. T1-FS-MRT und SPECT/CT.

E: Zwischen T1-Mapping und SPECT/CT bestand nur eine mittlere Korrelation. Die Daten sind als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Size avital bone tissue (cm) = Größe des avitalen Knochengewebes (cm)

4 Diskussion

4.1 Relevanz der Beurteilung der Knochenvitalität bei Patienten bei Z.n. Girdlestone-Resektion

Die Implantation einer Hüfttotalendoprothetik ist eine verbreitete Behandlung bei Patienten mit schwerer Arthrose, entzündlicher Arthrose, Knochennekrose und angeborener Hüftdysplasie. Hüfttotalendoprothesen haben eine hohe langfristige Erfolgsrate, in manchen Fällen kommt es jedoch zu Komplikationen. Zu den schwersten Komplikationen gehören periprothetische Gelenkinfektionen. Zurzeit wird das Auftreten von periprothetischen Gelenkinfektionen mit 0,3 % bis 2,2 % angegeben (Zmistowski B, Expert Rev Anti Infect Ther 2012). Ein zweizeitiger Prothesenwechsel hat sich zum derzeitigen Goldstandard entwickelt (Matthews PC, BMJ 2009).

Bei einer Girdlestone-Operation werden die infizierten Bestandteile der Prothese zunächst ersatzlos ohne einbringen eines künstlichen Gelenkes. In dieser Zeit werden die Patienten entsprechend des Keimspektrums mit bestimmten Antibiotika zur Therapie der lokalen Infektion behandelt. Erst nach erfolgreicher Behandlung der Infektion wird wieder eine Hüfttotalendoprothese implantiert.

Die Vitalität der verbliebenen Knochenanteile des Acetabulums und des Trochanter ist von verschiedenen Faktoren abhängig unter anderem dem Schweregrad und dem Ausmaß der lokalen Infektion, dem chirurgischen Vorgehen bei der Entfernung der infizierten Prothesenbestandteile und dem Ansprechen auf die antibiotische Behandlung. Ob die verbliebenen Knochenanteile vital bleiben oder avital werden, hängt insbesondere davon ab, ob die lokale Blutversorgung weiterhin ausreichend ist. Dies spielt auch dafür eine Rolle, ob eine klinisch relevante Konzentration des angewendeten Antibiotikums in der entzündeten Region erreicht werden kann. Die klinische Erfahrung der letzten Jahre hat gezeigt, dass avitaler Knochen zu einem veränderten chirurgischen Behandlungsregime führt. Falls ein erheblicher Anteil von avitalem Knochen vorliegt, müssen diese Knochenanteile chirurgisch entfernt und ein anderer Hüfttotalendoprothesentyp verwendet werden. In der klinischen Praxis wird diese Beurteilung durch den Chirurgen während des Wiedereinbaus einer Hüfttotalendoprothese vorgenommen.

Aufgrund dieser Faktoren wäre es klinisch relevant und wichtig, vor dem Wiedereinbau einer Hüfttotalendoprothese zu bestimmen, ob der verbleibende Femur- und Hüftknochen nach der Girdlestone-Resektion vital oder avital ist.

4.2 Bildgebungsverfahren zur Beurteilung der Knochenvitalität

Im Allgemeinen ist die Knochenvitalität mit einer ausreichenden Blut- bzw. Sauerstoffversorgung und dem Gleichgewicht zwischen den verschiedenen lokalen osteoblastischen und osteoklastischen Faktoren assoziiert. Ereignisse wie avaskuläre Nekrose, Knochennekrose und die Ablösung von Knochenfragmenten/freien Gelenkkörpern bei Osteochondrosis dissecans können zu avitalen Knochenarealen führen.

Nuklearmedizinische Verfahren zur Beurteilung der Knochenvitalität basieren auf der Verabreichung von ^{99m}Tc -Diphosphonaten kombiniert mit planarer und dreidimensionaler Bildgebung wie SPECT oder SPECT/CT. Die Knochenszintigrafie zählt zu den ersten etablierten Verfahren zur Beurteilung der Knochenvitalität. In mehreren Studien wurde gezeigt, dass die Knochenszintigrafie eine avaskuläre Nekrose und Knochennekrose nachweisen kann (Sarıkaya I, *Semin Nucl Med* 2001). Der zugrunde liegende Mechanismus für die Knochenszintigrafie ist die hohe Affinität zwischen Tc-^{99m} -markierten Phosphonaten und Hydroxylapatit-Kristallen. Dieser Komplex wird dann in die Knochen eingebaut. Dieser Vorgang hängt allerdings von einer ausreichenden regionalen Gefäßversorgung des Knochens und einer ausreichenden Osteoblastenaktivität ab (Lisbona R, *AJR Am J Roentgenol* 1980).

Ein weiteres Verfahren ist die Verwendung von F-18-Fluorid in Kombination mit PET/CT (Even-Sapir E, *Semin Nucl Med* 2007; Forrest N, *J Bone Joint Surg Am* 2006; Piert M, *Eur J Nucl Med* 1999). Der Aufnahmemechanismus für F-18-Fluorid, auf dem die Bildgebung basiert, ist ähnlich dem für die ^{99m}Tc -Diphosphonate beschriebenen. Die Überlegenheit der PET/CT gegenüber der Knochenszintigrafie konnte bereits anhand von vergleichenden Studien zur Darstellung maligner Knochenläsionen mittels radiologischer und nuklearmedizinischer Bildgebungsverfahren nachgewiesen werden (Lange et al., *Eur J Radiol* 2016; Minamimoto et al., *J Nucl Med*. 2015). Obwohl es sich bei der Knochenszintigrafie generell um eine Untersuchung mit einem hohen Kontrastverhältnis handelt, kommt die generell bessere Ortsauflösung des PET gegenüber dem SPECT auch hier zum tragen (Lee et al., *Korean J Radiol* 2016), obgleich die PET/CT historisch gesehen primär für die Bildgebung weichteiliger Tumorprozesse genutzt wird. Die F-18 PET/CT hat sich als zuverlässige Methode zur Darstellung vitaler Knochenneubildung erwiesen (Lundblad et al., *Clin Orthop Relat Res* 2017; Sanchez-Crespo et al., *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2017) und eignet sich ebenso zum Nachweis avitalen Knochens (Seifert et al., *Nuklearmedizin* 2016). Auch die Vitalisierung eines

Knochen-Allografts nach Revision einer gelockerten Hüft-TEP ist mittels der F-18 PET/CT zuverlässig möglich (Bernstein et al., Nuklearmedizin 2014).

Möglicherweise lassen sich durch Einsatz der PET/CT auch zuverlässige Scores bzw. Cut-off Werte zur Unterstützung der visuellen Diagnose entwickeln. Berechnungsmethoden liegen vor und wurden bereits auch verglichen (Puri et al., Nucl Med Commun 2012; Mehlenburg et al., Int Orthop 2013; Kobayashi et al., Nucl Med Commun 2016). Auch die Ergänzung der überwiegend einzeitigen PET/CT-Bildgebung um mehrphasige Untersuchungsprotokolle erscheint vielversprechend. So konnte z. B. die Überlegenheit einer Zwei-Phasen F-18 PET/CT gegenüber einer Drei-Phasen-Knochenszintigrafie zur Evaluierung infizierter Hüft-TEP gezeigt werden (Kumar et al., J Orthop Sci 2016).

Obwohl PET/CT mit F-18-Fluorid mit einer höheren Bildauflösung und einer höheren Sensitivität verglichen mit Knochenszintigrafie durchgeführt werden kann, ist ihre Anwendung aufgrund der hohen Kosten und der geringeren Verfügbarkeit von PET/CT-Geräten nicht verbreitet. Ein kostengünstigeres Verfahren, was auch die Differenzierung aseptischer von septischen Lockerungen ermöglichen würde, ist die Kombination der Leukozytenszintigrafie mit der Knochenmarkszintigrafie (Fuster et al., Rev Esp Med Nucl 2008). Weitere Studien zur Praktikabilität und Inter-Observer-Varianz erscheinen hierbei jedoch sinnvoll.

Aufgrund der technischen Entwicklung der letzten Jahre werden SPECT-Geräte zunehmend durch kombinierte SPECT/CT-Scanner ersetzt. Bei der SPECT/CT werden die molekularen SPECT-Bilder mit den anatomischen CT-Aufnahmen fusioniert. Die CT wird üblicherweise in einem Niedrigdosis-Modus ohne Kontrastmittelgabe durchgeführt. In Knochenvitalitätsstudien wurde gezeigt, dass die Verwendung von SPECT/CT-Scannern erheblichen zusätzlichen Nutzen bei der Untersuchung der genauen anatomischen Position beispielsweise von Bereichen mit verringerter Tracer-Aufnahme bringt (Jentzsch et al., BMC Med Imaging 2015; Tamam et al., Nucl Med Commun 2015).

In Zusammenhang mit der Knochenvitalität wird MRT hauptsächlich dazu verwendet, den Zeitverlauf der Knochenveränderungen zu beurteilen. Die Knochenbildgebung mit MRT basiert auf der Auswertung des Signals von Fettgewebe/Knochenmark auf T1-gewichteten Aufnahmen, dem Signal von Knochenödemen auf T2-gewichteten Bildern (TIRM) und der Vaskularisierung bei kontrastverstärkten MRT-Sequenzen (z. B. T1 mit Fettsättigung (FS)). Der Vergleich der relativen Signalver-

änderungen in den verschiedenen Sequenzen ermöglicht die Beurteilung des Verlaufs der Knochen vitalität. Krankheiten, zu deren Beurteilung MRT häufig eingesetzt wird, sind unter anderem Femurkopfnekrose, postoperative Knochennekrose, Osteochondrosis dissecans, Osteomyelitis und Knocheninfarkt.

Avitale Knochenbereiche entwickeln sich als Folge einer Verringerung der lokalen Blutversorgung. Diese führt zum Tod von Knochenzellen und deshalb zu einer reduzierten Knochen vitalität und schließlich zum Verlust der Knochenstabilität. Lokale Entzündungsprozesse wie bei Osteomyelitis können ebenfalls zur Entstehung avitaler Knochenbereiche führen. Eine hohe Sensitivität bei der Detektion avitaler Bereiche wurde sowohl für SPECT als auch für MRT berichtet (Motomura G, Nucl Med Commun 2014; Tan CF, Transplant Proc 2001). Ein typisches Beispiel ist die Entwicklung einer Femurkopfnekrose. Diese wird mit MRT und Knochenszintigrafie durch verschiedene Stadien anhand der ARCO-Klassifikation (Association Research Circulation Osseous) charakterisiert (Bassounas AE, Eur J Radiol 2007). Diese verschiedenen Stadien sind im Allgemeinen durch einen unterschiedlichen Grad der Signalverstärkung bei TIRM- und der MRT-Kontrastverstärkung sowie eine unterschiedliche Zunahme der Traceraufnahme bei der Knochenszintigrafie, insbesondere im umgebenden Knochen, definiert. Aufgrund der Nekrose ist der abgestorbene Knochen meist fragmentiert und eine sekundäre Arthrose entwickelt sich.

Aufgrund der in dieser Studie beobachteten Veränderungen bei Patienten nach einer Girdlestone-Resektion kann dieser vitale und avitale Knochen mit den Beobachtungen in den Spätstadien von Osteochondrosis dissecans mit einem abgelösten Fragment bzw. freien Gelenkkörper verglichen werden (Marik W, Eur J Radiol 2012; Bohndorf K., Eur Radiol 1998). Das abgelöste Fragment wird in den meisten Fällen nicht ausreichend mit Blut versorgt und verliert deshalb vor allem in den späteren Phasen bei TIRM, kontrastverstärkten Sequenzen und Knochenszintigrafie an Signal.

4.3 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und kontrastverstärktes MRT zur Beurteilung der Knochen vitalität bei Patienten bei Z.n. Girdlestone-Resektion

Dies ist die erste Studie zum direkten Vergleich des Nutzens einer 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und kontrastverstärkter MRT zur Beurteilung der Knochen vitalität bei Patienten nach einer Girdlestone-Resektion. Die histopathologische Untersuchung diente als Goldstandard. Beide

Verfahren zeigten eine hohe Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von vitalen und avitalen Knochenbereichen. Die höchste Sensitivität und Spezifität wurde mit der 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT erreicht. Die frühen Phasen nach der Verabreichung von ^{99m}Tc -Diphosphonat (^{99m}Tc -DPD) wurden ebenfalls ausgewertet. Die Analyse der planaren dynamischen Perfusionsphase und der Bloodpoolphase ergab keine Unterschiede zwischen vitalen und avitalen Knochenbereichen. Dies kann durch die wesentlich niedrigere räumliche Auflösung und Sensitivität dieser Aufnahmen im Vergleich zu den Aufnahmen in der Mineralisationsphase erklärt werden. Aufgrund der beschränkten Zeit und Signalintensität kann SPECT in diesen Frühphasen nicht angewendet werden.

Die SPECT-Bildgebung in der Spätphase/Mineralisationsphase zeigte die höchste Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung von vitalem und avitalem Knochengewebe. MRT, einschließlich TIRM- und T1-FS-Bildgebung nach Kontrastmittelgabe, wies etwas geringere Sensitivität und Spezifität auf. Dies kann durch Bildgebungsartefakte beim MRT aufgrund von winzigen Metallpartikeln, die nach der Girdlestone-Resektion nahe des Knochens verblieben sind, erklärt werden. Obwohl MRT die Bildgebung mit einer wesentlich höheren räumlichen Auflösung als die 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT ermöglicht, wurden auch durch SPECT/CT keine avitalen Knochenanteile übersehen. Signalmessungen der 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und MRT zeigten eine enge Korrelation insbesondere mit der TIRM- und T1-FS-Sequenz. Mit T1-Mapping wurde nur eine mittlere Korrelation ermittelt, was durch die niedrigere räumliche Auflösung und das mit diesem Verfahren erzielte schwächere Signal erklärt werden könnte.

4.4 Einschränkungen der Studie

Die Befunde wurden nicht mit den Symptomen der Patienten verglichen. Die Bildgebungsergebnisse wurden nicht mit dem kurz- oder langfristigen funktionellen Ergebnis der Patienten in Beziehung gesetzt. Weitere Studien sind notwendig, um das Potenzial von der 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und MRT in größeren Patientenkollektiven zu beurteilen und festzustellen, wie eine präoperative Beurteilung das Patientenmanagement und das Behandlungsergebnis verändern könnte. Auf Patienten mit Kontraindikationen bezüglich MRT-Bildgebung sind die Schlussfolgerungen aus den MRT-Daten dieser Studie nicht anwendbar.

4.5 Schlussfolgerung

Dies ist die erste Studie zum direkten Vergleich des Nutzens von der 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und kontrastverstärkter MRT zur Beurteilung der Knochenvitalität bei Patienten nach einer Girdlestone-Resektion. Die histopathologische Untersuchung diene als Goldstandard. Sowohl 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT als auch MRT ermöglichen eine Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Knochengewebe bei Patienten nach einer Girdlestone-Resektion. Die 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT ist das robustere Verfahren, insbesondere in Fällen mit Bildgebungsartefakten im MRT aufgrund von verbliebenen Metallpartikeln.

5 Zusammenfassung

Das Ziel dieser Dissertation war es einen Vergleich der diagnostischen Aussagekraft von der 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und MRT zur Beurteilung der Knochenvitalität bei Patienten bei Z.n. Girdlestone-Resektion zu ziehen.

Es wurden 14 Patienten mit Zustand nach einer Girdlestone-Resektion mit der 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und kontrastverstärkter MRT-Bildgebung innerhalb von 24 Stunden vor dem Wiedereinbau einer Hüfttotalendoprothese untersucht. Bei jedem Patienten wurden vier Knochenbiopsien ($n = 56$) intraoperativ aus dem Acetabulum superior/inferior und dem Trochanter major/minor entnommen. Die histopathologische Beurteilung der Knochenproben diente als Goldstandard. 3-Phasen (Tc-99m-DPD) Knochenszintigrafie mit SPECT/CT und MRT mit TIRM, kontrastverstärkter T1-FS und T1-Mapping wurden durchgeführt und ausgewertet.

Insgesamt wurden histopathologisch 56 Knochensegmente untersucht und als vital ($n = 39$) oder avital ($n = 17$) klassifiziert. Die 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT zeigte in der Mineralisationsphase/Spätphase die höchste Sensitivität und Spezifität zur Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Knochen mit einem Schwellenwert (Cut-off-Wert) von 1,35 (90 % und 94 %; 95%-KI 0,76 bis 0,97). Mit TIRM, kontrastverstärkter T1-FS und T1-Mapping wurde eine etwas geringere Sensitivität und Spezifität erreicht. Die 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT-Messungen korrelierten eng mit T1-FS-Messungen ($R^2 = 0,83$, $p < 0,05$, $y = 0,52x + 0,34$) und TIRM-Messungen ($R^2 = 0,82$, $p < 0,05$, $y = 0,75x + 0,45$). Die Größenmessung der avitalen Knochenfragmente ergab eine enge Korrelation zwischen SPECT/CT und MRT.

Sowohl 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT als auch MRT ermöglichen eine zuverlässige Differenzierung zwischen vitalem und avitalem Knochengewebe bei Patienten bei Z.n. Girdlestone-Resektion. Die 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT ist das robustere Verfahren der Beiden, insbesondere in Fällen mit Bildgebungsartefakten aufgrund von verbliebenen Metallpartikeln.

Literatur

- Ahmadzadefar H, Muckle M, Essler M, Biersack HJ, von Mallek D, SPECT/CT: Technik und klinische Anwendung. *Dtsch Med Wochenschr* 2015;140(6), 434-438.
- Ammon P, Stockley I. Allograft bone in two-stage revision of the hip for infection. Is it safe? *J Bone Joint Surg Br.* 2004 Sep;86(7):962-5.
- Abendschein W. Salvage of infected total hip replacement: use of antibiotic/PMMA spacer. *Orthopedics.* 1992 Feb;15(2):228-9.
- Dr. Benedetta Allegranazi, Bischoff P, de Jonge S, Kubilay NZ, Zayed B, Gomes SM, Abbas M, Gans S, van Rijen M, Boermeester MA, Egger M, Kluytmans J, Pittet D, Solomkin JS; New WHO recommendations on preoperative measures for surgical site infection prevention: an evidence-based global perspective, WHO Guidelines Development Group.
- Antti-Poika I, Santavirta S, Kontinen YT, Honkanen V. Outcome of the infected hip arthroplasty. A retrospective study of 36 patients. *Acta Orthop Scand.* 1989 Dec;60(6):670-5.
- Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, McLardy-Smith P, Berendt AR. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *J Clin Microbiol.* 1998 Oct;36(10):2932-9.
- Auerbach F, Kolbow B, Walz M. [Infection of the hip joint following psoas abscess. Case report and literature review]. *Unfallchirurg.* 2005 Aug;108(8):672-8.
- Bassounas AE, Karantanas AH, Fotiadis DI, Malizos KN. Femoral head osteonecrosis: volumetric MRI assessment and outcome. *Eur J Radiol* 2007; 63:10-15.
- Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, Osmon DR. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clin Infect Dis.* 1998 Nov;27(5):1247-54.
- Bernstein P, Beuthien-Baumann B, Kotzerke J, Hofheinz F, Zessin J, Stiehler M, Günther KP. Periacetabular bone metabolism following hip revision surgery. PET-based evaluation of allograft osteointegration. *Nuklearmedizin.* 2014 Aug 6;53(4):147-54.

- Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME, Morrey BF. Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A:171-177.
- Berry DJ, Berger RA, Callaghan JJ, Dorr LD, Duwelius PJ, Hartzband MA, Lieberman JR, Mears DC. Minimally invasive total hip arthroplasty. Development, early results, and a critical analysis. Presented at the Annual Meeting of the American Orthopaedic Association, Charleston, South Carolina, USA, June 14, 2003. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Nov;85-A(11):2235-46.
- Bourne RB, Hunter GA, Rorabeck CH, Macnab JJ. A six-year follow-up of infected total hip replacements managed by Girdlestone's arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1984 May;66(3):340-3.
- Brien WW, Salvati EA, Klein R, Brause B, Stern S. Antibiotic impregnated bone cement in total hip arthroplasty. An in vivo comparison of the elution properties of tobramycin and vancomycin. *Clin Orthop Relat Res*. 1993 Nov;(296):242-8.
- Buchholz HW, von Foerster G, Heinert K. Management of infected prostheses. *Orthopedics*. 1984 Oct 1;7(10):1620-5.
- Buchholz HW, Elson RA, Heinert K. Antibiotic-loaded acrylic cement: current concepts. *Clin Orthop Relat Res*. 1984 Nov;(190):96-108
- Buttaro MA, Pusso R, Piccaluga F. Vancomycin-supplemented impacted bone allografts in infected hip arthroplasty. Two-stage revision results. *J Bone Joint Surg Br*. 2005 Mar;87(3):314-9.
- Bohndorf K. Osteochondritis (osteochondrosis) dissecans: a review and new MRI classification. *Eur Radiol* 1998; 8:103-112.
- Bozic KJ, Ries MD. The impact of infection after total hip arthroplasty on hospital and surgeon resource utilization. *J Bone Joint Surg Am*. 2005 Aug;87(8):1746-51.
- Burge AJ. Total hip arthroplasty: MR imaging of complications unrelated to metal wear. *Semin Musculoskelet Radiol* 2015; 19:31-39.
- Caetano-Lopes J, Canhão H, Fonseca JE. Osteoblasts and bone formation. *Acta Reumatol Port*. 2007 Apr-Jun;32(2):103-10.

- Campbell A, Fitzgerald B, Fisher WD, Hamblen DL (1978) Girdlestone pseudarthrosis for failed total hip replacement. *J Bone Joint Surg [Br]* 60:441
- Caton J, Prudhon JL. Over 25 years survival after Charnley's total hip arthroplasty. *Int Orthop* 2011; 35:185-188.
- Chang LY, Yang JY. The role of bone scans in electric burns. *Burns* 1991; 17:250-253.
- CHARNLEY J. Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur. *J Bone Joint Surg Br.* 1960 Feb;42-B:28-30.
- Cherney DL, Amstutz HC. Total hip replacement in the previously septic hip. *J Bone Joint Surg Am.* 1983 Dec;65(9):1256-65.
- Cierny G 3rd, DiPasquale D. Periprosthetic total joint infections: staging, treatment, and outcomes. *Clin Orthop Relat Res.* 2002 Oct;(403):23-8.
- Colyer RA, Capello WN. Surgical treatment of the infected hip implant. Two-stage reimplantation with a one-month interval. *Clin Orthop Relat Res.* 1994 Jan;(298):75-9.
- Cramer J, Ekkernkamp A, Ostermann PA. [The infected endoprosthesis with the example of the hip joint endoprosthesis. An increasing danger to patient and society]. *Z Arztl Fortbild Qualitatssich.* 2001 Apr;95(3):195-201.
- Detsch R, Boccaccini AR. The role of osteoclasts in bone tissue engineering. *J Tissue Eng Regen Med.* 2015 Oct;9(10):1133-49.
- Ellis Re. The distribution of active bone marrow in the adult. *Phys Med Biol.* 1961 Jan;5:255-8.
- English H, Timperley AJ, Dunlop D, Gie G. Impaction grafting of the femur in two-stage revision for infected total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br.* 2002 Jul;84(5):700-5.
- Even-Sapir E, Mishani E, Flusser G, Metser U. 18F-Fluoride positron emission tomography and positron emission tomography/computed tomography. *Semin Nucl Med* 2007; 37:462-469.
- Fazeli PK, Horowitz MC, MacDougald OA, Scheller EL, Rodeheffer MS, Rosen CJ, Klibanski A. Marrow fat and bone--new perspectives. *J Clin Endocrinol Metab.* 2013 Mar;98(3):935-45.
- Hellweg D, Krause B.-J., Schirrmeyer H, Freesmeyer M, DGN Leitlinie Version 1.0, Sklett Diagnostik mittels F18-Natriumflourid-PET und PET/CT 2010

- Fitzgerald RH Jr. Problems associated with the infected total hip arthroplasty. *Clin Rheum Dis.* 1986 Aug;12(2):537-54.
- Fehring TK, Calton TF, Griffin WL. Cementless fixation in 2-stage reimplantation for periprosthetic sepsis. *J Arthroplasty.* 1999 Feb;14(2):175-81.
- Fischer LP, Planchamp W, Fischer B, Chauvin F. [The first total hip prostheses in man (1890 - 1960)]. *Hist Sci Med.* 2000 Jan-Mar;34(1):57-70.
- Flugsrud GB, Ovre S, Grøgaard B, Nordsletten L. Cemented femoral impaction bone grafting for severe osteolysis in revision hip arthroplasty. Good results at 4-year follow-up of 10 patients. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2000;120(7-8):386-9.
- Forrest N, Welch A, Murray AD, Schweiger L, Hutchison J, Ashcroft GP. Femoral head viability after Birmingham resurfacing hip arthroplasty: assessment with use of [18F] fluoride positron emission tomography. *J Bone Joint Surg Am* 2006; 88 Suppl 3:84-89.
- Frankær CG, Raffalt AC, Stahl K. Strontium localization in bone tissue studied by X-ray absorption spectroscopy. *Calcif Tissue Int.* 2014 Feb;94(2):248-57.
- Fuster D, Duch J, Soriano A, García S, Setoain X, Bori G, Rubí S, Rodríguez D, Doménech B, Piera C, Mensa J, Pons F. [Potential use of bone marrow scintigraphy in suspected prosthetic hip infection evaluated with ^{99m}Tc-HMPAO-leukocytes]. *Rev Esp Med Nucl.* 2008 Nov-Dec;27(6):430-5.
- Garvin KL, Hanssen AD. Infection after total hip arthroplasty. Past, present, and future. *J Bone Joint Surg Am.* 1995 Oct;77(10):1576-88.
- Geipel U, Herrmann M, The infected implant:bacteriology, *Unfallchirurg* 2005 Nov; 108(11):961-975
- Giannoudis PV, Parker J, Wilcox MH. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in trauma and orthopaedic practice. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Jun;87(6):749-54.
- Girdlestone GR, Bourdillon RB, McFarlan AM. Infection of "clean" surgical wounds by the surgeon and from the air. The work and ventilation of an operating-theatre. *Lancet.* 1951 Mar 17;1(6655):597-603.

- Girdlestone GR. The classic. Acute pyogenic arthritis of the hip: an operation giving free access and effective drainage. G. R. Girdlestone, 1943. *Clin Orthop Relat Res.* 1982 Oct;(170):3-7.
- Gherini S, Vaughn BK, Lombardi AV Jr, Mallory TH. Delayed wound healing and nutritional deficiencies after total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1993 Aug;(293):188-95.
- Gluck T. Report on the positive results obtained by the modern surgical experiment regarding the suture and replacement of defects of superior tissue, as well as the utilization of re-absorbable and living tamponade in surgery. 1891. *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Jun;469(6):1528-35. doi: 10.1007/s11999-011-1837-7. Erratum in: *Clin Orthop Relat Res.* 2011 Jul;469(7):2075.
- Glynn MK, Sheehan JM. An analysis of the causes of deep infection after hip and knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* 1983 Sep;(178):202-6.
- Gomez PF, Morcuende JA. Early attempts at hip arthroplasty--1700s to 1950s. *Iowa Orthop J.* 2005;25:25-9.
- Goodman SB, Schurman DJ. Outcome of infected total hip arthroplasty. An inclusive, consecutive series. *J Arthroplasty.* 1988;3(2):97-102.
- Goulet JA, Pellicci PM, Brause BD, Salvati EM. Prolonged suppression of infection in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty.* 1988;3(2):109-16.
- Gristina AG, Costerton JW. Bacterial adherence to biomaterials and tissue. The significance of its role in clinical sepsis. *J Bone Joint Surg Am.* 1985 Feb;67(2):264-73.
- Haddad FS, Masri BA, Garbuz DS, Duncan CP. The treatment of the infected hip replacement. The complex case. *Clin Orthop Relat Res.* 1999 Dec;(369):144-56.
- Haddad FS, Muirhead-Allwood SK, Manktelow AR, Bacarese-Hamilton I. Two-stage uncemented revision hip arthroplasty for infection. *J Bone Joint Surg Br.* 2000 Jul;82(5):689-94.
- Hanssen AD, Osmon DR, Nelson CL. Prevention of deep periprosthetic joint infection. *Instr Course Lect.* 1997;46:555-67.
- Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect.* 1999;48:111-22.

- Heisel C, Silva M, Schmalzried TP. In vivo wear of bilateral total hip replacements: conventional versus crosslinked polyethylene. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2005 Oct;125(8):555-7. Epub 2005 Oct 22.
- Henrichsen E. Alkaline phosphatase in osteoblasts and fibroblasts cultivated in vitro. *Exp Cell Res.* 1956 Aug;11(1):115-27.
- Hope PG, Kristinsson KG, Norman P, Elson RA. Deep infection of cemented total hip arthroplasties caused by coagulase-negative staphylococci. *J Bone Joint Surg Br.* 1989 Nov;71(5):851-5.
- Horan FT. Robert Jones, Gathorne Girdlestone and excision arthroplasty of the hip. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Jan;87(1):104-6.
- Ilyas I, Morgan DA. Massive structural allograft in revision of septic hip arthroplasty. *Int Orthop.* 2001;24(6):319-22.
- Imai Y, Youn MY, Kondoh S, Nakamura T, Kouzmenko A, Matsumoto T, Takada I, Takaoka K, Kato S. Estrogens maintain bone mass by regulating expression of genes controlling function and life span in mature osteoclasts. *Ann N Y Acad Sci.* 2009 Sep;1173 Suppl 1:E31-9.
- Jahoda D, Sosna A, Landor I, Vavřík P, Pokorný D, Hudec T. [Two-stage reimplantation using spacers--the method of choice in treatment of hip joint prosthesis-related infections. Comparison with methods used from 1979 to 1998]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech.* 2003;70(1):17-24.
- Jentsch T, Fritz Y, Veit-Haibach P, Schmitt J, Sprengel K, Werner CM. Osseous vitality in single photon emission computed tomography/computed tomography (SPECT/CT) after balloon tibiotomy of the tibial plateau: a case series. *BMC Med Imaging.* 2015 Nov 17;15:56.
- Keller J, Catala-Lehnen P, Huebner AK, Jeschke A, Heckt T, Lueth A, Krause M, Koehne T, Albers J, Schulze J, Schilling S, Haberland M, Denninger H, Neven M, Hermans-Borgmeyer I, Streichert T, Breer S, Barvencik F, Levkau B, Rathkolb B, Wolf E, Calzada-Wack J, Neff F, Gailus-Durner V, Fuchs H, de Angelis MH, Klutmann S, Tsourdi E, Hofbauer LC, Kleuser B, Chun J, Schinke T, Amling M. Calcitonin controls bone formation by inhibiting the release of sphingosine 1-phosphate from osteoclasts. *Nat Commun.* 2014 Oct 21;5:5215.

- Kimbrough EE 3rd, Lunceford EM Jr. Use of the Moore Vitallium prosthesis in osteoarthritis of the hip. *Am J Orthop*. 1966 Mar;8(3):50-5.
- Kipping R. [The standard implantation of a total hip prosthesis via two incisions (the Yale Technique)]. *Oper Orthop Traumatol*. 2009 Sep;21(3):335-48.
- Klemm K, Das infizierte Implantat, Seite 169-176, 1990
- Knahr K, Kryspin-Exner I, Jagsch R, Freilinger W, Kasperek M. [Evaluating the quality of life before and after implantation of a total hip endoprosthesis]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1998 Jul-Aug;136(4):321-9.
- Kobayashi N, Inaba Y, Tezuka T, Ike H, Kubota S, Kawamura M, Saito T. Evaluation of local bone turnover in painful hip by 18F-fluoride positron emission tomography. *Nucl Med Commun*. 2016 Apr;37(4):399-405.
- Krings A, Rahman S, Huang S, Lu Y, Czernik PJ, Lecka-Czernik B. Bone marrow fat has brown adipose tissue characteristics, which are attenuated with aging and diabetes. *Bone*. 2012 Feb;50(2):546-52.
- Kumar R, Kumar R, Kumar V, Malhotra R. Comparative analysis of dual-phase 18F-fluoride PET/CT and three phase bone scintigraphy in the evaluation of septic (or painful) hip prostheses: A prospective study. *J Orthop Sci*. 2016 Mar;21(2):205-10.
- Lange MB, Nielsen ML, Andersen JD, Lilholt HJ, Vyberg M, Petersen LJ. Diagnostic accuracy of imaging methods for the diagnosis of skeletal malignancies: A retrospective analysis against a pathology-proven reference. *Eur J Radiol*. 2016 Jan;85(1):61-7.
- Lee H, Lee WW, Park SY, Kim SE. F-18 Sodium Fluoride Positron Emission Tomography/Computed Tomography for Detection of Thyroid Cancer Bone Metastasis Compared with Bone Scintigraphy. *Korean J Radiol*. 2016 Mar-Apr;17(2):281-8.
- Leopold SS, Berger RA, Rosenberg AG, Jacobs JJ, Quigley LR, Galante JO. Impaction allografting with cement for revision of the femoral component. A minimum four-year follow-up study with use of a precoated femoral stem. *J Bone Joint Surg Am*. 1999 Aug;81(8):1080-92.

- Lieberman JR, Callaway GH, Salvati EA, Pellicci PM, Brause BD. Treatment of the infected total hip arthroplasty with a two-stage reimplantation protocol. *Clin Orthop Relat Res.* 1994 Apr;(301):205-12.
- Lisbona R, Rennie WR, Daniel RK. Radionuclide evaluation of free vascularized bone graft viability. *AJR Am J Roentgenol* 1980; 134:387-388
- Lundblad H, Karlsson-Thur C, Maguire GQ Jr, Jonsson C, Noz ME, Zeleznik MP, Weidenhielm L. Can Spatiotemporal Fluoride ((18)F(-)) Uptake be Used to Assess Bone Formation in the Tibia? A Longitudinal Study Using PET/CT. *Clin Orthop Relat Res.* 2017 May;475(5):1486-1498.
- Maciejewska K, Drzazga Z, Kaszuba M. Role of trace elements (Zn, Sr, Fe) in bone development: energy dispersive X-ray fluorescence study of rat bone and tooth tissue. *Biofactors.* 2014 Jul-Aug;40(4):425-35.
- Mahomed NN , Barrett J, Katz JN, Losina E, et al Epidemiology of total knee replacement in the United States Medicare population, *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87;1222-8.
- Mahmoud SS, Sukeik M, Alazzawi S, Shaath M, Sabri O. Salvage Procedures for Management of Prosthetic Joint Infection After Hip and Knee Replacements. *Open Orthop J.* 2016 Nov 30;10:600-614.
- Mallee WH, Wang J, Poolman RW, Kloen P, Maas M, de Vet HC, Doornberg JN. Computed tomography versus magnetic resonance imaging versus bone scintigraphy for clinically suspected scaphoid fractures in patients with negative plain radiographs. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015 Jun 5;(6):CD010023.
- Marik W, Apprich S, Welsch GH, Mamisch TC, Trattnig S. Biochemical evaluation of articular cartilage in patients with osteochondrosis dissecans by means of quantitative T2- and T2-mapping at 3T MRI: a feasibility study. *Eur J Radiol* 2012; 81:923-927.
- Matthews PC, Berendt AR, McNally MA, Byren I. Diagnosis and management of prosthetic joint infection. *BMJ* 2009; 338:b1773

- Mechlenburg I, Hermansen F, Thillemann T, Søballe K. Blood perfusion and bone formation before and after minimally invasive periacetabular osteotomy analysed by Positron Emission Tomography combined with Computed Tomography. *Int Orthop*. 2013 May;37(5):789-94.
- Minamimoto R, Loening A, Jamali M, Barkhodari A, Mosci C, Jackson T, Obara P, Taviani V, Gambhir SS, Vasanaawala S, Iagaru A. Prospective Comparison of 99mTc-MDP Scintigraphy, Combined 18F-NaF and 18F-FDG PET/CT, and Whole-Body MRI in Patients with Breast and Prostate Cancer. *J Nucl Med*. 2015 Dec;56(12):1862-8.
- Miyamoto T. Regulators of osteoclast differentiation and cell-cell fusion. *Keio J Med*. 2011;60(4):101-5.
- Morawietz L, Krenn V. [The spectrum of histomorphological findings related to joint endoprosthetics]. *Pathologe*. 2014 Nov;35 Suppl 2:218-24.
- Motomura G, Yamamoto T, Abe K, et al. Scintigraphic assessments of the reparative process in osteonecrosis of the femoral head using SPECT/CT with 99mTc hydroxymethylene diphosphate. *Nucl Med Commun* 2014; 35:1047-1051.
- Neumaier M, Vester H, Martetschläger F, Freude T, Scherer MA, Stöckle U. [Optimal timing of operations to treat fractures of the femoral neck with endoprotheses: CRP as a parameter of post-operative immunologic reaction]. *Chirurg*. 2011 Oct;82(10):921-6.
- Niethard F, Pfeil J, Biberthaler P, *Duale Reihe 2017: Orthopädie und Unfallchirurgie, Kaptiel 2.3.3.5.1. 38-49*
- Odgren PR, Witwicka H, Reyes-Gutierrez P. The cast of clasts: catabolism and vascular invasion during bone growth, repair, and disease by osteoclasts, chondroclasts, and septoclasts. *Connect Tissue Res*. 2016 May;57(3):161-74.
- Otto-Lambertz, C, Yagdiran A., Wallscheid F, Eysel P, Jung N; Periprothetische Infektionen beim Gelenkersatz, *Dtsch Ärzteblatt, Heft 20, 2017*
- Piccaluga F, González Della Valle A, Encinas Fernández JC, Pusso R. Revision of the femoral prosthesis with impaction allografting and a Charnley stem. A 2- to 12-year follow-up. *J Bone Joint Surg Br*. 2002 May;84(4):544-9.

- Piert M, Winter E, Becker GA, et al. Allogenic bone graft viability after hip revision arthroplasty assessed by dynamic [18F]fluoride ion positron emission tomography. *Eur J Nucl Med* 1999; 26:615-624.
- Pohlemann T, Stengel D, Tosounidis G, et al. Survival trends and predictors of mortality in severe pelvic trauma: estimates from the German Pelvic Trauma Registry Initiative. *Injury* 2011; 42:997-1002.
- Puri T, Blake GM, Frost ML, Siddique M, Moore AE, Marsden PK, Cook GJ, Fogelman I, Curran KM. Comparison of six quantitative methods for the measurement of bone turnover at the hip and lumbar spine using 18F-fluoride PET-CT. *Nucl Med Commun*. 2012 Jun;33(6):597-606.
- Querido W, Rossi AL, Farina M. The effects of strontium on bone mineral: A review on current knowledge and microanalytical approaches. *Micron*. 2016 Jan;80:122-34.
- Römer W, Nömayr A, Uder M, Bautz W, Kuwert T. SPECT guided CT for evaluating foci of increased bone metabolism classified as indeterminate on SPECT in cancer patients. *JNucl Med* 2006; 36:228-247.
- Roy L, Laflamme GY, Carrier M, Kim PR, Leduc S. A randomised clinical trial comparing minimally invasive surgery to conventional approach for endoprosthesis in elderly patients with hip fractures. *Injury*. 2010 Apr;41(4):365-9.
- Sanchez-Crespo A, Christiansson F, Thur CK, Lundblad H, Sundin A. Predictive value of [(18)F]-fluoride PET for monitoring bone remodeling in patients with orthopedic conditions treated with a Taylor spatial frame. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. 2017 Mar;44(3):441-448.
- Sarikaya I, Sarikaya A, Holder LE. The role of single photon emission computed tomography in bone imaging. *Semin Nucl Med* 2001; 31:3-16.
- Scheller EL, Rosen CJ. What's the matter with MAT? Marrow adipose tissue, metabolism, and skeletal health. *Ann N Y Acad Sci*. 2014 Apr;1311:14-30.
- Schicha H, Schober O, *Nuklearmedizin, Basiswissen und klinische Anwendung* 2007, 6. Auflage, 28
- Schröder J, Saris D, Besselaar PP, Marti RK. Comparison of the results of the Girdlestone pseudarthrosis with reimplantation of a total hip replacement. *Int Orthop*. 1998;22(4):215-8.

- Seeman E. Age- and menopause-related bone loss compromise cortical and trabecular microstructure. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2013 Oct;68(10):1218-25.
- Seifert P, König V, Hofmann GO, Freesmeyer M. Devitalized bone in a multi-fragment femoral shaft fracture detected by (18)F-NaF PET-CT. *Nuklearmedizin*. 2016 Sep 26;55(5):N52-3.
- Sendi P, Zumstein MA, Zimmerli W. [Periprosthetic joint infections - a review for general practitioners]. *Praxis (Bern 1994)*. 2011 Jun 22;100(13):787-92.
- Shackleton M, Yuen K, Little AF, Schlicht S, McLachlan SA. Reliability of X-rays and bone scans for the assessment of changes in skeletal metastases from breast cancer. *Intern Med J*. 2004 Nov;34(11):615-20.
- Sharma H, De Leeuw J, Rowley DI. Girdlestone resection arthroplasty following failed surgical procedures. *Int Orthop* 2005; 29:92-95.
- Siopack JS, Jergesen HE. Total hip arthroplasty. *West J Med* 1995; 162:243-249.
- Tamam C, Tamam MO, Yildirim D, Mulazimoglu M. Diagnostic value of single-photon emission computed tomography combined with computed tomography in relation to MRI on osteochondral lesions of the talus. *Nucl Med Commun*. 2015 Aug;36(8):808-14.
- Tan CF, Ng KK, Yem PS, Ng SH, Cheung YC, Wan YL. Viability of vascularized bone grafts; perfusion studies by dynamic enhanced MRI and bone scan. *Transplant Proc* 2001; 33:623-624.
- Tanaka S, Suzuki H, Yamauchi H, Nakamura I, Nakamura K. Signal transduction pathways of calcitonin/calcitonin receptor regulating cytoskeletal organization and bone-resorbing activity of osteoclasts. *Cell Mol Biol (Noisy-le-grand)*. 2006 May 30;52(3):19-23.
- Termine JD, Kleinman HK, Whitson SW, Conn KM, McGarvey ML, Martin GR. Osteonectin, a bone-specific protein linking mineral to collagen. *Cell*. 1981 Oct;26(1 Pt 1):99-105.
- Velasco JG, Vega A, Leisorek A, Callejas F. The early detection of free bone graft viability with 99mTc: a preliminary report. *Br J Plast Surg* 1976; 29:344-346.
- Wilson EH. Gathorne Robert Girdlestone, M.A., D.M. (Oxford), F.R.C.S. 1881-1950. *J Bone Joint Surg Am*. 1951 Apr;33-A(2):539-40.

- Wengler A, Nimptsch U, Mansky T. Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. *Dtsch Arztebl Int.* 2014 Jun 9;111(23-24):407-16.
- Xiang B, Liu Y, Xie L, Zhao Q, Zhang L, Gan X, Yu H. The osteoclasts attach to the bone surface where the extracellular calcium concentration decreases. *Cell Biochem Biophys.* 2016 Dec;74(4):553-558.
- Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *N Engl J Med* 2004; 351:1645-1654.
- Zimmermann EA, Ritchie RO. Bone as a Structural Material. *Adv Healthc Mater.* 2015 Jun 24;4(9):1287-304.
- Zmistowski B, Parvizi J. Identification and treatment of infected total hip arthroplasty. *Expert Rev Anti Infect Ther* 2012; 10:509-518.

Ausführliche Anteilserklärung an der erfolgten Publikation

Publikation: G. Diederichs, P. Hoppe, F. Colletini, G. Wassilew, B. Hamm, W. Brenner, M.R. Makowski "Evaluation of bone viability in patients after girdlesstone arthroplasty: comparsion of bone SPECT/CT and MRI.", Skeletal Radiology 2017

Beitrag im Einzelnen:

Ich habe in enger Zusammenarbeit mit meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. M. R. Makowski die untersuchte Problemstellung anhand vorhandener aktueller Literatur diskutiert und habe diese in meiner Einleitung und Diskussion erörtert. Ich war direkt bei der Rekrutierung der Patientein in der Orthopädie involviert und war bei der Untersuchung aller Patienten im SPECT/CT sowie MRT direkt beteiligt. Im Verlauf war ich in Kooperation mit dem Operateur bei der bestimmung der Lokalisation der Knochenprobenentnahme intraoperative beteiligt. Nach erfolgreicher Probementnahme wurden durch mich alle Knochenproben bezüglich des Entnahmeortes klassifiziert und in die Pathologie der Charite transportiert. Ich habe eigenständig alle Bilddaten analysiert. Bei unklaren Fällen wurde die Bildanalyse mit Herr Prof. Dr. med. M. R. Makowski diskutiert und dann entsprechend durchgeführt. Ich habe die Messergebnisse eigenständig statistisch analysiert und bewertet, wobei ich Rücksprache mit einem bei dem Institut für Radiologie angestelltem Statistiker gehalten habe. Alle Bilder und Tabellen wurden selbstständig von mir erstellt. In der Diskussion habe ich eigenständig meine Ergebnisse in den aktuellen Forschungskontext gestellt und zukünftige Forschungsfragen herausgestellt. Weiterhin habe ich eigenständig die vorhandenen Limitationen meiner Arbeit aufgeführt. Die Nebenaufgaben halfen mir mit Korrekturen des finalen Textes. Der Letztautor hat mich in allen Belangen meiner Arbeit unterstützt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, **Peter Hoppe**, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: **„Diagnostik der Knochenvitalität des Femurs bei Girdlestone-Situation: Vergleich von Perfusions-MRT versus 3-Phasen Knochenszintigrafie mit SPECT/CT“** selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Betreuer/in, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank nachstehenden Personen entgegenbringen, ohne deren Mithilfe die Anfertigung dieser Dissertation nicht zustande gekommen wäre:

Mein besonderer Dank gilt zunächst Prof. Dr. M. R. Makowski, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Arbeit, der freundlichen Hilfe und der vielfältigen Ideengebung, die mir einen kritischen Zugang zu dieser Thematik eröffnete.

Besonders danke ich zudem PD Dr. med. Diederichs für die hilfsbereite und wissenschaftliche Begleitung als Zweitbetreuer.

Schließlich gilt mein ganz besonderer Dank meinen Eltern, Ingrid Hoppe und Reiner Hoppe, die mir meinen bisherigen Lebensweg ermöglichten und denen ich diese Arbeit widme.

Des Weiteren danke ich meiner Ehefrau Daphne und meinen Kindern Liz und Tom für die Unterstützung in dieser Zeit.
