

CharitéCentrum für Orthopädie und Unfallchirurgie
Prof. Dr. med. Carsten Perka
Ärztlicher Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie

Habilitationsschrift

Verbesserung der Infektionsdiagnostik bei Endoprothesenwechseloperationen durch Sonikation

zur Erlangung der Lehrbefähigung
für das Fach Orthopädie und Unfallchirurgie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät
Charité - Universitätsmedizin Berlin

von

Dr. med. Viktor Janz

Eingereicht: Juli 2018

Dekan: Prof. Dr. med. Axel R. Pries

1. Gutachter/in: Univ.-Prof. Dr. D. C. Wirtz, Bonn

2. Gutachter/in: Univ.-Prof. Dr. R. von Eisenhart-Rothe, München

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis.....	4
Abkürzungen.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1 Inzidenz und Trends in der Hüft- und Knieendoprothetik.....	6
1.2 Bedeutung der Endoprotheseninfektion als Revisionsindikation	7
1.3 Diskrepanz zwischen der Infektionsrate bei Primärimplantation und der Relevanz einer Endoprotheseninfektion als Revisionsursache.....	9
1.4 Pathogenese einer Endoprotheseninfektion und Bedeutung der Biofilmbildung	11
1.5 Auswirkung des Biofilms auf die Infektionsdiagnostik vor Revisionsoperationen	12
1.6 Optimierung der präoperativen Diagnostik vor Revisionsoperationen.....	12
1.7 Die Sonikation.....	14
1.8 Wissenschaftliche Fragestellung.....	16
2. Optimierung der präoperativen Infektionsdiagnostik.....	17
2.1 Referenzierungsmöglichkeiten für positive Sonikationsbefunde.....	17
2.1.1 Kombinierte Betrachtung der Sonikation und Histologie.....	17
2.1.2 Entnahme von multiplen Sonikationsproben.....	26
2.2 Methodische Optimierung der Sonikation.....	32
2.3 Performance der präoperativen Infektionsdiagnostik.....	40
2.3.1 Synoviaaspiration von Girdlestonehüften im Rahmen von zweizeitigen Hüfttotalendoprothesenwechseln	40
2.3.2 Detektion polymikrobieller Infektionen durch Sonikation	43
2.3.3 Untersuchung der intraartikulären Verteilung des bakteriellen Biofilms bei Endoprotheseninfektionen	54
3. Diskussion.....	62
3.1 Die diagnostische Performance der Sonikation in der aktuellen Fachliteratur	62
3.2 Referenzierungsmöglichkeiten für positive Sonikationsbefunde.....	63
3.3 Referenzierung gegen die Histologie	64
3.4 Referenzierung gegen multiple Sonikationsproben	64
3.5 Relevanz der Sonikation in der Diagnostik von Endoprotheseninfektionen.....	65
3.6 Limitationen	67
3.7 Ausblick.....	69

4. Zusammenfassung	73
5. Literaturverzeichnis	74
6. Danksagung.....	84
7. Eidesstattliche Erklärung	85

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anzahl der Hüft- und Knie totalendoprotheseneingriffe in Deutschland von 2004–2014 (1).....	6
Abbildung 2: Kumulatives Risiko einer H-TEP Revisionsoperation aufgrund einer Endoprotheseninfektion (6).	8
Abbildung 3: Fünfjahres - Überlebensrate ausgewählter Karzinomarten und Endprotheseninfektionen (abgewandelt aus (11)).....	9
Abbildung 4: Vergleich zweier Definitionen einer periprothetischen Infektion (abgewandelt aus der Sekundärquelle (24). Primärquellen: (36-38).....	13
Abbildung 5: Vergleich der Sensitivität der Sonikation gegenüber periprothetischer Gewebeprobe Sekundärquelle: (46) Primärquellen: (27, 39, 47, 53, 55, 61, 82-89).....	63

Abkürzungen

BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CRP	C - reaktives Protein
DTT	Dithiothreitol
H-TEP	Hüfttotalendoprothese
K-TEP	Knietotalendoprothese
NPW	Negativer prädiktiver Wert
PJI	Periprosthetic joint infection (Endoprotheseninfektion)
PM	Periprothetische Membran
PPW	Positiver prädiktiver Wert
SFC	Sonicate fluid culture (Sonikationskultur)

1. Einleitung

1.1 Inzidenz und Trends in der Hüft- und Knieendoprothetik

Die ausgezeichneten Standzeiten und funktionellen Ergebnisse des endoprothetischen Ersatzes des Knie- und Hüftgelenks resultieren in einer steigenden Anzahl an H-TEP - und K-TEP - Primärimplantationen Abbildung 1: Anzahl der Hüft- und Knieendoprotheseneingriffe in Deutschland von 2004–2014 (1). Die Anzahl der elektiven H-TEP - und K-TEP - Implantationen stieg in Deutschland bis zum Jahr 2009 jährlich auf 158.548 bzw. 147.899 (1). Nach den zuletzt verfügbaren Zahlen aus dem Jahr 2014 wurden 160.559 elektive H-TEP - Erstimplantationen und an K-TEP - Erstimplantationen 130.802 durchgeführt (1).

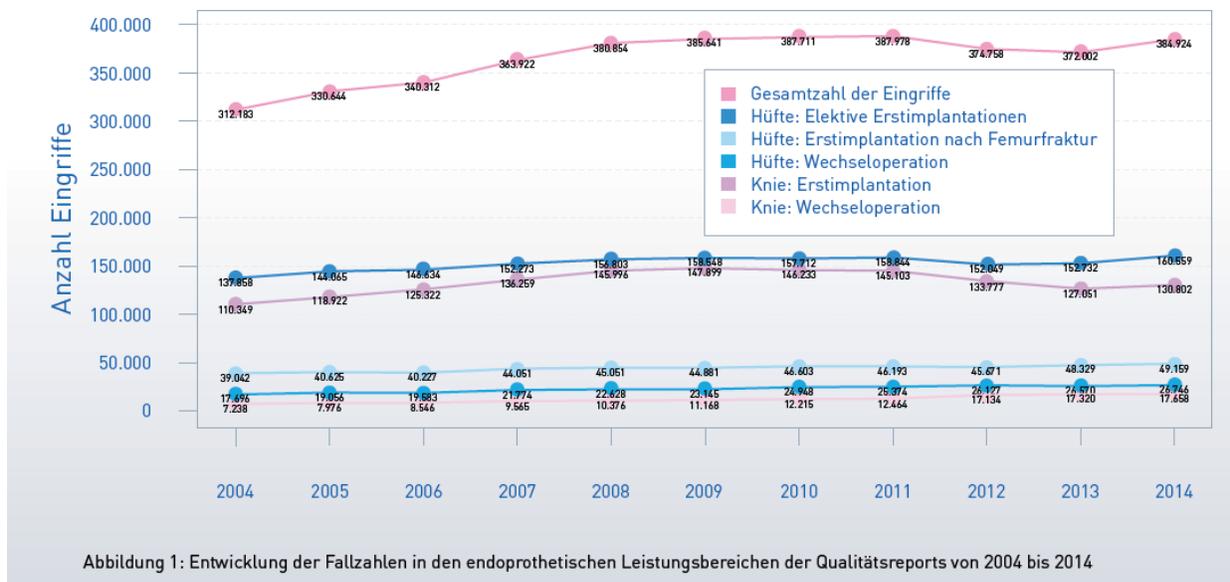


Abbildung 1: Entwicklung der Fallzahlen in den endoprothetischen Leistungsbereichen der Qualitätsreports von 2004 bis 2014

Abbildung 1: Anzahl der Hüft- und Knieendoprotheseneingriffe in Deutschland von 2004–2014 (1).

Dieser Trend zeichnet sich ebenfalls im internationalen Vergleich ab. In den USA z. B. stieg die Anzahl an H-TEP - und K-TEP - Primärimplantationen in den Jahren 2006 bis 2010 kontinuierlich auf 291.994 bzw. 632.862 an (2).

Bedingt durch die guten funktionellen Ergebnisse steigt im Vergleich zu anderen gelenkerhaltenden Therapieoptionen nicht nur die Anzahl der elektiven H-TEP -

Erstimplantationen, sondern auch die der Indikationen für die Primärimplantation einer H-TEP (3, 4). Vor allem bei der Versorgung von Schenkelhalsfrakturen älterer Patienten verschiebt sich der Behandlungstrend weg von gelenkerhaltenden Osteosynthesen zum primären Gelenkersatz mittels H-TEP (3, 4). Dies spiegelt sich auch in der steigenden Zahl von H-TEP - Primärimplantationen bei Schenkelhalsfrakturen in Deutschland wider (1). Zwischen 2004 und 2014 wuchs die Zahl von H-TEP Implantationen bei Femurfrakturen von 39.042 auf 49.159 an (2).

Die Zunahme an H-TEP - und K-TEP - Primärimplantationen sollte mit einem gewissen zeitlichen Abstand ebenfalls zu einem Anstieg der absoluten Anzahl an Revisionsoperationen führen (2). In Deutschland wurden 2014 26.746 H-TEP - Revisionen und 17.658 K-TEP - Revisionen durchgeführt (Abbildung 1) (1). In den USA zeigte sich ebenfalls ein kontinuierlicher Anstieg an Revisionsoperationen von 2006 bis 2010 auf 49.857 und 67.534 (2). Dies entspricht einer relativen Revisionsrate von 14,6 % für H-TEP und 9,6 % für K-TEP (2). Aufgrund der steigenden Gesamtanzahl von Endoprothesenträgern und des steigenden Patientenalters sollte die absolute Anzahl an Endoprothesenrevisionen in Zukunft zunehmen (5).

1.2 Bedeutung der Endoprotheseninfektion als Revisionsindikation

Wenn man die Ursachen für H-TEP - und K-TEP - Revisionen betrachtet, dann ist eine der Hauptindikationen die Endoprotheseninfektion (PJI). Mit einer steigenden Implantationsdauer steigt das kumulative Risiko, sich aufgrund einer PJI einer Revisionsoperation unterziehen zu müssen (6) (Abbildung 2: Kumulatives Risiko einer H-TEP - Revisionsoperation aufgrund einer Endoprotheseninfektion (6)). Diese Tatsache trifft sowohl für Primärendoprothesen als auch für Revisionsendoprothesen zu (6).

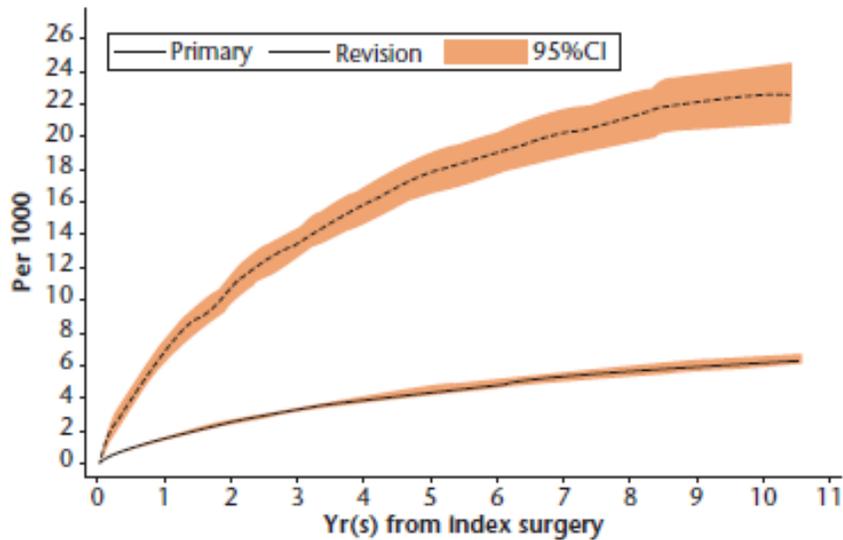


Fig. 4

Cumulative incidence function of revision for prosthetic joint infection following index primary and aseptic revision hip arthroplasty (CI, confidence interval).

Abbildung 2: Kumulatives Risiko einer H-TEP Revisionsoperation aufgrund einer Endoprotheseninfektion (6).

In Deutschland war die PJI 2015 mit 15,6 % die zweithäufigste Ursache für eine H-TEP - Revision nach der aseptischen Lockerung mit 41,4 % (1). Diese Prominenz der PJI als Revisionsindikation ist umso erstaunlicher, wenn man die diagnostische Unsicherheit, bedingt durch mikrobiologische Kulturverfahren und Ungenauigkeiten bei der Angabe von PJI in Endoprothesenregistern, betrachtet welche in einer hohen Dunkelziffer resultiert. Ebenso verhält es sich bei K-TEP: Die PJI machte 2015 in Deutschland mit 19,3 % nach der aseptischen Lockerung mit 34,5 % als zweithäufigster Grund eine Revisionsoperation erforderlich (1). Am CMSC, der Charité - Universitätsmedizin Berlin, waren PJI ebenfalls ein entscheidender Faktor für K-TEP - Revisionen (7). In den USA bestätigte sich die Relevanz der PJI als häufigste Revisionsursache für K-TEP. 25 % aller Revisionen sind darauf zurückzuführen. Die PJI wird in den USA mit einem prozentualen Anteil zwischen 12,8% und 15% aller H-TEP - Revisionen angegeben (2, 8, 9). Damit ist die PJI die dritthäufigste Revisionsursache für H-TEPs nach der H-TEP - Instabilität mit 22 % und der aseptischen Lockerung mit 20 % (2).

Die wahre Relevanz der PJI wird allerdings in der Darstellung als reine Revisionsstatistik nicht deutlich. Eine Endoprotheseninfektion hat weitreichende funktionelle, ökonomische und Mortalitätsimplikationen für den Patienten. Das relative Mortalitätsrisiko eines Patienten, welcher

eine Revisionsoperation aufgrund einer Endoprotheseninfektion innerhalb des ersten postoperativen Jahrs erhält, ist im Vergleich zu Patienten, welche keine Revisionsoperation innerhalb des ersten postoperativen Jahrs benötigen, um den Faktor 2,18 höher (10). Das Einjahres-Mortalitätsrisiko ist sogar um den Faktor 3,10 höher für Patienten, welche eine Endoprotheseninfektion mit Enterokokken haben, als das bei allen anderen Bakterienarten der Fall ist (10). Die Einjahres - Mortalität ist vergleichbar mit der einiger Krebsarten (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.**) (11, 12).

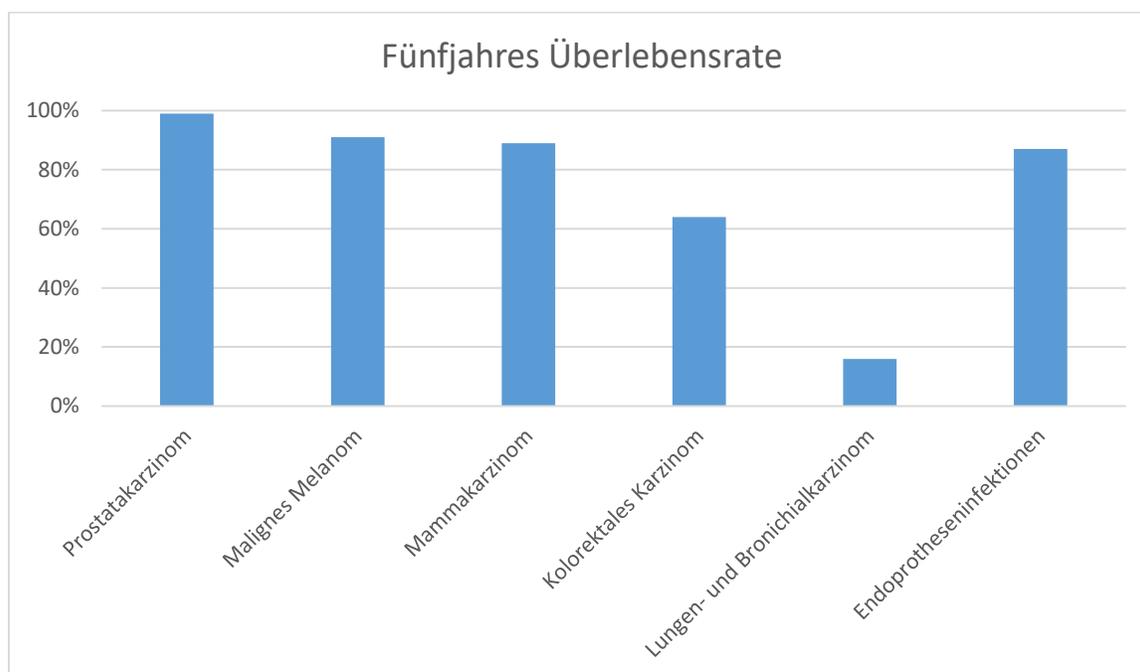


Abbildung 3: Fünfjahres - Überlebensrate ausgewählter Karzinomarten und Endoprotheseninfektionen (abgewandelt aus (11, 13)).

Die Behandlung von PJI ist komplikationsträchtiger, länger und teurer als eine Revisionsoperation für aseptische Ursachen (14). In den USA ist die Revision einer H-TEP für PJI 1,7 - mal und einer K-TEP 1,5 - mal teurer als für aseptische Ursachen (15). Die jährlichen Kosten für die Behandlung von PJI stiegen kontinuierlich von 320.000.000 US - Dollar im Jahr 2001 auf 566.000.000 US - Dollar 2009. Im Jahr 2020 werden sie voraussichtlich 1.620.000.000 US - Dollar betragen (16).

1.3 Diskrepanz zwischen der Infektionsrate bei Primärimplantation und der Relevanz einer Endoprotheseninfektion als Revisionsursache

Die geringe Infektionsrate einer primären H-TEP oder K-TEP und die hohe Infektionsrate bei Revisionsoperationen erscheinen sehr diskrepant. Diese vermeintliche Diskrepanz lässt sich jedoch durch eine kontinuierliche Senkung der Infektionsraten bei Primärimplantationen und eine verbesserte Infektionsdiagnostik im Rahmen von Revisionsoperationen erklären. In den historischen Anfängen der Endoprothetik wurden extrem hohe Infektionsraten von bis zu 10 % beschrieben (17, 18). Durch verschiedene Verbesserungen in allen Bereichen des prä- und intraoperativen Managements konnte eine schrittweise Reduktion der Infektionsrate auf die aktuellen Werte von 1–2 % erreicht werden (19). Zu diesen Verbesserungen zählt die Reduktion der Operationszeit, welche als Hauptrisikofaktor für die Infektionsrate identifiziert werden konnte (19). Während in den 1970er und 1980er Jahren Operationszeiten von mehreren Stunden üblich waren, konnte durch eine Standardisierung der OP - Technik, verbesserte OP - Instrumente, optimierte Narkoseführung und eine verbesserte chirurgische Ausbildung die Operationszeit auf ungefähr 60 bzw. 90 Minuten für Hüfte und Knieprothesen gesenkt werden (19). Durch technische Verbesserungen der Operationssäle mit der Einführung von Laminar Airflow – Systemen konnte ebenfalls die PJI – Inzidenz gesenkt werden. Zusätzlich konnte durch eine optimierte perioperative Antibiotikagabe eine weitere Reduktion der PJI - Inzidenz erzielt werden (20). Eine Optimierung der präoperativen Vorbereitung, sowie der postoperativen Wundversorgung, führten ebenfalls zur weiteren Reduktion der Infektionsraten, z. B. eine verbesserte präoperative Hautdesinfektion zur Hautdekolonisation mittels Chlorhexidin (21).

Der Optimierung des peri- und intraoperativen Ablaufs steht eine Zunahme an patientenassoziierten Risikofaktoren für eine Endoprotheseninfektion gegenüber. Es gibt eine Vielzahl an nachgewiesenen patientenassoziierten Risikofaktoren für die Entwicklung einer periprothetischen Infektion. Hierzu zählen unter anderem Adipositas, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus, Nikotinkonsum, immunsupprimierende Medikation oder eine gewisse Anzahl vorausgegangener Operationen (22). Unabhängig von der Bedeutung der einzelnen Faktoren potenziert sich das Risiko einer Infektion bei dem Vorliegen mehrerer Risikofaktoren (22-24).

1.4 Pathogenese einer Endoprotheseninfektion und Bedeutung der Biofilmbildung

Es werden maximale Anstrengungen in der Orthopädie unternommen, um die Sterilität während einer OP und die Sterilität der implantierten Endoprothesen zu gewährleisten. Dieser enorme Aufwand wird betrieben, da die implantierten Endoprothesen aufgrund mangelnder Immunkompetenz extrem anfällig für bakterielle Besiedlung mit einer resultierenden Endoprotheseninfektion sind (25, 26). Für die bakterielle Besiedlung einer Endoprothese wird eine 100 - fach kleinere Menge an Bakterien benötigt als für die bakterielle Infektion eines natürlichen Gelenks (25, 26). Falls Bakterien in Kontakt mit der Endoprothese kommen sollten, bleiben diese an der Endoprothesenoberfläche haften und breiten sich über diese und am endoprothetisch - ossären Interface aus.

Wenn es zu einer Besiedelung der Endoprothesenoberfläche durch Bakterien gekommen ist, können diese einen Biofilm ausbilden (27, 28). Diese Biofilmbildung stellt eine große therapeutische Herausforderung dar, da der Biofilm eine hohe mechanische Stabilität aufweist und nur sehr schwer durch mechanische Desaggregation von einer Endoprothesenoberfläche entfernt werden kann (29). Zusätzlich erhöhen die im Biofilm angesiedelten Bakterien ihre Resistenz gegenüber Antibiotika (30, 31). Diese erhöhte Resistenz erklärt sich zum einen durch einen reduzierten Stoffwechsel der Bakterien und zum anderen durch den Austausch von Antibiotika-Resistenzen über Plasmidtransfer (30). Erste Arbeiten konnten eine gezielte Rekrutierung anderer Bakterienspezies, quorum sensing, in den bestehenden Biofilm nachweisen (30, 31). Der Biofilm sollte als komplexe Lebensgemeinschaft verschiedener Bakterienarten mit einer hohen mechanischen Resistenz und einer Resistenz gegenüber einer Antibiotikatherapie betrachtet werden.

1.5 Auswirkung des Biofilms auf die Infektionsdiagnostik vor Revisionsoperationen

Die Konzentration der verursachenden Bakterien in einem Biofilm auf der Endoprothesenoberfläche und am endoprothetisch - ossären Interface erschwert auch die Diagnostik vor einer Revisionsoperation. Da sich die überwiegende Zahl der Bakterien in einer sessilen Form innerhalb des Biofilms befindet und nur wenige Bakterien in einer planktonischen Form in den Gelenkbinnenraum abgegeben werden, ist die Detektion dieser einzelnen planktonischen Bakterien schwierig (27). Diese geringe Anzahl an freien Bakterien innerhalb des Gelenks führt auch zu großen Schwankungen in der diagnostischen Sensitivität der Synoviaaspiration in der aktuellen Literatur (32).

1.6 Optimierung der präoperativen Diagnostik vor Revisionsoperationen

Begründet in der Schwierigkeit, eine ausreichende Menge an vitalen und kulturfähigen Bakterien aus dem Gelenkbinnenraum für eine mikrobiologische Kultur zu gewinnen, wurden alternative nicht kulturbasierte diagnostische Verfahren entwickelt. Diese Verfahren basieren auf einem indirekten Bakteriennachweis, indem sie die Immunreaktion des Patienten messen. Dies kann z. B. in Form einer erhöhten Leukozytenzahl, einem erhöhten synovialen CRP, oder dem Nachweis von Alpha - Defensin erfolgen (33-35). Die höchste klinische Relevanz hat die Bestimmung der synovialen Leukozytenzahl. Diese wurde in den zwei bedeutsamsten Definitionen einer periprothetischen Infektion bereits aufgenommen Abbildung 4:Vergleich zweier Definitionen einer periprothetischen Infektion (abgewandelt aus der Sekundärquelle (25). Primärquellen: (37-39)

(25, 36, 37).

	MSIS-Definition *		Konsensusdefinition †	
Mindestanforderung für Definitionserfüllung	1 Majorkriterium oder 4 Minorkriterien		1 Majorkriterium oder 3 Minorkriterien	
Kriterium	Major-kriterium	Minor-kriterium	Major-kriterium	Minor-kriterium
Fistel	x		x	
Bakteriennachweis in ≥ 2 Proben	x		x	
Intraartikulärer Eiter		x		
Positive Histologie		x		x
Bakteriennachweis in 1 Probe		x		x
↑ prozentualer Anteil an polymorphkerniger Leukozyten		x		x
↑ synoviale Leukozytenzahl		x		x
↑ Serum - CRP oder ↑ BSG		x		x
* Die MSIS-Defintion verlangt die Erfüllung von 4 Minorkriterien				
† Die Konsensusdefinition verlangt die Erfüllung von 3 Minorkriterien und enthält zusätzlich ein “++” Ergebnis auf einem Leukozytenesteraseteststreifen.				

Abbildung 4: Vergleich zweier Definitionen einer periprothetischen Infektion (abgewandelt aus der Sekundärquelle (25). Primärquellen: (37-39)

Diese beiden Definitionen einer PJI spiegeln auch den aktuellen Stand der präoperativen Infektionsdiagnostik vor einer Revisionsoperation wider. Vor jeder Revisionsoperation erfolgt ein Serum - Screening der Patienten mittels CRP und BSG. Bei einer Erhöhung des Serum – CRPs, der BSG oder anderweitigen Infektionsverdacht wird eine präoperative Gelenkspunktion zur Bestimmung der synovialen Leukozytenzahl, der prozentuale Anteil an polymorphkernigen Leukozyten und einer mikrobiologischen Kultur der Synovialflüssigkeit durchgeführt. Zusätzlich konnten Portillo, Salvado et al. zeigen, dass eine Prothesenfrühlockerung innerhalb der ersten zwei Jahre mit 80 % - iger Wahrscheinlichkeit auf eine PJI zurückzuführen ist (40). Dieses standardisierte Screening und eine gesteigerte Aufmerksamkeit der Operateure für Fälle mit einem hohen Infektionsrisiko führen zu einer vermehrten Identifizierung von Endoprotheseninfektionen bei Revisionsoperationen. Dies ist ein Hauptgrund für die steigende Anzahl an diagnostizierten Infekten im Rahmen von Revisionsoperationen.

Nicht nur die verbesserte präoperative Diagnostik, sondern auch die Verbesserung der intraoperativen Diagnostik hat zu einem Anstieg der diagnostizierten Endoprotheseninfektionen geführt. Historisch basiert die Diagnose von Endoprotheseninfektionen auf der mikrobiellen Kultur von periprothetischen Gewebeproben. In der weiteren Entwicklung der Revisionsendoprothetik und der Standardisierung der intraoperativen Diagnostik konnte gezeigt werden, dass die

Entnahme von fünf periimplantären Gewebeprobe eine optimale Balance zwischen Sensitivität und Spezifität bietet (41). Dieses Vorgehen hat sich als aktueller Standard etabliert.

Zusätzlich zu den mikrobiologischen Verfahren hat sich die histologische Beurteilung der periprothetischen Membran durchgesetzt (42). Der Vorteil dieses kultur - unabhängigen diagnostischen Verfahrens liegt in der Unabhängigkeit von der Wachstumsbereitschaft der isolierten Bakterien und der aktuellen Kulturmedien, -dauer und -bedingung. Diese Unabhängigkeit von einer mikrobiologischen Kultur ist nicht zu unterschätzen, denn bis zu 32 % aller endoprothetischen Infektionen werden als „Kultur - negative Infektionen“ bezeichnet und bleiben ohne Bakteriennachweis (43-45). Der Nachteil aller histologischen Methoden liegt in der ausbleibenden Bestimmung der Bakterienspezies und ihrer antibiotischen Resistenz.

1.7 Die Sonikation

Unabhängig von den Fortschritten einer standardisierten intraoperativen Probenentnahme, bestehend aus der Bestimmung der synovialen Zellzahl und dem prozentualen Anteil an polymorphkernigen Leukozyten, fünf periimplantären Gewebeprobe und einer Histologie der periprothetischen Membran, ist die diagnostische Validität dieser Verfahren begrenzt, bei der Detektion von Biofilm - assoziierten PJI. Dies ist hauptsächlich durch die Lokalisation der verursachenden Bakterien in dem endoprothetisch - ossären Interface begründet (27). Eine effektive Detektion der, sich im Biofilm befindlichen, Bakterien ist nur durch eine adäquate Probenentnahme aus diesem endoprothetisch - ossären Interface möglich. Die Sonikation ist aktuell die beste diagnostische Methode um dies zu erreichen (46, 47). Die Sonikation basiert auf einer Disaggregation des PJI - verursachenden Biofilms, durch eine Reinigung der explantierten Endoprothese in einem Ultraschallbad (28, 48, 49). Die, von der Endoprothesenoberfläche entfernten Bakterien, befinden sich in einer vitalen Form in der Flüssigkeit des Ultraschallbades und können aus diesem für konventionelle mikrobiologische Kulturverfahren, z. B. Agarplatten und Blutkulturflaschen, verwendet werden (28, 49, 50).

Tunney et al. konnten erstmalig den bakteriellen Biofilm mittels Ultraschallwellen von der explantierten Endoprothese ablösen und somit vitale Bakterien für eine mikrobiologische Kultur gewinnen (49). In dieser Arbeit konnte auf 26 von 120 explantierten Endoprothesen eine positive bakterielle Kultur im Vergleich zu nur fünf positiven Bakterienkulturen durch die mikrobiologische Kultur von periimplantären Gewebeprobe nachgewiesen werden (49). Dass diese überlegene

bakterielle Nachweisrate der Sonikation zusätzlich in einer erhöhten diagnostischen Sensitivität für die Detektion einer Endoprotheseninfektion resultiert, konnte von Trampuz et al. gezeigt werden (28). Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass der diagnostische Wert der Sonikation steigt, wenn dem Patienten zwei Wochen vor der Operation eine antibiotische Therapie gegeben wurde (28). Dies führt oft zu einer verringerten Sensitivität der periprothetischen Gewebeprobe, da die Bakterien durch die antibiotische Therapie ein verschlechtertes Wachstumsverhalten zeigen. Da die Bakterien innerhalb des Biofilms unempfindlicher gegenüber einer antibiotischen Therapie sind, wird ihr Wachstum in der mikrobiologischen Kultur weniger gehemmt. Dies resultiert in einer Reduktion der Sensitivität der periprothetischen Gewebeprobe – bei einer antibiotischen Therapie innerhalb vierzehn Tagen vor der Operation von 77 % auf 41 %, während die Sensitivität der Sonikation lediglich von 82 % auf 59 % reduziert wurde (28). Die Sonikation hat zu einer erheblichen Verbesserung der mikrobiellen Diagnostik geführt und, somit eine Reduktion von „Kultur - negative Infektionen“ ermöglicht (46, 47).

1.8 Wissenschaftliche Fragestellung

Durch die Möglichkeit des verbesserten Biofilm-sampling der Sonikation, im Vergleich zu der konventionellen mikrobiologischen Kultur von periprothetischen Gewebsporben oder Synovialflüssigkeit, ergeben sich neue diagnostische Möglichkeiten bei der Detektion von PJIs. Es war das Ziel dieser Habilitationsschrift diese, durch die Sonikation gebotenen, neuen diagnostischen Möglichkeiten wissenschaftlich zu evaluieren und folgende Fragestellungen zu beantworten.

Führt eine kombinierte Betrachtung der Sonikationskulturen und der histologischen Beurteilung der periprothetischen Membran zu einer weiteren Verbesserung der Infektionsdiagnostik?

Welche Referenzierungsmöglichkeiten bieten sich für singuläre positive Sonikationsbefunde?

Kann die Sonikation die Diagnostik von polymikrobiellen Infektionen verbessern?

Sind alle Endoprothesenkomponenten im Falle einer Infektion von der bakteriellen Besiedlung betroffen?

Kann die Kulturzeit durch die Sonikation verkürzt werden?

2. Optimierung der präoperativen Infektionsdiagnostik

2.1 Referenzierungsmöglichkeiten für positive Sonikationsbefunde

2.1.1 Kombinierte Betrachtung der Sonikation und Histologie

Janz, V., G. I. Wassilew, O. Hasart, G. Matziolis, S. Tohtz and C. Perka (2013). "Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection." *Int Orthop* 37(5): 931-936.

Einleitung

Vor einer Revisionsoperation aufgrund einer Endoprothesenlockerung ist es wichtig, eine septische Genese auszuschließen. Die Diagnosestellung erfolgte oft aus der Zusammenschau von verschiedenen mikrobiologischen und historischen diagnostischen Methoden. Da die verursachenden Bakterien in den Fällen von Protheseninfektion in einer sessilen Form auf der Prothesenoberfläche vorhanden sind, kann ein mikrobiologischer Bakteriennachweis erschwert sein (27). Durch die Sonikation ist eine Disaggregation dieser sessilen Bakterien von der Endoprothesenoberfläche möglich, welche diese für eine mikrobiologische Kultur zugänglich macht (49). In multiplen Studien konnte die überlegene Sensitivität der SFC gegenüber den konventionellen mikrobiologischen Methoden gezeigt werden (28, 48). Hierdurch ist es möglich, neue Fälle von PJI zu diagnostizieren, was durch die konventionellen mikrobiologischen Methoden nicht möglich wäre.

Eine Beurteilung der Histologie erfolgt in der klinischen Routine anhand der Konsensusklassifikation (42, 51). Ein Vorteil dieser Methode ist die hohe diagnostische Sensitivität, jedoch besteht der wesentliche Nachteil darin, dass die verursachende Bakterienspezies unbekannt bleibt. Zusätzlich wird eine Diskrepanz von 10 % zwischen der histologischen Diagnose und dem mikrobiologischen Kulturergebnis berichtet (42).

Das Ziel dieser Arbeit bestand darin, die diagnostische Sensitivität von SFC und PM bei der Diagnose von PJI zu untersuchen. Wir gehen davon aus, dass die diagnostische Sensitivität von SFC derjenigen der PM überlegen ist.

Material und Methoden

59 Patienten, welche eine H-TEP- oder K-TEP - Revision erhalten hatten, wurden in dieser prospektiven monozentrischen Studie eingeschlossen: 33 Frauen und 26 Männer mit einem durchschnittlichen Patientenalter von 67 Jahren. 41 Patienten erhielten eine Endoprothesenrevision und bei 18 Patienten wurde aufgrund eines präoperativen PJI - Verdachts im Rahmen eines zweizeitigen septischen Endoprothesenwechsels ein Prothesenausbau vorgenommen.

Eine PJI wurde anhand folgender Kriterien definiert: intraartikulärer Eiter oder das Vorhandensein einer Fistel, eine Histologie mit Infektverdacht (Typ II oder Typ III), ein positiver Bakteriennachweis in mindestens zwei der folgenden mikrobiologischen Proben, Synoviaaspiration, periprothetische Gewebeprobe oder SFC (28, 52).

Resultate

Mittels SFC konnte die höchste absolute Anzahl an Infektfällen (21) aus unserer Studienkohorte nachgewiesen werden. Dies resultiert in der höchsten erzielten Sensitivität für SFC (91 %) aus allen mikrobiologischen Verfahren. Die SFC übertraf ebenfalls die diagnostische Sensitivität der PM (Originalpublikation Table 1 Sensitivity, specificity, PPV, and NPV for the individual and grouped parameters). Die Kombination aus PM und SFC erzielte die höchste kombinierte Sensitivität und Spezifität (96 % und 77 %) aller diagnostischer Verfahren.

Es zeigte sich eine hohe Korrelation zwischen der histologischen Klassifikation der PM und der SFC. Alle zwanzig Fälle, welche mittels PM positiv diagnostiziert wurden, zeigten ebenfalls einen positiven Bakteriennachweis in den SFC. Nur fünfzehn dieser zwanzig Fälle zeigten einen positiven Bakteriennachweis durch den bisherigen mikrobiologischen Goldstandard der periprothetischen Gewebeprobe.

Zusätzlich gab es sieben Fälle eines positiven Bakteriennachweises ausschließlich durch die SFC. Gemäß unserer Infektdefinition wurden diese sieben Fälle als falsch positiv klassifiziert.

Diskussion

Diese Studie konnte erstmals zeigen, dass die SFC die diagnostische Sensitivität der PM übertrifft. Zusätzlich konnte erstmalig nachgewiesen werden, dass die Kombination aus SFC und PM die diagnostische Wertigkeit beider Verfahren steigert. Die in der Literatur vorher beschriebene 10 % - ige Diskrepanz zwischen der PM und den mikrobiologischen Kulturen der periprothetischen Gewebeproben fiel durch die erhöhte Bakteriennachweisrate der SFC geringer aus. Diese erhöhte Bakteriennachweisrate der SFC kann durch ein verbessertes Sampling der verursachenden Bakterien erklärt werden. Je näher die Probenentnahme an der eigentlichen Stelle der Infektionen erfolgt – in diesem Fall das Endoprothesen - Knocheninterface –, desto höher ist die theoretische Bakterienkonzentration, welche gesampelt werden kann (27).

<https://doi.org/10.1007/s00264-013-1853-1>

2.1.2 Entnahme von multiplen Sonikationsproben

Janz, V., G. I. Wassilew, O. Hasart, S. Tohtz and C. Perka (2013). "Improvement in the detection rate of PJI in total hip arthroplasty through multiple sonicate fluid cultures." J Orthop Res 31(12): 2021-2024.

Einleitung

Die Diagnosestellung von PJI ist oft erschwert, da die verursachenden Bakterien auf der Endoprothesenoberfläche in der Form eines Biofilms vorhanden sind (27). Dies kann in den falschen negativen Kulturergebnissen der konventionellen mikrobiologischen Methoden, Synovialkulturen und periprothetischen Gewebeproben resultieren. Die Sonikation umgeht dieses diagnostische Dilemma, indem die Bakterien direkt aus ihrem Biofilm gelöst werden (28, 49).

Die im Vergleich zu den konventionellen mikrobiologischen Kulturen erhöhte Bakteriennachweisrate der Sonikation führt zu dem Problem eines singulären Bakteriennachweises, während alle anderen mikrobiologischen Kulturen negativ bleiben. Gemäß der PJI - Definition, welche einen positiven Bakteriennachweis in mindestens zwei verschiedenen Proben benötigt, können diese singulären Bakteriennachweise mittels SFC nie die PJI - Definition erfüllen und müssen somit als falsch positiv klassifiziert werden.

Das primäre Ziel dieser Studie war die Entnahme von multiplen Sonikationsproben, um zwei verschiedene Bakteriennachweise ausschließlich durch Sonikation erbringen zu können. Das sekundäre Ziel dieser Studie bestand in der Untersuchung, ob multiple Sonikationsproben zu einer zusätzlichen Verbesserung der Sensitivität und Spezifität führen .

Material und Methoden

In dieser monozentrischen prospektiven Kohortenstudie konnten 102 H-TEP - Patienten eingeschlossen werden. 82 Patienten erhielten eine einzeitige H-TEP - Revision und bei 20 Patienten wurde ein H-TEP - Ausbau vorgenommen. Multiple SFC - Proben wurden von den individuellen explantierten Endoprothesenkomponenten entnommen.

Resultate

Die periprothetischen Gewebeproben erzielten eine Sensitivität von 52 % für den Nachweis einer PJI und die SFC erbrachte eine Sensitivität von 89 %. Die Kombination aus SFC und PM erzielte eine Sensitivität von 100 %. Sowohl die periprothetischen Gewebeproben als auch die PM erzielten eine Spezifität von 100 %.

In diesem Studienkollektiv konnten durch die Entnahme von multiplen SFC drei zusätzliche Fälle von PJI identifiziert werden, welche ohne die Entnahme von multiplen SFC als singulärer Bakteriennachweis als falsch positiv hätten klassifiziert werden müssen. Dies resultiert in der erhöhten Spezifität von 70 % für die Entnahme einer SFC - Probe auf 100 % für die Entnahme von multiplen SFC - Proben (Originalpublikation Figure 2 Diagnostic validity for all cases, single and multipel sonicate fluid cultures).

Diskussion

Die Spezifität von 100 % sowohl der periprothetischen Gewebeproben als auch der PM ist durch die PJI - Definition zu erklären. Da beide Probenarten definitionsgemäß keine falsch positiven Ergebnisse produzieren können, weisen beide Probearten eine Spezifität von 100 % auf. Hierdurch ist ebenfalls die niedrige Spezifität von singulären SFC - Proben begründet. Ein singulärer Bakteriennachweis durch SFC muss als falsch positiv klassifiziert werden, was wiederum in dieser reduzierten Spezifität der SFC resultiert. Dieses Problem entsteht, wenn eine neue diagnostische Methode, die Sonikation, den aktuellen Goldstandard, periprothetische Gewebeproben, übertrifft. Eine Lösung dieses Problems ist die Entnahme von multiplen SFC - Proben oder die kombinierte Beurteilung der SFC und PM.

<https://doi.org/10.1002/jor.22451>

2.2 Methodische Optimierung der Sonikation

Janz, V., A. Trampuz, C. F. Perka and G. I. Wassilew (2017). "Reduced culture time and improved isolation rate through culture of sonicate fluid in blood culture bottles." Technol Health Care. 25(4):635-640

Einleitung

Im Falle einer Endoprotheseninfektion ist eine möglichst frühe Diagnosestellung essenziell, da eine Implantatretenion nur bei einer Frühinfektion oder einer hämatogenen Infektion mit Symptombdauer von weniger als drei Wochen möglich ist (53). Der Grund hierfür ist die erheblich reduzierte bakterielle Empfindlichkeit gegenüber Antibiotika nach der Ausbildung eines Biofilms auf der endoprothetischen Oberfläche (27). Die Sonikation stellt die effektivste Methode dar, vitale Bakterien aus dem Biofilm zu lösen und diese für eine mikrobiologische Kultur zugänglich zu machen (28, 54-56).

Die Inkubation sowohl von Synovialflüssigkeit als auch von periprothetischen Gewebeprobe in Blutkulturflaschen führt im Vergleich zu konventionellen Kulturen auf Agarplatten zu einer signifikanten Zeitreduktion bis zum positiven Bakteriennachweis (57, 58). Die Bebrütung in Blutkulturflaschen resultiert ebenfalls in einer gesteigerten Sensitivität und Spezifität bei der Diagnostik von Endoprotheseninfektionen (59, 60).

Diese Studie untersuchte primär die Frage, ob eine Kultur von Sonikationsflüssigkeit in Blutkulturflaschen im Vergleich zur konventionellen Kultur auf Agarplatten zu einer Steigerung der Bakteriennachweise führt. Außerdem sollte erörtert werden, ob die Kultur von Sonikationsflüssigkeit in Blutkulturflaschen zu einem schnelleren Bakteriennachweis führt als die konventionelle Kultur auf Agarplatten (61).

Material und Methoden

Es erfolgte eine retrospektive Analyse der Kulturergebnisse der Sonikation von 206 Endoprothesenrevisionsoperationen an unserer Klinik. 120 Patienten erhielten eine Revision einer H-TEP, 86 Patienten eine Revision einer K-TEP. Es wurden sowohl der Zeitpunkt der ersten bakteriellen Identifikation als auch die Kulturmethode evaluiert.

Resultate

Bei 112 der 206 eingeschlossenen Patienten konnte ein positiver Bakteriennachweis erbracht werden. Die absolute Anzahl der positiven Bakteriennachweise, der prozentuale Anteil aller Kulturen mit einem positiven Bakteriennachweis und die Dauer bis zu einem positiven Bakteriennachweis für alle mikrobiologischen Proben sind in der Originalpublikation in Table 1 Overview of the culture positive patients, bacterial isolation rate and culture time for the individual culture methods dargestellt.

Die Kultur von Synovialflüssigkeit und Sonikationsflüssigkeit in Blutkulturflaschen hat mehr absolute Bakteriennachweise und einen höheren Anteil an Proben mit einem positiven Bakteriennachweis erbracht sowie zu einer Verkürzung der Kulturzeit geführt. Sowohl der höhere Anteil an Proben mit einem positiven Bakteriennachweis als auch die reduzierte Kulturzeit waren für die Synovial- und die Sonikationsflüssigkeit statistisch signifikant.

Diskussion

Dies ist die erste Studie, welche gleichzeitig nachweisen konnte, dass die Inkubation von Synovial- und Sonikationsflüssigkeit in Blutkulturflaschen dem immer noch gültigen Goldstandard der intraoperativen periprothetischen Gewebeprobe bei dem Nachweis von Endoprotheseninfektionen diagnostisch überlegen ist (58, 62, 63). Durch die Kultur in Blutkulturflaschen konnte die Kulturzeit um mindestens einen Tag reduziert und der Anteil an positiven Bakteriennachweisen signifikant gesteigert werden. Die Inkubation in Blutkulturflaschen stellt eine einfache methodische Modifikation dar, die diagnostische Wertigkeit der Sonikation weiter zu steigern.

<https://doi.org/10.3233/THC-160660>

2.3 Performance der präoperativen Infektionsdiagnostik

2.3.1 Synoviaaspiration von Girdlestonehüften im Rahmen von zweizeitigen Hüfttotalendoprothesenwechseln

Janz, V., B. Bartek, G. I. Wassilew, M. Stuhler, C. F. Perka and T. Winkler (2016). "Validation of Synovial Aspiration in Girdlestone Hips for Detection of Infection Persistence in Patients Undergoing 2-Stage Revision Total Hip Arthroplasty." J Arthroplasty 31(3): 684-687.

Einleitung

Der aktuelle Goldstandard zur Behandlung einer Endoprotheseninfektion ist ein zweizeitiger Endoprothesenwechsel (53). Damit eine zweizeitige Wechselstrategie erfolgreich sein kann, muss eine Infektpersistenz vor der Endoprothesenreimplantation ausgeschlossen werden.

Die Synoviaaspiration ist ein akzeptiertes und weit verbreitetes Verfahren, um eine Endoprotheseninfektion zu diagnostizieren oder auszuschließen (64, 65). Während die Synoviaaspiration zur Diagnosestellung einer Endoprotheseninfektion eine gute Evidenzlage aufweist, ist die diagnostische Validität einer Synoviaaspiration vor einer H-TEP - Reimplantation bisher nicht untersucht wurden (32).

Daher war es das Ziel dieser Studie, die diagnostische Validität der Synoviaaspiration zur Detektion einer Infektpersistenz im Rahmen von zweizeitigen Hüft-TEP - Wechseln zu untersuchen (66).

Material und Methoden

Es wurden 74 Patienten mit einem zweizeitigen septischen H-TEP - Wechsel in dieser retrospektiven Kohortenstudie eingeschlossen. In der Explantationsoperation erhielten alle Patienten eine Girdlestoneanlage ohne Spacer. Postoperativ bekamen alle Patienten eine sechswöchige antibiotische Therapie. Nach einer zweiwöchigen Antibiotikapause erhielten alle Patienten sowohl eine Synoviaaspiration als auch eine Bestimmung des Serum - CRP. Bei einer negativen Synovialkultur wurde nach einer vierzehntägigen Langzeitbebrütung die H-TEP - Reimplantation vorgenommen. Die Sensitivität, die Spezifität, der PPW und der NPW wurden sowohl für die Synoviaaspiration der Girdlestonehüfte als auch für das Serum - CRP ermittelt.

Resultate

Die erzielten Werte für Sensitivität, Spezifität, PPW und NPW sind in der Originalpublikation Table 1 Sensitivity, Specificity, PPV and NPV for Both Synovial Aspiration and Serum - CRP at the Time of the Initial Preoperative Synovial Aspiration and the Girdlestone Aspiration dargestellt. Die Sensitivität der Synoviaaspiration der Girdlestonehüfte war der präoperativen Synoviaaspiration der H-TEP deutlich unterlegen. Die Sensitivität des Serum – Girdlestone - CRP war der Sensitivität der Girdlestoneaspiration deutlich überlegen. Insgesamt konnten in diesem Patientenkollektiv nur vier Bakteriennachweise durch eine Girdlestoneaspiration erbracht werden. Einer dieser vier Bakteriennachweise wurde als Kontamination und somit als falsch positiv klassifiziert. Von 74 Patienten gab es eine Infektpersistenz bei sieben Patienten, gemessen an den intraoperativen mikrobiologischen und histologischen Proben der Reimplantationsoperation. Dies ergibt eine Infekterrädiationsrate von 91 % für diese Patientenkohorte.

Diskussion

Die diagnostische Validität der Synoviaaspiration von H-TEP unterliegt einer starken Varianz (32, 67). Diese Schwankungen können durch die Biofilmbildung auf der Endoprothesenoberfläche mit einem geringen Anteil von planktonischen Bakterien erklärt werden (27, 68).

Die Resultate dieser Arbeit legen dar, dass die diagnostische Sensitivität der Synoviaaspiration von Girdlestonehüften nicht dazu geeignet ist, eine Infektpersistenz vor einer H-TEP - Reimplantation zuverlässig diagnostizieren oder ausschließen zu können.

Eine weitere mögliche Erklärung für die schlechte Sensitivität der Girdlestoneaspiration könnte die vorherige antibiotische Therapie nach der Explantationoperation sein. Diese könnte trotz der empfohlenen vierzehntägigen Pause vor jeder Synoviaaspiration die Wachstumsbereitschaft der Bakterien in der mikrobiologischen Kultur hemmen (38, 69, 70).

Aufgrund der Resultate dieser Arbeit erfolgt keine routinemäßige Girdlestoneaspiration vor Reimplantation an unserer Klinik mehr. Die schlechte Sensitivität bei der Detektion einer Infektpersistenz durch die Aspiration der Girdlestonehüfte verbietet eine Verwendung als positiven Bestätigungstest für das Vorliegen einer Infektpersistenz. Das Serum - CRP, mit einem NPW von 90 %, wird stattdessen als Screeningparameter zum Ausschluss einer Infektpersistenz vor H-TEP - Reimplantationen verwendet. Ein weiterer Vorteil, der aus dem Wegfall der Girdlestoneaspiration resultiert, besteht darin, dass die antibiotische Therapie vor Reimplantation nicht pausiert werden muss und von der Explantation bis zur Reimplantation kontinuierlich gegeben werden kann.

<https://doi.org/10.1016/j.arth.2015.09.053>

2.3.2 Detektion polymikrobieller Infektionen durch Sonikation

Janz, V., G. I. Wassilew, M. Kribus, A. Trampuz and C. Perka (2015). "Improved identification of polymicrobial infection in total knee arthroplasty through sonicate fluid cultures." Arch Orthop Trauma Surg **135(10): 1453-1457.**

Einleitung

Die Endoprotheseninfektion ist der häufigste Versagensgrund für K-TEP (71, 72). Auch bei Frühversagen von K-TEP, innerhalb der ersten zwei Jahre, ist die Endoprotheseninfektion mit 25 % der häufigste Versagensgrund (72). Leider ist in den letzten zehn Jahren keine Reduktion der Infektionsrate sowohl bei K-TEP - Wechseloperationen als auch bei dem Frühversagen von K-TEP zu verzeichnen (73, 74).

Die Detektion von Endoprotheseninfektionen bei Revisionsoperationen ist durch die Biofilmbildung der Bakterien auf der Endoprothesenoberfläche erschwert (27). Biofilme sind entweder primär polymikrobiell oder besitzen die Fähigkeit, andere bakterielle Spezies zu rekrutieren, die sich dem Biofilm anschließen (30, 31). Dies führt zu einer erhöhten Widerstandsfähigkeit des Biofilms durch metabolische Kooperation der einzelnen Bakterien und dem Austausch von Antibiotikaresistenzen (30, 31).

Die Stagnation in der Behandlung von K-TEP - Infektionen könnte durch eine unzureichende Infektdiagnostik und der verpassten Diagnose von einzelnen Bakterienspezies begründet sein. Es ist bekannt, dass polymikrobielle Infektionen eine geringere therapeutische Erfolgsrate und ein schlechteres Outcome aufweisen als monomikrobielle Infektionen (75-77).

Diese Studie zielte darauf ab, die Anzahl an polymikrobiellen Infektionen bei K-TEP zu untersuchen. Wir gehen davon aus, dass durch das verbesserte Biofilmsampling mittels Sonikation mehr polymikrobielle Infektionen detektiert werden als durch konventionelle mikrobiologische Methoden (78).

Material und Methoden

Von Oktober 2010 bis Juni 2013 konnten 109 Patienten mit einer K-TEP - Revision in dieser prospektiven Kohortenstudie untersucht werden. Hiervon erhielten 88 Patienten eine aseptische und 31 Patienten eine septische Revision.

Resultate

Von allen individuellen mikrobiologischen Methoden erzielt die Sonikation mit 74 % die höchste Sensitivität. Die Kombination aus Sonikation und der histologischen Klassifikation der periprothetischen Membran erzielte eine kombinierte Sensitivität von 94 %. Diese kombinierte Betrachtung erbrachte die höchste Sensitivität aller diagnostischen Verfahren in dieser Studie.

In unserem Studienkollektiv konnten polymikrobielle Infektionen in 29 % aller Fälle festgestellt werden. Durch die Verwendung von Sonikation konnten doppelt so viele polymikrobielle Infektionen (zwölf) als durch die konventionellen mikrobiologischen Methoden (sechs) detektiert werden.

Diskussion

In der aktuellen Literatur werden polymikrobielle Infektionen mit einer Rate zwischen 19 % und 36 % angegeben (75, 79). Die in unserem Patientenkollektiv detektierte Rate von 29 % von polymikrobiellen Infektionen liegt genau in diesem Bereich. Durch die Verwendung der Sonikation konnten doppelt so viele polymikrobielle Infektionen detektiert werden als mittels der konventionellen mikrobiologischen Methoden.

<https://doi.org/10.1007/s00402-015-2317-4>

2.3.3 Untersuchung der intraartikulären Verteilung des bakteriellen Biofilms bei Endoprotheseninfektionen

Janz, V., G. I. Wassilew, C. F. Perka and B. Bartek (2017). "Increased rate of bacterial colonization on PE-components in total joint arthroplasty: An evaluation through sonication." Technol Health Care 25(1): 137-142.

Einleitung

Die empfohlene Therapie einer Endoprothesenfrühinfektion oder einer hämatogenen Spätinfektion mit einer Symptombdauer von weniger als drei Wochen ist die Durchführung eines Debridements und einer Lavage inklusive eines Kopf- und Inlaywechsels, gefolgt von einer antibiotischen Therapie (25, 53, 80). Es ist jedoch nicht bekannt, ob im Falle einer Endoprotheseninfektion alle Prothesenkomponenten von der bakteriellen Besiedelung betroffen sind und ob die therapeutische Strategie eines Gleitpaarungswechsels zu einer vollständigen Erradikation aller Bakterien führt. Es war das Ziel dieser Studie, mittels einer Sonikation der individuellen Endoprothesenkomponenten zu untersuchen, ob alle Endoprothesenkomponenten von der bakteriellen Besiedelung gleichermaßen betroffen sind oder ob es material- oder komponentenspezifische Unterschiede gibt (81).

Material und Methoden

Zwischen 2010 und 2013 wurden 284 Patienten, welche eine K-TEP- oder H-TEP - Revision erhielten, in diese retrospektive Kohortenstudie eingeschlossen. Alle explantierten endoprothetischen Komponenten wurden zusätzlich zu den konventionellen mikrobiologischen und histologischen Proben mittels Sonikation untersucht. Die Rate an bakterieller Besiedelung wurde für die mobilen und nicht - mobilen Endoprothesenkomponenten sowie für die einzelnen Endoprothesenmaterialien (Metall, Polyethylen [PE] und Keramik) ermittelt.

Resultate

Für die PE - Komponenten konnte eine signifikant höhere bakterielle Besiedelungsrate als für die Endoprothesenkomponenten aus Metall festgestellt werden ($p = 0,007$). Die Unterschiede in der Besiedelungsrate zwischen den anderen Endoprothesenmaterialien waren nicht signifikant

(Metall/Keramik $p = 0,85$ und PE/Keramik $p = 0,12$). Es konnte ebenfalls kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den mobilen und nicht - mobilen Endoprothesenkomponenten festgestellt werden ($p = 0,64$).

In 72 % aller Fälle wiesen die Sonikationskulturen ein einheitliches Ergebnis auf, bei dem alle Proben ein positives Wachstum zeigten oder alle Proben ohne Wachstum blieben.

Diskussion

Die Resultate dieser Arbeit zeigen, dass die Endoprothesenkomponenten aus PE eine statistisch höhere Rate an bakterieller Besiedelung aufweisen. Zusätzlich konnte dargelegt werden, dass im Falle einer Endoprotheseninfektion alle endoprothetischen Komponenten eine bakterielle Besiedelung aufweisen. Ein isolierter Gleitpaarungswechsel sollte aus diesem Grund als eine Reduktion der Bakterienlast angesehen und von einer adäquaten antibiotischen Therapie, mit Biofilm - aktiven Antibiotika, unterstützt werden. Die Resultate dieser Arbeit unterstützen auch die Durchführung eines einzeitigen septischen Wechsels aller Endoprothesenkomponenten, ebenfalls in Kombination mit Biofilm - wirksamen Antibiotika.

<https://doi.org/10.3233/THC-161257>

3. Diskussion

3.1 Die diagnostische Performance der Sonikation in der aktuellen Fachliteratur

Seit der initialen Publikation von Sonikationsergebnissen durch Tunney et al. 1998, in der die fünf positiven Bakteriennachweise durch periprothetische Gewebeprobe von 26 von 120 positiven Sonikationskulturen übertroffen wurden, konnte die erhöhte bakterielle Nachweisrate durch Sonikation in einer Vielzahl von Studien bestätigt werden (28, 46-49, 54-56, 61, 63, 78, 82-84). Diese erhöhte bakterielle Nachweisrate ist nicht verwunderlich und im Vergleich zu den periimplantären Gewebeprobe durch die Gewinnung von höheren Bakterienmengen direkt von der Endoprothesenoberfläche, am Ort des Infektionsgeschehens, zu erklären (25, 28, 29).

In zwei weiteren frühen Sonikationsarbeiten von Trampuz et al. konnte nachgewiesen werden, dass diese erhöhte bakterielle Nachweisrate in einer höheren Sensitivität für den diagnostischen Nachweis einer Endoprotheseninfektion resultiert (28, 48). Mittels Sonikation konnte eine diagnostische Sensitivität für den Nachweis einer Endoprotheseninfektion von 75 % und 79 % ermittelt werden, während die mikrobiologische Kultur von periprothetischen Gewebeprobe eine diagnostische Sensitivität von 54 % und 61 % erreichte (28, 48). Die überlegene höhere diagnostische Sensitivität der Sonikation im Vergleich zu den periimplantären Gewebeprobe spiegelt sich ebenfalls in der aktuellen Fachliteratur wider (46, 47, 54-56, 61, 63, 78, 82-84).

Die exzellenten diagnostischen Ergebnisse der Sonikation finden sich sowohl in Reviews als auch in Metaanalysen (46, 47). In diesen Arbeiten konnte gezeigt werden, dass die Sonikation eine statistisch signifikant höhere Sensitivität erreicht als konventionelle Gewebeprobe ($P < 0,0001$) (**Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** (47). Eine Metaanalyse konnte eine gepoolte Sensitivität von 80 % und eine Spezifität von 95 % über zwölf Studien nachweisen (46, 47). Der diagnostische Nutzen der Sonikation ist sowohl durch die Resultate der Publikationen in dieser Habilitationsschrift als auch der aktuellen Fachliteratur belegt und entspricht dem aktuellen Stand der Wissenschaft.

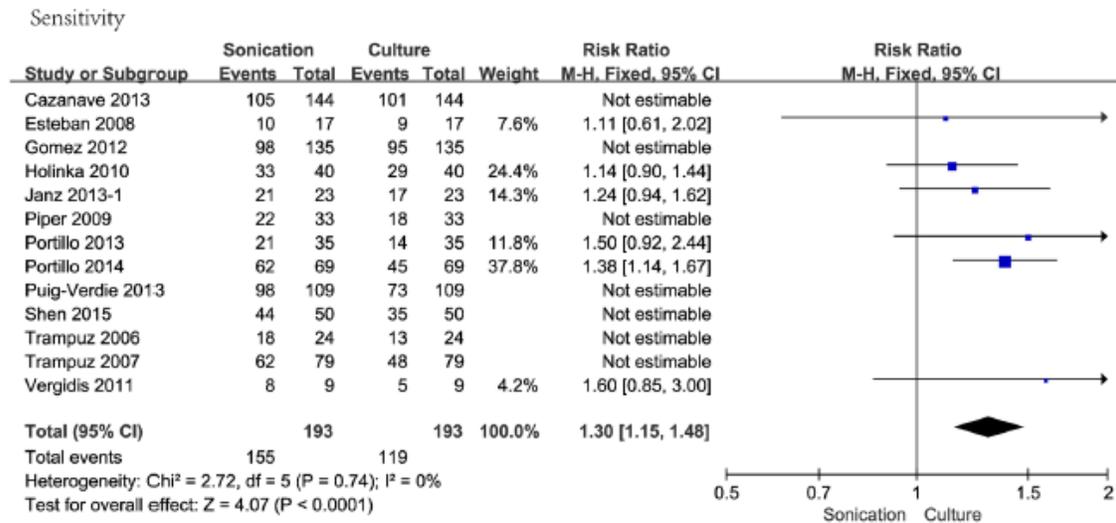


Abbildung 5: Vergleich der Sensitivität der Sonikation gegenüber periprothetischer Gewebeprobe Sekundärquelle: (47) Primärquellen: (28, 40, 48, 54, 56, 62, 83-90).

3.2 Referenzierungsmöglichkeiten für positive Sonikationsbefunde

Durch die bakterielle Nachweisrate der Sonikation, die der konventionellen mikrobiologischen Kultur von periimplantären Gewebeprobe überlegen ist, und der daraus resultierenden verbesserten diagnostischen Sensitivität ergibt sich auch das Problem der Referenzierung von singular positivem Sonikationsbefunden (46, 47, 54, 55).

Traditionell erfolgte eine kombinierte Sonikation aller explantierten Endoprothesenkomponenten in einem Sonikationsbehälter, woraus nur ein einziges mikrobiologisches Ergebnis resultiert. Sowohl in der aktuellen MSIS als auch in Konsensusdefinitionen für periprothetische Infektionen ist eine einzige positive mikrobiologische Kultur nicht ausreichend, um die Infektdefinition zu erfüllen (37, 70). Eine einzige positive mikrobiologische Kultur erfüllt nur in Kombination mit multiplen anderen Minorkriterien die Infektdefinition (37, 70). Dies stellt den behandelnden Arzt vor ein therapeutisches Problem, da eine einzige positive Sonikationskultur bei einem negativen Kulturergebnis aller anderen mikrobiologischen Proben eine periprothetische Infektion wahrscheinlich macht, jedoch nicht zweifelsfrei beweist.

3.3 Referenzierung gegen die Histologie

Hier bietet sich eine Referenzierung gegen die nicht kulturabhängige histologische Klassifizierung der periprothetischen Membran an (42, 91, 92). Die histologische Evaluation der periprothetischen Membran ist eine etablierte diagnostische Methode für die Detektion von endoprothetischen Infektionen. Janz et al. konnten zeigen, dass eine kombinierte Beurteilung der Sonikationskulturen und der Histologie zu einer weiteren Steigerung der diagnostischen Sensitivität führt (54). In dieser Arbeit konnten die diagnostische Sensitivität der Sonikation von 91 % und die diagnostische Sensitivität der histologischen Beurteilung der periprothetischen Membran von 87 % auf 96 % bei kombinierter Beurteilung gesteigert werden (54). Somit stellt die kombinierte Beurteilung der Sonikationskulturen und der Histologie eine sinnvolle Ergänzung dar, welche eine Referenzierungsmöglichkeit für singular positive Sonikationskulturen ermöglicht.

3.4 Referenzierung gegen multiple Sonikationsproben

Eine weitere Referenzierungsmöglichkeit besteht in der Entnahme von multipler Sonografie und Kultur. Die Entnahme von multiplen Proben, um die diagnostische Wertigkeit der einzelnen Proben zu steigern, ist eine etablierte Praxis in der Orthopädie und wird vor allem bei periprothetischen Gewebeproben praktiziert (41). Wenn mindestens zwei dieser Proben ein Wachstum desselben Bakteriums nachweisen, dann wird dies als legitimer Bakteriennachweis interpretiert und eine Infektion ist somit bestätigt (37, 70). Diese Vorgehensweise ist übertragbar auf die Sonikation. Durch die individuelle Sonikation der einzelnen Endoprothesenkomponenten ist es möglich, multiple, voneinander unabhängige Sonikationsproben zu gewinnen. Wenn zwei dieser Sonikationskulturen die gleiche Bakterienspezies nachweisen, ist somit eine Endoprotheseninfektion ebenfalls bewiesen (37, 55, 70). Durch diese Praxis ist es möglich, die überlegene Sensitivität der Sonikation gegenüber den anderen mikrobiologischen Methoden auszunutzen und gleichzeitig die geforderten Kriterien für die Diagnosestellung einer PJI zu erfüllen.

Die Entnahme von multiplen Sonikationsproben wurde erstmalig 2012 von Gomez-Barrena et al. publiziert und zeitgleich von anderen Arbeitsgruppen etabliert (55, 93-95). Hierbei konnte gezeigt werden, dass sich die bakterielle Besiedlung im Falle einer Endoprotheseninfektion über

alle Komponenten der Endoprothese erstreckt (55, 93-95). Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Entnahme von multiplen Sonikationsproben zu einer weiteren Steigerung der diagnostischen Sensitivität führt (55). So konnte durch die kombinierte Betrachtung von multiplen Sonikationsproben die diagnostische Sensitivität von 82 % auf 100 % gesteigert werden (55).

3.5 Relevanz der Sonikation in der Diagnostik von Endoprotheseninfektionen

Die Sonikation ist für den Nachweis von Endoprotheseninfektionen aus der mikrobiologischen Diagnostik nicht mehr wegzudenken. Von allen kulturbasierten Verfahren erzielt die Sonikation die beste diagnostische Sensitivität. Durch diese verbesserte mikrobiologische Diagnostik konnte die Rate an kulturnegativen Infektionen, welche zwischen 7 % und 10 % angegeben wurde, deutlich reduziert werden (43, 45, 96-99). Dies spiegelt sich auch in der prozentualen Aufteilung der Revisionsgründe für H-TEP und K-TEP wieder (2, 7, 73). Sowohl bei H-TEP als auch bei K-TEP ist eine PJI eine der häufigsten Indikationen für eine Revisionsoperation (2, 7, 73). Zusätzlich wird ein Anstieg der Prävalenz von septischen H-TEP - Revisionen verzeichnet (6).

Dieser diagnostische Vorteil der Sonikation gegenüber der mikrobiologischen Kultur von periprothetischen Gewebeproben wird besonders deutlich bei einer antibiotischen Therapie vor der Revisionsoperation (28). So konnten Trampuz et al. zeigen, dass sich die Sensitivität von periprothetischen Gewebeproben von 76,9 % auf 41,2 % reduziert, während die Sensitivität von Sonikationskulturen nur von 82,1 % auf 58,8 % verringert ist, wenn eine antibiotische Therapie innerhalb von vierzehn Tagen vor der Revisionsoperation erfolgte (28). Diese größere Unempfindlichkeit der Sonikation gegenüber einer vorherigen Antibiotikatherapie wird durch das verbesserte Biofilmsampling begründet (28). Aus diesem Grund gilt die Sonikation als diagnostisches Verfahren der Wahl bei präoperativer Antibiotikagabe (47).

Die diagnostischen Vorteile der Sonikation gegenüber der konventionellen mikrobiologischen Kultur von intraoperativen Gewebeproben führen zu zwei therapeutischen Vorteilen. Erstens ist durch die vermehrte bakterielle Nachweisrate eine gezielte antibiotische Therapie in einem höheren Prozentsatz von Endoprotheseninfektionsfällen möglich (46, 47, 62). Zweitens reduziert die Sonikation die Kulturzeit bis zu einem positiven mikrobiologischen Kulturergebnis (61, 63). Dieser Effekt eines früheren Kulturergebnisses wird noch ausgeprägter, wenn eine Inkubation der Sonikationsflüssigkeit in Blutkulturflaschen erfolgt (61, 63). So konnte ein positiver Bakteriennachweis nach drei Tagen durch Inkubation von Sonikationsflüssigkeit in

Blutkulturflaschen erreicht werden (61). Konventionelle mikrobiologische Kulturen von Sonikationsflüssigkeit benötigten vier Tage bis zu einem positiven Bakteriennachweis (61).

3.6 Limitationen

Eine Limitation der Sonikation, welche eine Vergleichbarkeit der bisherigen wissenschaftlichen Publikationen erschwert, ist eine Unklarheit über die optimale Bedingungen und der Mangel an Standardisierung in der methodischen Durchführung. Monsen et al. konnten zeigen, dass unterschiedliche Bakterienarten von der Sonikationsdauer, Wassertemperatur und Art der Sonikationsbehälter unterschiedlich in ihrem Wachstumsverhalten beeinflusst werden (100). Während sich die von Monsen et al. empfohlene Sonikation bei Zimmertemperatur (22° C) durchgesetzt hat, gibt es bisher keine Einigkeit in Bezug auf die anderen Faktoren, wie die Sonikationsdauer, den Verdünnungseffekt, welcher durch die Befüllung der Sonikationsbehälter entsteht, eine mögliche Zentrifugation der Sonikationsflüssigkeit vor der mikrobiologischen Kultur, eine mikrobiologische Kultur in Agarschalen oder in Blutkulturflaschen sowie die Kulturdauer (28, 46-48, 54-56, 61-63, 78, 82-84, 95, 100).

Der diagnostische Wert der Sonikation ist unbestritten, jedoch steht der Beweis für einen verbessertes klinisches Patientenoutcome, durch die Anwendung der Sonikation, noch aus. Boot et al. untersuchten die klinischen Ergebnisse von Patienten mit einer positiven Sonikationskultur und verglichen diese mit Patienten ohne Bakteriennachweis (44). Es konnten keine Unterschiede zwischen beiden Gruppen gefunden werden (44). Bei der Diskussion dieses Ergebnisses muss man jedoch die Wahl des primären Studienendpunkts berücksichtigen. Boot et al. haben ein septisches Endoprothesenversagen nach 7,5 Jahren betrachtet (44). Eine Endoprotheseninfektion kann jedoch andere und zusätzliche Symptome verursachen. Es kann zu einem noch späteren septischen Endoprothesenversagen kommen **Fehler! Verweisquelle konnte nicht gefunden werden.** (6). Neben einer septischen Endoprothesenlockerung kann eine Endoprotheseninfektion auch heterotope Ossifikationen, einen reduzierten Bewegungsumfang oder allgemeine Schmerzen verursachen (25). Diese Faktoren wurden von Boot et al. lediglich mittels Fragebögen erhoben (44).

Weiterhin erschwerend bei der Beurteilung der klinischen Relevanz der Sonikation ist die multifaktorielle Beeinflussung aus der Virulenz der verursachenden Bakterien, die initiale Innokulationsmenge, dem Immunstatus des Patienten und der Dauer und Wahl der iatrogenen antibiotischen Therapie. Eine wissenschaftliche Untersuchung all dieser Faktoren resultiert in hohen Patientenzahlen, langen Follow – up - Zeiträumen und einem einheitlichen Therapiekonzept, was nur im Rahmen von multizentrischen Studien geleistet werden kann. Da diese zum aktuellen Zeitpunkt nicht existieren, kann momentan kein finales Urteil über die

therapeutische Relevanz und den Einfluss der Sonikation auf das klinische Patientenoutcome gebildet werden.

3.7 Ausblick

Die Sonikation stellt den aktuellen Standard für intraoperativ gewonnene mikrobiologische Proben zur Diagnostik einer Endoprotheseninfektion dar (46, 47). Der Stellenwert der Sonikation in der mikrobiologischen Diagnostik ist unumstritten (46, 47). Jedoch lassen sich weitere Entwicklungsmöglichkeiten für die Sonikation feststellen.

Aktuell gibt es keine Empfehlung für eine routinemäßige Durchführung der Sonikation bei Revisionsoperationen (70). Diese Empfehlung beruhte allerdings auf der Tatsache, dass Sonikationsgeräte im Jahr 2013 nicht sehr verbreitet waren und unter dem Gesichtspunkt einer Kostenbegrenzung damals keine Empfehlung zum universellen Einsatz gegeben wurde (70).

Die Argumentation, dass eine additive Sonikation der explantierten Endoprothesen zu einer zusätzlichen Kostensteigerung führt, ist nur zulässig, wenn die Sonikation zusätzlich zu den routinemäßig entnommenen konventionellen intraoperativen mikrobiologischen Proben durchgeführt wird. Es wäre jedoch theoretisch möglich, die fünf konventionellen periprothetischen Gewebeprobe durch die Sonikationskulturen zu substituieren. Somit hätte man die absolute Anzahl an mikrobiologischen Proben reduziert und die überlegene diagnostische Sensitivität der Sonikation ausgenutzt (46, 47). Der wissenschaftliche Beweis für eine Kostenreduktion durch die Durchführung der Sonikation steht jedoch aktuell noch aus.

Aktuell ist die klinische Relevanz einer singulären positiven Sonikationskultur für eine PJI nicht eindeutig bewiesen (37, 70). Es wird angenommen, dass für die Endpunkte Gelenksfunktion, Schmerzen, Lockerungsrate, Osteolysen und septisches Versagen ein schlechteres Ergebnis für die Patienten mit einem positiven Bakteriennachweis resultiert, als es bei Patienten ohne Bakteriennachweis der Fall wäre. Die Ergebnisse sind jedoch sehr gemischt.

So konnten z. B. Boot et al. keinen Unterschied in Bezug auf weitere Revisionsoperationen, Implantatüberleben, Hüftschmerz und Funktion gemessen am Oxford Hip Score oder in der visuellen Analogskala für Hüftschmerzen für Patienten mit einer „low grade infection“ und aseptischen Revision nach einem durchschnittlichen Follow - up von 7,5 Jahren finden (44).

Im Gegensatz dazu konnten Portillo et al. zeigen, dass ein Endoprothesenversagen innerhalb von zwei Jahren ein signifikanter Risikofaktor für eine PJI ist (40). Von allen Endoprothesen, welche innerhalb der ersten zwei Jahre versagten, fielen 69 % aufgrund einer PJI aus (40).

Allerdings war ein Wachstum von niedrig - virulenten Erregern unterhalb des Cut - offs nicht mit einem Endoprothesenfrühversagen assoziiert (40).

Fernandez-Sampedro et al. konnten ähnliche Ergebnisse in Bezug auf ein Endoprothesenfrühversagen erzielen (101). Von 24 Patienten, welche einen einzeitig aseptischen Endoprothesenwechsel erhalten hatten, bei denen jedoch in den intraoperativen Proben eine Endoprotheseninfektion nachgewiesen wurde, versagten 38 % aller Endoprothesen innerhalb von 31 Monaten (101). Von der aseptischen Kontrollgruppe versagte lediglich 1 % aller Endoprothesen innerhalb von 31 Monaten (101).

Um die genaue klinische Relevanz einer einzelnen positiven Sonikationskultur korrekt interpretieren zu können, werden weitere klinische Studien mit einem längeren Follow - up, größeren Kohorten, differenzierten Endpunkten und standardisierten Therapiealgorithmen benötigt.

Die Resultate dieser Arbeiten deuten darauf hin, dass ein positiver intraoperativer Bakteriennachweis oder eine positive Sonikationskultur mit einer schlechteren Endoprothesenstandzeit einhergehen. Die gedankliche Fortsetzung dieser Forschungsaktivität wäre der Nachweis, dass die antibiotische Therapie von singular positivem Sonikationskulturen zu einem besseren Ergebnis führt als singular positive Sonikationskulturen, welche keine adäquate Therapie erhalten. Zum aktuellen Zeitpunkt gibt es keine wissenschaftlichen Daten oder Studien zu dieser Fragestellung. Dies sollte das Ziel von zukünftigen Forschungsprojekten sein, um die Sonikation von einem Verfahren mit einem überlegenen diagnostischen Wert zu einem Verfahren mit einem überlegenen therapeutischen Wert zu machen.

Eine der größten Herausforderungen für die zukünftige Entwicklung der Infektionsdiagnostik ergibt sich aus der ständigen Verbesserung der Sensitivität der bestehenden diagnostischen Verfahren, sowie der Entwicklung von neuen diagnostischen Verfahren. Als Beispiel für die fortlaufende Verbesserung eines bestehenden diagnostischen Verfahrens ist die Bebrütung von Sonikationsflüssigkeit in Blutkulturflaschen im Vergleich zu konventionellen Agarplatten zu nennen (61). Eine weitere Steigerung der Bakteriennachweisrate und diagnostischen Sensitivität ist weiterhin durch eine PCR - Analyse der Sonikationsflüssigkeit zu erzielen (50, 87, 102-104). Während Portillo et al. die höchste diagnostische Sensitivität in der Literatur, mit 96%, berichten Qu et al in einer Metaanalyse seine durchschnittliche Sensitivität von 86% und Spezifität von 91% für PCR aus Sonikationsflüssigkeit (50, 104).

Dieser hohen Rate an Bakteriennachweisen steht einer deutlich geringeren Rate an septischen Komplikationen oder Versagern in dem klinischen Verlauf gegenüber. Somit stellt sich die Frage nach der klinischen Relevanz dieser Bakteriennachweise mittels PCR aus Sonikationsflüssigkeit. Diese Fragestellung gewinnt zusätzlich an Interesse, wenn man sich die Ergebnisse des next generation sequencing betrachtet. Mittels dieser Technik ist eine noch höhere Rate an Bakteriennachweisen aus verschiedenen Probenmaterialien, z. B. Synovialflüssigkeit, periprothetischen Gewebeproben und Sonikationsflüssigkeit, als durch Kultur - basierte Verfahren möglich (105, 106). Während die Stärke dieser PCR-basierten Verfahren in der Unabhängigkeit von einer mikrobiologischen Kultur und somit der Wachstumsbereitschaft der verursachenden Bakterien besteht, ist dies gleichzeitig mit der Schwierigkeit der Interpretation der klinischen Relevanz dieser Befunde gepaart. Es gibt bisher keine Möglichkeit, zwischen einem echten Nachweis, eines Infektions verursachenden Bakteriums, einem Nachweis einer subklinischen Infektion einem Nachweis eines toten Bakteriums oder einem Nachweis aus dem Mikrobiom des Patienten zu differenzieren (105, 106). So konnten Tarabichi et al. zwar in 82% aller Kultur - negativen Infektionen mittels next generation sequencing ein Bakterium nachweisen, jedoch wurden in dieser Kohorte gleichzeitig in 25% aller vermeintlich aseptischen Revisionsoperationen und in 35% aller Endoprothesenprimärimplantationen Bakterien nachgewiesen (105). Obwohl die Kriterien für eine sichere Interpretation der Resultate des next generation sequencing zum aktuellen Zeitpunkt noch unter Experten und in der Literatur diskutiert werden, kann man mit Sicherheit behaupten, dass eine weitere Reduktion der Rate von Kultur - negativen Infektionen durch den Einsatz von next generation sequencing erfolgen wird (105).

Da es bisher keine Empfehlungen für die Interpretation der Befunde von next generation sequencing gibt, besteht das Risiko einer Überbehandlung von Patienten ohne klinisch relevante Infektion. Es gibt jedoch momentan ein neues Verfahren, welches eine zukünftige Alternative zur Sonikation darstellen könnte. Dieses Verfahren beruht, ebenfalls wie die Sonikation, auf einer mikrobiologischen Kultur und umgeht somit die Probleme der klinischen Relevanz des next generation sequencing. Dieses neue Verfahren beinhaltet eine chemische Ablösung des Biofilms von der Endoprothesenoberfläche mittels Dithiothreitol (DDT) (107-109). Identisch zu der Sonikation, werden die vitalen Bakterien mittels einer konventionellen mikrobiologischen Kultur identifiziert. Im Gegensatz zur Sonikation, welche auf einer mechanischen Ablösung von Bakterien mittels Ultraschallwellen aus dem Biofilm basiert, erfolgt die Bakterienablösung bei DDT ausschließlich durch eine chemische Reaktion. Hierfür wird die explantierte Endoprothese in einer verdünnten DDT-Lösung (0,1% DDT in Phosphat gepufferter Salzlösung) gelegt und für 15 Minuten unter mechanischem Rühren inkubiert. Aus dieser DDT-Lösung werden 50 ml aspiriert

und anschließend zentrifugiert. Das entstehende Pellet bildet das Ausgangsmaterial für die mikrobiologische Kultur (108, 109). Drago et al. konnten in einer *in vitro* Studie zeigen, dass mittels DDT und Sonikation eine vergleichbare Menge an Bakterien aus dem Biofilm sowohl von Polyethylen- als auch Titanfremdkörpern abgelöst werden (108). Dieses vergleichbare Biofilmsampling, durch DDT und Sonikation, konnte ebenfalls für explantierte H-TEPs und K-TEPs gezeigt werden (107). Zusätzlich führte dieses vergleichbare Biofilmsampling ebenfalls zu vergleichbaren Sensitivitäts- und Spezifitätswerten bei der Detektion von PJI bei H-TEPs und K-TEPs (109).

4. Zusammenfassung

Diese Habilitationsschrift fasst die wissenschaftlichen Ergebnisse zur Verbesserung der Diagnostik von Endoprotheseninfektionen mittels Sonikation zusammen.

Die erste Hälfte dieser Arbeit umfasst die Erforschung der diagnostischen Validität und die methodische Optimierung der Sonikation. Es konnte gezeigt werden, dass die Sonikation neben einer überlegenen diagnostischen Sensitivität gegenüber den konventionellen mikrobiologischen Proben eine verbesserte Diagnostik von polymikrobiellen Infektionen ermöglicht.

Die zweite Hälfte dieser Arbeit befasst sich mit der Interpretation von Sonikationsbefunden im Kontext der Vielzahl von intraoperativen mikrobiologischen und histologischen Proben. Eine besondere Schwierigkeit bei dieser Interpretation entsteht dadurch, dass die Sonikation aufgrund ihres methodisch bedingten überlegenen Biofilm-Samplings den bisherigen mikrobiologischen Goldstandard, die periprothetischen Gewebeproben, übertrifft. Daher werden neue Referenzierungsmöglichkeiten benötigt, um singular positive Sonikationsbefunde bei sonst negativen mikrobiologischen Proben zu interpretieren. In dieser Habilitationsschrift werden mehrere Referenzierungsmöglichkeiten präsentiert, z. B. die kombinierte Betrachtung der Sonikation und der histologischen Beurteilung der periprothetischen Membran oder die Entnahme von multiplen Sonikationsproben.

Zusätzlich wurde eine methodische Optimierung der Sonikationsmethodik beschrieben, indem die Sonikationsflüssigkeit in Blutkulturflaschen statt in konventionellen Agarplatten bebrütet wird. Es konnte gezeigt werden, dass dies zu einer signifikanten Steigerung der Bakteriennachweise und zu einer signifikanten Reduktion der Kulturzeit führt.

Zukünftig werden weitere Studien benötigt, um einen möglichen therapeutischen Nutzen aus den diagnostischen Vorteilen der Sonikation zu beweisen. Durch die erhöhte diagnostische Sensitivität, die Reduktion von Kultur - negativen Endoprotheseninfektionen, den verbesserten Nachweis von polymikrobiellen Infektionen und dem schnelleren Bakterienachweis ist es möglich, eine Endoprotheseninfektion früher mit einer spezifischen antibiotischen Therapie zu behandeln. Ob dies zu einer Verbesserung der Sanierungsraten und einem optimierten klinischen Outcome führt, soll in weiterführenden Forschungsarbeiten untersucht werden.

5. Literaturverzeichnis

1. Deutschland E. Jahresbericht 2015. 2015.
2. Bozic KJ, Kamath AF, Ong K, Lau E, Kurtz S, Chan V, et al. Comparative Epidemiology of Revision Arthroplasty: Failed THA Poses Greater Clinical and Economic Burdens Than Failed TKA. *Clinical orthopaedics and related research*. 2015;473(6):2131-8.
3. Swart E, Roulette P, Leas D, Bozic KJ, Karunakar M. ORIF or Arthroplasty for Displaced Femoral Neck Fractures in Patients Younger Than 65 Years Old: An Economic Decision Analysis. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2017;99(1):65-75.
4. Healy WL, Iorio R. Total hip arthroplasty: optimal treatment for displaced femoral neck fractures in elderly patients. *Clinical orthopaedics and related research*. 2004(429):43-8.
5. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ. Impact of the economic downturn on total joint replacement demand in the United States: updated projections to 2021. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2014;96(8):624-30.
6. Lenguerrand E, Whitehouse MR, Beswick AD, Jones SA, Porter ML, Blom AW. Revision for prosthetic joint infection following hip arthroplasty: Evidence from the National Joint Registry. *Bone & joint research*. 2017;6(6):391-8.
7. Thiele K, Perka C, Matziolis G, Mayr HO, Sostheim M, Hube R. Current failure mechanisms after knee arthroplasty have changed: polyethylene wear is less common in revision surgery. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2015;97(9):715-20.
8. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, Ong K, Vail TP, Berry DJ. The epidemiology of revision total hip arthroplasty in the United States. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2009;91(1):128-33.
9. Gwam CU, Mistry JB, Mohamed NS, Thomas M, Bigart KC, Mont MA, et al. Current Epidemiology of Revision Total Hip Arthroplasty in the United States: National Inpatient Sample 2009 to 2013. *The Journal of arthroplasty*. 2017;32(7):2088-92.
10. Gundtoft PH, Pedersen AB, Varnum C, Overgaard S. Increased Mortality After Prosthetic Joint Infection in Primary THA. *Clinical orthopaedics and related research*. 2017.
11. Orthopedicstoday. A quarter of patients treated for PJI dead within 5 years: Helio; 2013 [Available from: <https://www.healio.com/orthopedics/infection/news/print/orthopedics-today/%7Be99f0455-74d3-466d-9d04-d77787fde844%7D/a-quarter-of-patients-treated-for-pji-dead-within-5-years>].

12. Zmistowski B, Karam JA, Durinka JB, Casper DS, Parvizi J. Periprosthetic joint infection increases the risk of one-year mortality. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013;95(24):2177-84.
13. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2012 2012 [Available from: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics/all-cancer-facts-figures/cancer-facts-figures-2012.html>].
14. Kamath AF, Ong KL, Lau E, Chan V, Vail TP, Rubash HE, et al. Quantifying the Burden of Revision Total Joint Arthroplasty for Periprosthetic Infection. *The Journal of arthroplasty*. 2015;30(9):1492-7.
15. Kurtz SM, Lau E, Schmier J, Ong KL, Zhao K, Parvizi J. Infection burden for hip and knee arthroplasty in the United States. *The Journal of arthroplasty*. 2008;23(7):984-91.
16. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *The Journal of arthroplasty*. 2012;27(8 Suppl):61-5.e1.
17. Charnley J, Eftekhar N. Postoperative infection in total prosthetic replacement arthroplasty of the hip-joint. With special reference to the bacterial content of the air of the operating room. *The British journal of surgery*. 1969;56(9):641-9.
18. Charnley J. Postoperative infection after total hip replacement with special reference to air contamination in the operating room. *Clinical orthopaedics and related research*. 1972;87:167-87.
19. Otto-Lambertz C, Yagdiran A, Wallscheid F, Eysel P, Jung N. Periprosthetic Infection in Joint Replacement. *Deutsches Arzteblatt international*. 2017;114(20):347-53.
20. Daines BK, Dennis DA, Amann S. Infection prevention in total knee arthroplasty. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2015;23(6):356-64.
21. Kapadia BH, Elmallah RK, Mont MA. A Randomized, Clinical Trial of Preadmission Chlorhexidine Skin Preparation for Lower Extremity Total Joint Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2016;31(12):2856-61.
22. Illingworth KD, Mihalko WM, Parvizi J, Sculco T, McArthur B, el Bitar Y, et al. How to minimize infection and thereby maximize patient outcomes in total joint arthroplasty: a multicenter approach: AAOS exhibit selection. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2013;95(8):e50.
23. Baek SH. Identification and preoperative optimization of risk factors to prevent periprosthetic joint infection. *World Journal of Orthopedics*. 2014;5(3):362-7.

24. Bozic KJ, Ong K, Lau E, Berry DJ, Vail TP, Kurtz SM, et al. Estimating risk in Medicare patients with THA: an electronic risk calculator for periprosthetic joint infection and mortality. *Clinical orthopaedics and related research*. 2013;471(2):574-83.
25. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clinical Microbiology Reviews*. 2014;27(2):302-45.
26. Southwood RT, Rice JL, McDonald PJ, Hakendorf PH, Rozenblds MA. Infection in experimental hip arthroplasties. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1985;67(2):229-31.
27. Frommelt L. [Diagnosis and treatment of foreign-body-associated infection in orthopaedic surgery]. *Der Orthopade*. 2009;38(9):806-11.
28. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, et al. Sonication of removed hip and knee prostheses for diagnosis of infection. *The New England journal of medicine*. 2007;357(7):654-63.
29. Bjerkan G, Witso E, Bergh K. Sonication is superior to scraping for retrieval of bacteria in biofilm on titanium and steel surfaces in vitro. *Acta orthopaedica*. 2009;80(2):245-50.
30. Ehrlich GD, Ahmed A, Earl J, Hiller NL, Costerton JW, Stoodley P, et al. The distributed genome hypothesis as a rubric for understanding evolution in situ during chronic bacterial biofilm infectious processes. *FEMS immunology and medical microbiology*. 2010;59(3):269-79.
31. Wolcott R, Costerton JW, Raoult D, Cutler SJ. The polymicrobial nature of biofilm infection. *Clinical microbiology and infection : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases*. 2013;19(2):107-12.
32. Meermans G, Haddad FS. Is there a role for tissue biopsy in the diagnosis of periprosthetic infection? *Clinical orthopaedics and related research*. 2010;468(5):1410-7.
33. Trampuz A, Hanssen AD, Osmon DR, Mandrekar J, Steckelberg JM, Patel R. Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *The American journal of medicine*. 2004;117(8):556-62.
34. Tetreault MW, Wetters NG, Moric M, Gross CE, Della Valle CJ. Is synovial C-reactive protein a useful marker for periprosthetic joint infection? *Clinical orthopaedics and related research*. 2014;472(12):3997-4003.
35. Deirmengian C, Kardos K, Kilmartin P, Cameron A, Schiller K, Parvizi J. Diagnosing periprosthetic joint infection: has the era of the biomarker arrived? *Clinical orthopaedics and related research*. 2014;472(11):3254-62.

36. Parvizi J, Gehrke T. Definition of periprosthetic joint infection. *The Journal of arthroplasty*. 2014;29(7):1331.
37. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, et al. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clinical orthopaedics and related research*. 2011;469(11):2992-4.
38. Osmon DR, Berbari EF, Berendt AR, Lew D, Zimmerli W, Steckelberg JM, et al. Diagnosis and management of prosthetic joint infection: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(1):e1-e25.
39. Parvizi J, Gehrke T. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection.: Musculoskeletal Infection Society, Rochester, MN; 2013 [Available from: <https://www.msis-na.org/international-consensus/>].
40. Portillo ME, Salvado M, Alier A, Sorli L, Martinez S, Horcajada JP, et al. Prosthesis failure within 2 years of implantation is highly predictive of infection. *Clinical orthopaedics and related research*. 2013;471(11):3672-8.
41. Atkins BL, Athanasou N, Deeks JJ, Crook DW, Simpson H, Peto TE, et al. Prospective evaluation of criteria for microbiological diagnosis of prosthetic-joint infection at revision arthroplasty. The OSIRIS Collaborative Study Group. *Journal of clinical microbiology*. 1998;36(10):2932-9.
42. Morawietz L, Classen RA, Schroder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara A, et al. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *Journal of clinical pathology*. 2006;59(6):591-7.
43. Ribera A, Morata L, Moranas J, Agullo JL, Martinez JC, Lopez Y, et al. Clinical and microbiological findings in prosthetic joint replacement due to aseptic loosening. *The Journal of infection*. 2014;69(3):235-43.
44. Boot W, Moojen DJ, Visser E, Lehr AM, De Windt TS, Van Hellemond G, et al. Missed low-grade infection in suspected aseptic loosening has no consequences for the survival of total hip arthroplasty. *Acta orthopaedica*. 2015;86(6):678-83.
45. Bereza PL, Ekiel A, Augusciak-Duma A, Aptekorz M, Wilk I, Wojciechowski P, et al. Identification of Asymptomatic Prosthetic Joint Infection: Microbiologic and Operative Treatment Outcomes. *Surgical infections*. 2017;18(5):582-7.
46. Zhai Z, Li H, Qin A, Liu G, Liu X, Wu C, et al. Meta-analysis of sonication fluid samples from prosthetic components for diagnosis of infection after total joint arthroplasty. *Journal of clinical microbiology*. 2014;52(5):1730-6.

47. Liu H, Zhang Y, Li L, Zou HC. The application of sonication in diagnosis of periprosthetic joint infection. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases : official publication of the European Society of Clinical Microbiology*. 2017;36(1):1-9.
48. Trampuz A, Piper KE, Hanssen AD, Osmon DR, Cockerill FR, Steckelberg JM, et al. Sonication of explanted prosthetic components in bags for diagnosis of prosthetic joint infection is associated with risk of contamination. *Journal of clinical microbiology*. 2006;44(2):628-31.
49. Tunney MM, Patrick S, Gorman SP, Nixon JR, Anderson N, Davis RI, et al. Improved detection of infection in hip replacements. A currently underestimated problem. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1998;80(4):568-72.
50. Qu X, Zhai Z, Li H, Li H, Liu X, Zhu Z, et al. PCR-based diagnosis of prosthetic joint infection. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(8):2742-6.
51. Krenn V, Morawietz L, Perino G, Kienapfel H, Ascherl R, Hassenpflug GJ, et al. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathology, research and practice*. 2014;210(12):779-86.
52. Berbari EF, Hanssen AD, Duffy MC, Steckelberg JM, Ilstrup DM, Harmsen WS, et al. Risk factors for prosthetic joint infection: case-control study. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 1998;27(5):1247-54.
53. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-joint infections. *The New England journal of medicine*. 2004;351(16):1645-54.
54. Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Matziolis G, Tohtz S, Perka C. Evaluation of sonicate fluid cultures in comparison to histological analysis of the periprosthetic membrane for the detection of periprosthetic joint infection. *International orthopaedics*. 2013;37(5):931-6.
55. Janz V, Wassilew GI, Hasart O, Tohtz S, Perka C. Improvement in the detection rate of PJI in total hip arthroplasty through multiple sonicate fluid cultures. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2013;31(12):2021-4.
56. Portillo ME, Salvado M, Alier A, Martinez S, Sorli L, Horcajada JP, et al. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *The Journal of infection*. 2014;69(1):35-41.
57. Hughes JG, Vetter EA, Patel R, Schleck CD, Harmsen S, Turgeant LT, et al. Culture with BACTEC Peds Plus/F bottle compared with conventional methods for detection of bacteria in synovial fluid. *Journal of clinical microbiology*. 2001;39(12):4468-71.

58. Minassian AM, Newnham R, Kalimeris E, Bejon P, Atkins BL, Bowler IC. Use of an automated blood culture system (BD BACTEC) for diagnosis of prosthetic joint infections: easy and fast. *BMC infectious diseases*. 2014;14:233.
59. Levine BR, Evans BG. Use of blood culture vial specimens in intraoperative detection of infection. *Clinical orthopaedics and related research*. 2001(382):222-31.
60. Font-Vizcarra L, Garcia S, Martinez-Pastor JC, Sierra JM, Soriano A. Blood culture flasks for culturing synovial fluid in prosthetic joint infections. *Clinical orthopaedics and related research*. 2010;468(8):2238-43.
61. Janz V, Trampuz A, Perka CF, Wassilew GI. Reduced culture time and improved isolation rate through culture of sonicate fluid in blood culture bottles. *Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine*. 2017;25(4):635-40.
62. Shen H, Tang J, Wang Q, Jiang Y, Zhang X. Sonication of explanted prosthesis combined with incubation in BD bactec bottles for pathogen-based diagnosis of prosthetic joint infection. *Journal of clinical microbiology*. 2015;53(3):777-81.
63. Portillo ME, Salvado M, Trampuz A, Siverio A, Alier A, Sorli L, et al. Improved diagnosis of orthopedic implant-associated infection by inoculation of sonication fluid into blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology*. 2015;53(5):1622-7.
64. Fleck EE, Spangehl MJ, Rapuri VR, Beauchamp CP. An articulating antibiotic spacer controls infection and improves pain and function in a degenerative septic hip. *Clinical orthopaedics and related research*. 2011;469(11):3055-64.
65. Darwiche H, Barsoum WK, Klika A, Krebs VE, Molloy R. Retrospective analysis of infection rate after early reoperation in total hip arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 2010;468(9):2392-6.
66. Janz V, Bartek B, Wassilew GI, Stuhler M, Perka CF, Winkler T. Validation of Synovial Aspiration in Girdlestone Hips for Detection of Infection Persistence in Patients Undergoing 2-Stage Revision Total Hip Arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2016;31(3):684-7.
67. Kuzyk PR, Dhotar HS, Sternheim A, Gross AE, Safir O, Backstein D. Two-stage revision arthroplasty for management of chronic periprosthetic hip and knee infection: techniques, controversies, and outcomes. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2014;22(3):153-64.

68. Mariconda M, Ascione T, Balato G, Rotondo R, Smeraglia F, Costa GG, et al. Sonication of antibiotic-loaded cement spacers in a two-stage revision protocol for infected joint arthroplasty. *BMC musculoskeletal disorders*. 2013;14:193.
69. Parvizi J, Della Valle CJ. AAOS Clinical Practice Guideline: diagnosis and treatment of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *The Journal of the American Academy of Orthopaedic Surgeons*. 2010;18(12):771-2.
70. Parvizi J, Gehrke T, Chen AF. Proceedings of the International Consensus on Periprosthetic Joint Infection. *The bone & joint journal*. 2013;95-b(11):1450-2.
71. Fehring TK, Odum S, Griffin WL, Mason JB, Nadaud M. Early failures in total knee arthroplasty. *Clinical orthopaedics and related research*. 2001(392):315-8.
72. Sharkey PF, Hozack WJ, Rothman RH, Shastri S, Jacoby SM. Insall Award paper. Why are total knee arthroplasties failing today? *Clinical orthopaedics and related research*. 2002(404):7-13.
73. Dalury DF, Pomeroy DL, Gorab RS, Adams MJ. Why are total knee arthroplasties being revised? *The Journal of arthroplasty*. 2013;28(8 Suppl):120-1.
74. Schroer WC, Berend KR, Lombardi AV, Barnes CL, Bolognesi MP, Berend ME, et al. Why are total knees failing today? Etiology of total knee revision in 2010 and 2011. *The Journal of arthroplasty*. 2013;28(8 Suppl):116-9.
75. Lora-Tamayo J, Murillo O, Iribarren JA, Soriano A, Sanchez-Somolinos M, Baraia-Etxaburu JM, et al. A large multicenter study of methicillin-susceptible and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* prosthetic joint infections managed with implant retention. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2013;56(2):182-94.
76. Tan TL, Kheir MM, Tan DD, Parvizi J. Polymicrobial Periprosthetic Joint Infections: Outcome of Treatment and Identification of Risk Factors. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2016;98(24):2082-8.
77. Marculescu CE, Cantey JR. Polymicrobial prosthetic joint infections: risk factors and outcome. *Clinical orthopaedics and related research*. 2008;466(6):1397-404.
78. Janz V, Wassilew GI, Kribus M, Trampuz A, Perka C. Improved identification of polymicrobial infection in total knee arthroplasty through sonicate fluid cultures. *Archives of orthopaedic and trauma surgery*. 2015;135(10):1453-7.
79. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF. Microbiological aetiology, epidemiology, and clinical profile of prosthetic joint infections: are current antibiotic prophylaxis guidelines effective? *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2012;56(5):2386-91.

80. Trampuz A, Widmer AF. Infections associated with orthopedic implants. *Current opinion in infectious diseases*. 2006;19(4):349-56.
81. Janz V, Wassilew GI, Perka CF, Bartek B. Increased rate of bacterial colonization on PE-components in total joint arthroplasty: An evaluation through sonication. *Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine*. 2017;25(1):137-42.
82. Hischebeth GT, Randau TM, Molitor E, Wimmer MD, Hoerauf A, Bekeredjian-Ding I, et al. Comparison of bacterial growth in sonication fluid cultures with periprosthetic membranes and with cultures of biopsies for diagnosing periprosthetic joint infection. *Diagnostic microbiology and infectious disease*. 2016;84(2):112-5.
83. Holinka J, Bauer L, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Presterl E. Sonication cultures of explanted components as an add-on test to routinely conducted microbiological diagnostics improve pathogen detection. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2011;29(4):617-22.
84. Rothenberg AC, Wilson AE, Hayes JP, O'Malley MJ, Klatt BA. Sonication of Arthroplasty Implants Improves Accuracy of Periprosthetic Joint Infection Cultures. *Clinical orthopaedics and related research*. 2017;475(7):1827-36.
85. Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Karau MJ, Schmidt SM, Gomez Urena EO, et al. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. *Journal of clinical microbiology*. 2013;51(7):2280-7.
86. Esteban J, Gomez-Barrena E, Cordero J, Martin-de-Hijas NZ, Kinnari TJ, Fernandez-Roblas R. Evaluation of quantitative analysis of cultures from sonicated retrieved orthopedic implants in diagnosis of orthopedic infection. *Journal of clinical microbiology*. 2008;46(2):488-92.
87. Gomez E, Cazanave C, Cunningham SA, Greenwood-Quaintance KE, Steckelberg JM, Uhl JR, et al. Prosthetic joint infection diagnosis using broad-range PCR of biofilms dislodged from knee and hip arthroplasty surfaces using sonication. *Journal of clinical microbiology*. 2012;50(11):3501-8.
88. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, et al. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(6):1878-84.
89. Puig-Verdie L, Alentorn-Geli E, Gonzalez-Cuevas A, Sorli L, Salvado M, Alier A, et al. Implant sonication increases the diagnostic accuracy of infection in patients with

- delayed, but not early, orthopaedic implant failure. *The bone & joint journal*. 2013;95-b(2):244-9.
90. Vergidis P, Greenwood-Quaintance KE, Sanchez-Sotelo J, Morrey BF, Steinmann SP, Karau MJ, et al. Implant sonication for the diagnosis of prosthetic elbow infection. *Journal of shoulder and elbow surgery*. 2011;20(8):1275-81.
 91. Morawietz L, Gehrke T, Classen RA, Barden B, Otto M, Hansen T, et al. [Proposal for the classification of the periprosthetic membrane from loosened hip and knee endoprostheses]. *Der Pathologe*. 2004;25(5):375-84.
 92. Krenn V, Morawietz L, Kienapfel H, Ascherl R, Matziolis G, Hassenpflug J, et al. [Revised consensus classification. Histopathological classification of diseases associated with joint endoprostheses]. *Zeitschrift fur Rheumatologie*. 2013;72(4):383-92.
 93. Gomez-Barrena E, Esteban J, Medel F, Molina-Manso D, Ortiz-Perez A, Cordero-Ampuero J, et al. Bacterial adherence to separated modular components in joint prosthesis: a clinical study. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2012;30(10):1634-9.
 94. Lass R, Giurea A, Kubista B, Hirschl AM, Graninger W, Presterl E, et al. Bacterial adherence to different components of total hip prosthesis in patients with prosthetic joint infection. *International orthopaedics*. 2014;38(8):1597-602.
 95. Holinka J, Pilz M, Hirschl AM, Graninger W, Windhager R, Presterl E. Differential bacterial load on components of total knee prosthesis in patients with prosthetic joint infection. *The International journal of artificial organs*. 2012;35(10):735-41.
 96. Bereza PL, Ekiel A, Augusciak-Duma A, Aptekorz M, Wilk I, Wojciechowski P, et al. Identification of Asymptomatic Prosthetic Joint Infection: Microbiologic and Operative Treatment Outcomes. *Surgical infections*. 2017.
 97. Moojen DJ, van Hellemond G, Vogely HC, Burger BJ, Walenkamp GH, Tulp NJ, et al. Incidence of low-grade infection in aseptic loosening of total hip arthroplasty. *Acta orthopaedica*. 2010;81(6):667-73.
 98. Berbari EF, Marculescu C, Sia I, Lahr BD, Hanssen AD, Steckelberg JM, et al. Culture-negative prosthetic joint infection. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*. 2007;45(9):1113-9.
 99. Malekzadeh D, Osmon DR, Lahr BD, Hanssen AD, Berbari EF. Prior use of antimicrobial therapy is a risk factor for culture-negative prosthetic joint infection. *Clinical orthopaedics and related research*. 2010;468(8):2039-45.

100. Monsen T, Lovgren E, Widerstrom M, Wallinder L. In vitro effect of ultrasound on bacteria and suggested protocol for sonication and diagnosis of prosthetic infections. *Journal of clinical microbiology*. 2009;47(8):2496-501.
101. Fernandez-Sampedro M, Salas-Venero C, Farinas-Alvarez C, Sumillera M, Perez-Carro L, Fakkas-Fernandez M, et al. Postoperative diagnosis and outcome in patients with revision arthroplasty for aseptic loosening. *BMC infectious diseases*. 2015;15:232.
102. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wust J, Trampuz A. Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *Journal of clinical microbiology*. 2010;48(4):1208-14.
103. Huang Z, Wu Q, Fang X, Li W, Zhang C, Zeng H, et al. Comparison of culture and broad-range polymerase chain reaction methods for diagnosing periprosthetic joint infection: analysis of joint fluid, periprosthetic tissue, and sonicated fluid. *International orthopaedics*. 2018.
104. Portillo ME, Salvado M, Sorli L, Alier A, Martinez S, Trampuz A, et al. Multiplex PCR of sonication fluid accurately differentiates between prosthetic joint infection and aseptic failure. *The Journal of infection*. 2012;65(6):541-8.
105. Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Alvand A, Silibovsky R, Belden K, et al. Diagnosis of Periprosthetic Joint Infection: The Potential of Next-Generation Sequencing. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 2018;100(2):147-54.
106. Tarabichi M, Shohat N, Goswami K, Parvizi J. Can next generation sequencing play a role in detecting pathogens in synovial fluid? *The bone & joint journal*. 2018;100-b(2):127-33.
107. Drago L, De Vecchi E, Bortolin M, Zagra L, Romano CL, Cappelletti L. Epidemiology and Antibiotic Resistance of Late Prosthetic Knee and Hip Infections. *The Journal of arthroplasty*. 2017;32(8):2496-500.
108. Drago L, Romano CL, Mattina R, Signori V, De Vecchi E. Does dithiothreitol improve bacterial detection from infected prostheses? A pilot study. *Clinical orthopaedics and related research*. 2012;470(10):2915-25.
109. Drago L, Signori V, De Vecchi E, Vassena C, Palazzi E, Cappelletti L, et al. Use of dithiothreitol to improve the diagnosis of prosthetic joint infections. *Journal of orthopaedic research : official publication of the Orthopaedic Research Society*. 2013;31(11):1694-9.

6. Danksagung

Ich möchte mich persönlich bei Herrn Univ.-Prof. Dr. med. Carsten Perka, Ärztlicher Direktor des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité, bedanken. Erst durch die an dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie vorhandenen Strukturen in der klinischen Patientenversorgung, sowie der wissenschaftlichen Aufarbeitung dieser Patientenversorgung, war die Entstehung dieser Publikationen und die Anfertigung dieser Habilitationsschrift möglich. Durch Ihre Förderung und Forderung meiner wissenschaftlichen Tätigkeiten wurde der Grundstein für diese Arbeit geschaffen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Georgi I. Wassilew für das anhaltende Vertrauen in meine Person und die langjährige Unterstützung meiner wissenschaftlichen und operativen Fähigkeiten bedanken. Seit unseren beruflichen Anfänge an der Charité und dem folgenden gemeinsamen Reifeprozess verbindet uns eine andauernde Freundschaft.

Des Weiteren muss ich mich bei allen ehemaligen und aktuellen Mitarbeitern des Hüftteams für Ihre Zusammenarbeit und Unterstützung während der Entstehung dieser Habilitationsschrift bedanken.

Ich möchte mich bei meinen Eltern, Christa E. Janz und Prof. Dr. med. Siegfried Janz, sowie meiner Schwester, Dr. jur. Ariane M. Janz, für die bisherige und zukünftige bedingungslose Unterstützung in allen Lebenslagen bedanken.

Ein ganz besonderer Dank gebührt meiner lieben Ehefrau, Elizabeth Janz, M.D., M.B.A, welche neben ihrem Verständnis für meine klinische Arbeit mich zusätzlich in allen Facetten meiner wissenschaftlichen Tätigkeiten unterstützt und die daraus resultierenden Abwesenheiten und Versäumnisse meiner Person toleriert.

7. Eidesstattliche Erklärung

Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Ich erkläre ferner, dass mir die Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis bekannt ist und ich mich zur Einhaltung dieser Satzung verpflichte.

.....

Datum

.....

Unterschrift