

Aus dem Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie  
der Medizinischen Fakultät der Charité - Universitätsmedizin Berlin

Dissertation

**Sonikation von Endoprothesen- und Fremdmaterial bei  
periprothetischen Infektionen**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät der

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Ann-Christin Nöh

aus Hamburg

Datum der Promotion: 04.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>5</b>
<b>Abstract (Deutsch)</b> .....	<b>6</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>10</b>
1.1 Periprotetische Infektionen (PPI) .....	10
1.1.1 Epidemiologie & Risikofaktoren .....	10
1.1.2 Einteilung .....	11
1.1.3 Biofilmbildung .....	12
1.1.4 Keimspektrum der Infektionserreger .....	13
1.1.5 Etablierte Diagnostik einer PPI .....	14
1.1.6 Sonikation.....	15
1.2 Fremdmaterialien in der Endoprothetik.....	16
1.2.1 Polymere.....	16
1.2.2 Metalle.....	17
1.2.3 Keramik.....	18
1.3 Einleitung in die Fragestellungen der Arbeit.....	19
1.4 Ziele der Studie.....	20
<b>2 Material und Methoden</b> .....	<b>21</b>
2.1 Allgemeines Vorgehen .....	21
2.2 Mikrobiologisches Vorgehen und Materialgewinnung .....	25
2.3 Bestimmung der Standzeit der Prothese .....	29
2.4 Bestimmung des Prothesenmaterials .....	29
2.5 Einteilung der Periprotetischen Infektion.....	29
2.6 Voroperationen des infizierten Gelenks .....	30
2.7 Auswertung der nicht-mikrobiellen Infektionsdiagnostik.....	30
2.8 Analyse der mikrobiologischen Ergebnisse .....	31
2.9 Statistische Auswertung .....	32
<b>3 Ergebnisse</b> .....	<b>33</b>
3.1 Patientencharakteristika .....	33
3.2 Voroperationen des infizierten Gelenks .....	34
3.3 Fremdmaterialcharakteristika .....	35
3.4 Erregerspektrum in der Sonikation.....	37
3.5 Qualitative Verteilung der Infektionsarten .....	38
3.6 Vergleich der Sensitivität der eingesetzten Verfahren zum Nachweis der PPI.....	39
3.6.1 Nicht-mikrobiologische Infektionsdiagnostik.....	39

3.6.2	Mikrobiologische Infektionsdiagnostik.....	40
3.7	Sensitivität Sonikation vs. Gewebekultur - Auswertung der Einzelproben .....	41
3.8	Analyse der Sonikationsproben .....	42
3.9	Keimwachstum in allen Sonikationsproben .....	43
3.10	Erregerprofil der häufigsten nachgewiesenen Keime der Einzelproben - Sonikation vs. Gewebekultur .....	44
3.11	Materialabhängige Erregerverteilung aller Sonikationsproben (n=104) .....	45
3.12	Keimnachweis in der Sonikation abhängig von der Symptombdauer und Zeitpunkt der Infekt-Symptomatik (akut vs. chronisch, Früh- vs. Verzögert- und Spätinfekt) .....	46
3.13	Unterschiede zwischen Sonikation und Gewebekultur – Einzelfalldarstellung .....	48
3.14	Negatives Sonikationsergebnis - positive Gewebekultur – Einzelfalldarstellung .....	50
3.15	Sonikationserfolg bei Frühinfektionen- Einzelfalldarstellung.....	50
3.16	Mehrfachbesiedlung .....	51
3.17	Nachweis von DTT-Keimen und multiresistenten Keimen .....	53
<b>4</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>54</b>
4.1	Zusammenfassung der Ergebnisse.....	54
4.2	Patientencharakteristika .....	55
4.3	Ergebnisse der Prothesencharakteristika .....	56
4.4	Infektionscharakteristika .....	56
4.5	Keimspektrum .....	57
4.6	Erregernachweis der Einzelproben: Sonikation und Gewebekultur im Vergleich....	59
4.7	Die diagnostische Wertigkeit der Sonikation .....	61
4.8	Diagnostik von Mehrfachbesiedlungen .....	64
4.9	Nachweis der DTT-Keime.....	65
4.10	Materialabhängige Ergebnisse.....	67
4.11	Negatives Sonikationsergebnis - positive Gewebekultur – Einzelfalldarstellung .....	72
4.12	Sonikationserfolg bei Frühinfektionen .....	73
4.13	Positives Sonikationsergebnis – positive Gewebekultur- unterschiedliche Keime - Abweichende Erregerbefunde in Sonikation und Gewebekultur .....	74
4.14	Limitationen.....	75
<b>5</b>	<b>Fazit &amp; Ausblick .....</b>	<b>76</b>
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>77</b>
<b>7</b>	<b>Eidesstattliche Versicherung.....</b>	<b>87</b>
<b>8</b>	<b>Curriculum vitae .....</b>	<b>89</b>
<b>9</b>	<b>Danksagung .....</b>	<b>90</b>

# **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1.1 Die einzelnen Stadien der Biofilmbildung

Abbildung 1.2 Sonikation in der Praxis

Abbildung 2.1 Algorithmus zur korrekten Durchführung der Sonikation

Abbildung 3.1 Quantitative Zuordnung der Patientenkohorte nach Anzahl der Voroperationen

Abbildung 3.2 Verteilung der analysierten Sonikationsproben (n=104) in ihre Materialqualitäten

# Tabellenverzeichnis

Tabelle 1.1	Eine aktuelle Einteilung der Periprothetischen Infektion
Tabelle 2.1	Handlungs- und Bewertungsschema nach der Kultivierung der Sonikationsflüssigkeit angelehnt an das SOP (Standard Operating Procedure) des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité
Tabelle 3.1	Patientencharakteristika der eingeschlossenen Fälle (n=54)
Tabelle 3.2	Fremdmaterial- und prothesenspezifischen Charakteristika aller sonikierten Proben (n=104)
Tabelle 3.3	Darstellung aller durch die Sonikation isolierten Erreger mit ihren Häufigkeiten (n=91)
Tabelle 3.4	Einteilung der Infektionsart in Abhängigkeit vom Beginn der Symptome nach Prothesenimplantation
Tabelle 3.5	Einteilung der Infektionsart in Abhängigkeit von der Symptombdauer
Tabelle 3.6	Durchgeführte nicht-mikrobiologische Infektionsdiagnostik der Patientenfälle (n=54)
Tabelle 3.7	Durchgeführte mikrobiologische Diagnostik der Patientenfälle (n=54) zur Identifikation einer PPI
Tabelle 3.8	Erregernachweis auf den Einzelproben von Sonikation und Gewebekultur
Tabelle 3.9	Sonikationsergebnisse - Erregerwachstum und -dichte auf den unterschiedlichen Materialien
Tabelle 3.10	Vergleich der Nachweisrate von Sonikation vs. Gewebekultur
Tabelle 3.11	Materialabhängige Erregerverteilung auf den Fremdmaterialien
Tabelle 3.12	Positive Sonikationsproben in Abhängigkeit zur Symptombdauer (akut und chronische Infektion)
Tabelle 3.13	Zuordnung der positiven Sonikationsproben in Abhängigkeit zum Infektionstyp (Frühverzögert, Spätinfekt)
Tabelle 3.14	Patientenfälle mit unterschiedlichen Erregern in Sonikation und Gewebekultur (n=8).
Tabelle 3.15	Einzelfalldarstellung der Patienten Sonikation: steril - Gewebekultur: Keimnachweis
Tabelle 3.16	Auflistung aller Frühinfekte (n=8 (15%))
Tabelle 3.17	Auflistung aller Patienten mit Mehrfachbesiedlungen (n=8 (15%))
Tabelle 4.1	Vergleich der Erregerspektren anderer Patientenkohorten mit erfüllten PPI-Kriterien in der Literatur mit unseren Ergebnissen
Tabelle 4.2	Übersicht der in die Analyse einbezogenen Vergleichsstudien
Tabelle 4.3	Vergleichsstudien, die sich mit der Biofilmaffinität unterschiedlicher Prothesenmaterialien auseinandergesetzt haben

# **Abstract (Deutsch)**

## **Einleitung**

Nach wie vor stellen biofilmassoziierte periprothetische Infektionen in der Diagnostik und Therapie eine besondere Herausforderung dar. Entscheidend für den Therapieerfolg ist, neben den chirurgischen Maßnahmen, auch die Identifikation der beteiligten Erreger und deren antibiotische Eradikation. Die Besiedlung des verwendeten Prothesenmaterials wurde bisher in nur wenigen Studien untersucht. Die Sonikation ist eine geeignete Methode mikrobiologische Erreger auf Fremdmaterial nachzuweisen und damit auch Unterschiede in der Häufigkeit und der Art infektverursachender Erreger zu ermitteln. Ziel der vorliegenden Arbeit ist es daher ein mögliches materialspezifischen Erregerwachstums auf explantiertem Prothesenkomponenten zu untersuchen, um eventuell auch Rückschlüsse auf den Einsatz geeigneter Prothesenmaterialien sowie Therapiestrategien ziehen zu können.

## **Methodik**

In einer klinischen Beobachtungsstudie wurden 104 Prothesenkomponenten von periprothetischen Infektionen von Knie- und Hüftgelenken von 54 Patientenfällen mittels Sonikation auf Art und Menge des Erregerwachstum untersucht. Dabei wurde materialspezifisch analysiert und eine Unterteilung in Polyethylen (PE), Metall, Keramik und Zement (PMMA) vorgenommen. So konnte später das Keimwachstum qualitativ und quantitativ vergleichend beurteilt werden. Bei allen Fällen wurden gleichzeitig Gewebekulturen angelegt und die Ergebnisse beider mikrobiologischen Verfahren verglichen. Zudem wurde untersucht, ob ein Erregernachweis durch die Sonikation bereits bei Frühinfekten möglich ist.

## **Ergebnisse**

Insgesamt wurde auf allen vier Arten von Fremdmaterial ein Erregerwachstum nachgewiesen. Auf PE zu 74,3%, auf Metall zu 76,6%, auf Keramik zu 72,7% und auf PMMA zu 57,1%. Polyethylen wurde dabei als Material mit der höchsten Erregerlast (>50 KBE/ml) identifiziert. Hierbei handelte es sich überwiegend um *Staphylococcus epidermidis* (61% der nachgewiesenen Erreger). Insgesamt war die Sensitivität der Sonikation als Nachweismethode einer PPI in der vorliegenden Arbeit signifikant höher als die der Gewebekultur ( $p < 0,001$ ). Besonders der Nachweis von koagulase-negativen Staphylokokken (KNS) und Propionibakterien gelang durch die Sonikation signifikant häufiger als im Gewebe ( $p = 0,023$ ).

Bei den vorliegenden Frühinfektionen war ein Erregernachweis im Sonikat ab einem Zeitraum von vier Wochen stets möglich.

### **Schlussfolgerung/ Fazit**

Gerade bei biofilmassoziierten Infektionen ist die Diagnostik mittels Gewebekultur allein nicht ausreichend. Der zusätzliche Einsatz der Sonikation zur Identifikation der Erreger ist hier notwendig. Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass der Wechsel von mobilen Prothesenteilen aus Polyethylen beim Frühinfekt äußerst sinnvoll ist, um die Erregerlast im betroffenen Gelenk zu senken. Ab einem Zeitraum von vier Wochen sollte für eine vollständige chirurgischen Erregereradikation neben dem Debridément des Gewebes, ein kompletter Prothesenwechsel aufgrund von ubiquitärem Wachstum angestrebt werden. Neben zuvor genannten Therapiemaßnahmen zur Behandlung einer PPI, wird die Entwicklung biofilmresistenter Prothesenoberflächen weiterhin eine wichtige Möglichkeit sein, das Infektionsrisiko selbst zu reduzieren.

## **Abstract (English)**

### **Background**

Biofilm-associated periprosthetic jointinfection are still one of the most challenging complications after orthopedic joint replacement. Besides surgical intervention, an accurate identification and antimicrobial treatment of the causative organism is essential for a successful eradication. To date, only few studies have investigated the bacterial colonisation considering different material types of implants. Sonication is an appropriate method to detect pathogenes on prosthetic material and so to analyse possible differences in quantity and type of species. Therefore aim of this study will be the analysis of bacterial growth on implant components depending on it's type of material to draw conclusions about the efficient usage of prosthetic material and further strategies of therapy.

### **Methods**

In this clinical study overall 104 explanted specimen material of hip- and kneeimplants of 54 patientcases, diagnosed with periprosthetic joint infection (PJI) according MISIS criteria, were investigated by sonication for type and quantity of bacterial colonisation. Before analysis it has been seperated into polyethylen, metal, ceramic and PMMA. So it has been possible to compare different materials in quality and quantity of bacterial growth. Besides the usage sonication, at least 3 cultures of tissue samples were performed on each case to compare the results of both diagnostic procedures. Furthermore in this study it's been evaluated which duration of early infection is necessary to present a mature bacterial biofilm for reliable results of sonication.

### **Results**

Bacterial growth has been detected on all types of explanted materials. Growth on PE was 74.3%, on metal it was 76.6%, on ceramics it was 72.7% and on PMMA it was 57.1%. Polyethylen has been identified with the highest concentration (>50 KBE/ml) of causative organism. Particularly is has been presented by staphylococcus epidermidis (61% of all detected organism). Sensitivity of soniaction for detection of PJI was significantly higher than sensitivity of tissue culture ( $p<0.001$ ). Especially coagulase negative staphylococcus species (CNS) and Propionibacteria were identified significant more frequent through sonication than in tissue samples ( $p=0.023$ ). In case of early infection sonication has been successful four weeks after start of infection.

## **Conclusions**

In particular in case of biofilm-associated infections it is not sufficient to use tissue cultures for diagnosis. Therefore a standardised utilization of sonication is necessary. The study's findings show that a change of mobile components, especially made from PE, seems reasonable to reduce the amount of pathogens in early site infections. However, after a time period of more than 4 weeks postinfectious, a total explantation of all prosthetic components should be considered due to ubiquitous growth of causative organism. Another objective will be the further development of biofilm-resistant surface-compositions to reduce risk of infection.

# **1 Einleitung**

Mit steigender Lebenserwartung der Bevölkerung nimmt nicht nur die Anzahl der Primärimplantationen von Knie- und Hüftendoprothesen zu, sondern gleichzeitig die Anzahl der Komplikationen und damit auch die der Folgeeingriffe [1-3]. Dabei liegen in Deutschland Infektionen als Grund für eine Revisionsoperation bei Hüft-TEP mit rund 18 % und bei Knie-TEP mit 21% anteilig jeweils an zweiter Stelle nach Informationen des Endoprothesenregisters Deutschland (EPRD) [4].

Eine periprothetische Infektion ist für den Patienten oftmals mit hochgradigen physischen und psychosozialen Einschränkungen verbunden und stellt aufgrund der erheblichen Therapiekosten zusätzlich eine gesundheitsökonomische Belastung dar [5]. Die Reduktion von Risikofaktoren sowie die Weiterentwicklung diagnostischer und therapeutischen Maßnahmen ist daher von großer Wichtigkeit. Einen potentiellen Einflussfaktor auf das Infektionsrisiko stellt das Prothesenmaterial selbst dar. Es beeinflusst durch seine Oberflächenbeschaffenheit und Materialeigenschaften in welchem Maße die Adhäsion und Besiedlung als initialer Schritt einer biofilmassoziierten Infektion für die jeweiligen Erreger möglich ist.

## **1.1 Periprothetische Infektionen (PPI)**

### **1.1.1 Epidemiologie & Risikofaktoren**

Die Infektionsraten in der Hüft- und Knieendoprothetik liegen zwischen 0,3% und 2,2 % bei Primärimplantationen [6-8]. Bei Revisionsoperationen ist das Risiko mehr als doppelt so hoch [9]. Die tatsächliche Inzidenz von periprothetischen Infektionen wird höher eingeschätzt. Ursache dafür ist, dass durch fehlenden Erregernachweis niedriggradige Infektionen (englisch „low-grade“) bei schmerzhaften oder gelockerten Prothesen häufig als aseptisch eingestuft werden [10].

Das Infektionsrisiko ist von unterschiedlichen Faktoren abhängig. Einfluss haben Vorerkrankungen, Patientenalter- und Konstitution sowie operationsbedingte Gegebenheiten. Zu den wichtigsten Vorerkrankungen gehören hierbei Diabetes mellitus, Adipositas, Mangelernährung und Erkrankungen, die mit einer Immunsuppression oder Blutverdünnung des Patienten einhergehen [7, 11-13]. Ebenso müssen Kriterien wie die OP-Dauer und die

sogenannten ASA-Risikoklassifikationen („*American Society of Anesthesiologists*“-Score) als Risikofaktoren berücksichtigt werden [14].

### 1.1.2 Einteilung

Die Einteilungen einer PPI können in der Literatur zeitlich leicht variieren. Eine häufig verwendete Einteilung stammt von Renz und Trampuz [15]. Periprothetische Infektionen werden hier hinsichtlich des Entstehungszeitpunkts postoperativ (Früh- vs. verzögert vs. Spätinfektion) und der Dauer der Entzündungssymptomatik (akut vs. chronisch) unterschieden [15]. Für die akute Infektion liegt eine Symptombdauer von weniger als drei Wochen vor. Sie wird häufig verursacht von hochvirulenten Erregern wie *Staphylococcus aureus* (S.aureus) und gram-negativen Bakterien (z.B. *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Klebsiella*). Klinisch zeigen sich die klassischen Entzündungszeichen wie akuter Schmerz, Fieber, Rötung und Schwellung [15, 16]. Als chronisch gilt eine Infektion bei einer Symptombdauer von  $\geq 3$  Wochen. Als Erreger sind vor allem niedrigvirulente Stämme wie koagulase-negative Staphylokokken (z.B. *S. epidermidis*) sowie Propionibakterien beteiligt. Charakteristisch sind in der Regel chronischer Schmerz, Prothesenlockerung oder Fistelbildung [15, 16]. Entsteht die Symptomatik innerhalb der ersten vier Wochen postoperativ, handelt es sich um eine akute Frühinfektion. Daneben können Frühinfektionen jedoch auch später als vier Wochen postoperativ auftreten im Rahmen einer hämatogenen Streuung anderer Infektionsherde. Innerhalb einer Symptombdauer  $< 3$  Wochen liegt per definitionem von Trampuz et al. dann ein früh hämatogener Infekt vor [15]. Eine verzögerte („*low-grade*“) Infektion oder Spätinfektion tritt ab vier Wochen postoperativ, häufig in einer Zeitspanne von drei Monaten bis drei Jahren. Von einer Spätinfektion wird ab einem Auftreten  $> 24$  Monate nach Operation gesprochen [14, 15]. Die Einteilung ist in Tabelle 1.1 erfasst.

	Akut	Chronisch
Pathogenese Postoperativ	Früh postoperativ < 4 Wochen nach OP	Verzögert (low grade) $\geq$ 4 Wochen nach OP
Hämatogen oder per continuitatem	<3 Wochen Symptombdauer	$\geq$ 3 Wochen Symptombdauer
Biofilm (Reife)	unreif	reif
Klinik	Akute Schmerzen, Fieber, gerötetes geschwollenes Gelenk	Chronische Schmerzen, Lockerung der Prothese, Fistel
Erreger	Hochvirulent: Staphylococcus aureus, Streptokokken, Enterkokken, gramnegative Bakterien	Niedrigvirulent: Staphylococcus epidermidis, Propionibacterium acnes
Chirurgische Behandlung	Débridement und Erhalt der Prothese, Wechsel der mobilen Teile	Prothesenwechsel, Suppressionstherapie

Tabelle 1.1: Eine aktuelle Einteilung der Periprothetischen Infektion [15]

### 1.1.3 Biofilmbildung

Die Fähigkeit, einen Biofilm zu bilden, zählt zu den wichtigsten Pathogenitätsfaktoren der beteiligten Erreger [17]. Rund 65% aller mikrobiellen Infektionen und 80% aller chronischen Infektionen werden dem *National Institutes of Health* (NIH) zufolge von biofilmbildenden Erregern verursacht [18]. Überwiegend handelt es sich um Bakterien, die physiologischer Bestandteil der Haut- und Schleimhautflora sind. Das umgebende Hautareal des OP-Gebiets ist damit Hauptquelle der Infektionserreger.

Die Biofilmsynthese selbst verläuft in verschiedenen Phasen. Nach einer Oberflächen-Adhäsion der Erreger folgt die Aggregation und anschließend die Reifung der dreidimensionalen Biofilmstruktur (siehe Abbildung 1.1) [14, 18]. Initial reichen bereits wenige Keime aus, die in das periprothetischen Gewebes eindringen [15]. Von dort aus kommt es zum sogenannten „*race for the surface*“ um die Besiedlung der Materialoberfläche [19]. Hier konkurrieren die Keime mit den körpereigenen Bindegewebszellen sowie vernetzenden Proteinen, die für die physiologische Integration des Fremdmaterials in das umgebende Gewebe verantwortlich sind [19, 20]. Eine abgeschwächte Immunabwehr und verminderte Vaskularisierung des intraoperativ geschädigten Gewebes erleichtert die Adhäsion von Erregern an der Prothesenoberfläche [20, 21]. Bei *S. epidermidis* und *S. aureus*, den häufigsten Erregern einer PPI, wurden diese Adhäsionsmechanismen bereits untersucht. *S. aureus* bindet mittels Adhäsinen, sogenannten MSCRAMM (microbial surface components recognizing adhesive matrix molecules), an Wirtsproteine der Gewebezellen wie Fibronectin,

Kollagen und Fibrinogen [17]. Bei *S. epidermidis* wurden zusätzlich unspezifische Mechanismen, wie Oberflächenspannung, Hydrophobie und elektrostatische Anziehungskräfte beobachtet, die der Adhäsion dienen [17].

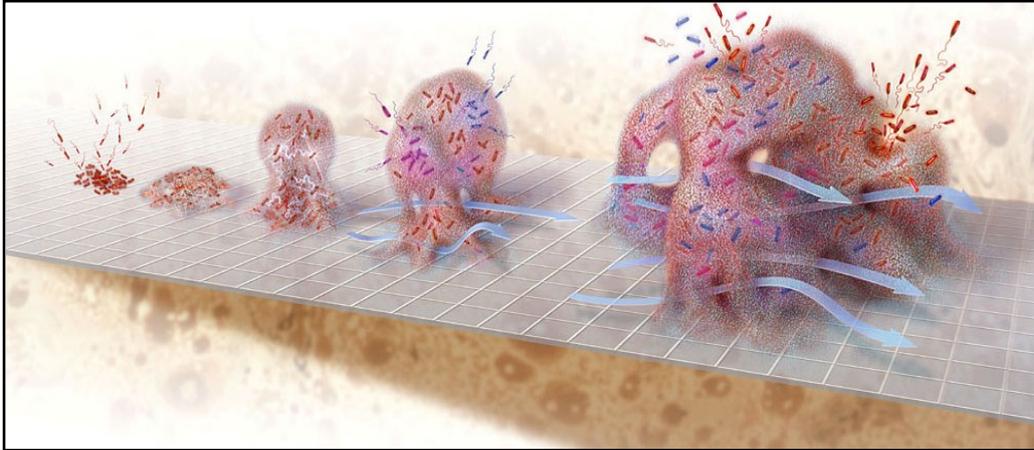


Abbildung 1.1: Die einzelnen Stadien der Biofilmbildung (Abdruck mit Genehmigung der Stiftung PRO-IMPLANT, Berlin, [www.pro-implant.org](http://www.pro-implant.org))

Der Biofilm selbst ist inhomogen aufgebaut und besteht aus Wasser, Zellen, Polysacchariden, Proteinen, DNA, RNA und Ionen [16, 23]. Während die Bakterien an den äußeren Bereichen des Biofilms Nährstoffe und Sauerstoff aufnehmen können, leben die im Inneren gelegenen Erreger als metabolisch inaktive Form [16]. Diese können äußere Mangelzustände und ungünstige Lebensbedingungen überdauern [16]. Im unreifen Stadium ist der Biofilm noch vulnerabel gegenüber einer antimikrobiellen Therapie [16]. Sobald die Reifung abgeschlossen ist, bietet die extrazelluläre Matrix des Biofilms den dort sessilen Bakterien einen effektiven Schutz gegen antibiotische Interventionen. Darüber hinaus können sich sessile Bakterien aus dem Zellverband des Biofilms lösen und in eine planktonische, einzellige Erscheinungsform übergehen. Das führt oftmals zu akuten Entzündungszeichen, die sich klinisch durch Fieber, Bakteriämie und Schüttelfrost äußern [24]. Zudem kann es durch diese planktonischen Bakterien erneut zu einer Adhäsion kommen und ein Zyklus der Biofilmformation entsteht [22].

#### 1.1.4 Keimspektrum der Infektionserreger

Zu den häufigsten Verursachern einer PPI gehören Bakterienarten der physiologischen Hautflora. Es handelt sich dabei größtenteils um koagulase-negative Staphylokokken (KNS) sowie *Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) [17, 25]. Je nach Hautareal liegen sie mit Anteilen von bis zu 70% (*Propionibacterium*) bzw. 40 % (*Staphylococcus*) vor [26]. Ebenso zählen *S.*

aureus, Streptokokken und gram-negative Bacilli zu den häufig vertretenen Keimen [27]. Neben den Infektionen mit einem einzelnen Erreger, stellen polymikrobielle Infektionen einen Anteil von fast 20% aller PPI dar [28]. Viele Erreger finden sich daher auch in einer Mischbesiedlung wieder.

Neben der Unterscheidung zwischen Einfach- oder Mehrfachbesiedlung, ist es wichtig, ob sogenannte „*Difficult-to-treat*“ (DDT) - Keime an einer Infektion beteiligt sind. Dazu gehören Rifampicin-resistente gram-positive Staphylokokken, Enterokokken, Pseudomonas (P.) aeruginosa und Pilze sowie Ciprofloxacin-resistente Gram-negative Bakterien-Stämme [17]. Durch ihre Resistenz gegen biofilmaktive und gewebebegängige Antibiotika sind die Therapiemöglichkeiten deutlich eingeschränkt [29].

#### 1.1.5 Etablierte Diagnostik einer PPI

Zur Diagnosestellung einer PPI bedarf es häufig einer Kombination verschiedener Verfahren. Neben der Beurteilung des klinischen Bildes kann zunächst die zytologische Untersuchung der Synovialflüssigkeit mittels präoperativer Punktion hilfreich sein. Sie gilt als positiv bei einer erhöhten Leukozytenzahl ( $>2000/\mu\text{l}$ ) oder vermehrten Granulozytenanteil ( $\geq 70\%$ ) [30]. Die Sensitivität des Verfahrens weist in der Literatur große Schwankungen auf mit 57- 95% [15, 31, 32]. Der anschließende histopathologische Nachweis einer Entzündung von intraoperativ gewonnenen periprothetischen Gewebes ( $> 2$  Neutrophile/ Hochleistungsfeld englisch „*high-power field*“), gilt als beweisendes Kriterium einer PPI. Dieses Verfahren stellt mit seiner Sensitivität (93-98%) und Spezifität (97-99%) ein wichtiges Diagnostikum dar [15, 31].

Für eine gezielte antimikrobielle Therapie ist nicht nur die Bestätigung der Infektion, sondern auch die Identifikation der Erreger erforderlich. Als Goldstandard wird weiterhin die Gewebekultivierung des prä- und intraoperativ gewonnenen periprothetischen Gewebes gesehen [33]. Dabei werden in der Regel 3-5 Gewebeproben zur Analyse empfohlen, um eine hohe Spezifität des Verfahrens zu erreichen[34-36]. Der Operateur entnimmt Gewebeproben aus direkter Umgebung des infizierten Gelenks. Auch hier kommt es zu Schwankungen der Sensitivität, die je nach Studie von 52-85% reicht [15, 37, 38]. Denn durch den Biofilm besteht gerade bei „*low-grade*“-Infektionen mit geringer Keimdichte die Schwierigkeit, dass im Probenmaterial (v.a. bei der Punktion) möglicherweise keine oder zu wenige Keime erfasst

werden, die für eine erfolgreiche Kultivierung nötig wären. Die Probe wird demnach fälschlicherweise als aseptisch identifiziert [25].

### 1.1.6 Sonikation

Die Sonikation stellt ein wichtiges zusätzliches Diagnostikum neben Punktion und Gewebekultur dar. Bei diesem Verfahren wird der Biofilm mithilfe niedrigfrequenten Ultraschalls von der Prothesenoberfläche abgelöst und die so gewonnenen Mikroorganismen anschließend kultiviert. Als nichtelastisches Medium sorgt die Flüssigkeit dafür, dass die Ultraschallwellen sich dämpfungsarm ausbreiten und Dampfblasen aufgrund des Schalldrucks ausbilden. Dieses Phänomen wird als Kavitation bezeichnet. Wichtig ist, dass die Sonikation an der sogenannten Kavitationsschwelle erfolgt, d.h. niedrigfrequent (40 kHz) bei geringer Intensität (0,2-1 W/cm<sup>2</sup>) [30]. Wenn die Kavitationsblasen nahe der Prothesenoberfläche kollabieren, kommt es zur Ausbildung von oberflächengerichteten Flüssigkeitsstrahlen sogenannten „Micro Jets“ [39]. Der anhaftende Biofilm wird nun mittels Mikroströmungen, Scherkräften und Kavitationsblasen abgelöst. Auf diese Weise wird die Lebensfähigkeit der Mikroorganismen erhalten, was Voraussetzung für eine erfolgreiche Kultivierung der Sonikationsflüssigkeit ist [40].

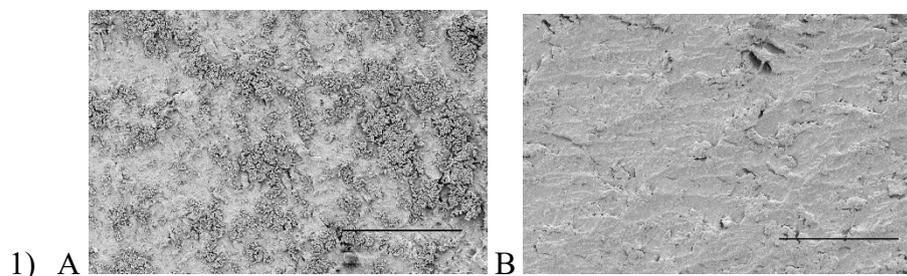


Abbildung 1.2: 1) zeigt Biofilm auf einer Prothesenoberfläche vor (A) und nach (B) dem Einsatz der Sonikation. 2) zeigt vergleichend Kulturen von Gewebebiopsie und Sonikationsflüssigkeit nach Erregeranzucht (Sonikat) [30] (Abdruck mit Genehmigung der Stiftung PRO-IMPLANT, Berlin, [www.pro-implant.org](http://www.pro-implant.org))

Bis zu 10.000mal mehr Bakterien lassen sich durch Sonikation nachweisen, verglichen mit konventionellen Methoden wie der Untersuchung des periprothetischen Gewebes [30]. Vorteile bietet das Verfahren besonders bei Patienten mit vorheriger Antibiotika-Therapie. Bakterien, die innerhalb des Biofilms trotz des Einsatzes von Antibiotika überleben, können nach Ablösung des Biofilms in der Sonikationsflüssigkeit analysiert werden. Das ist mit gängigen mikrobiologischen Methoden nicht möglich. Die Sensitivität ist unter antimikrobieller Vorbehandlung laut Studien erheblich höher als bei der Gewebekultur (Sonikation vs. Gewebekultur: 75% vs. 45%,  $p < 0,001$ ) [25].

## **1.2 Fremdmaterialien in der Endoprothetik**

Es kommen drei Gruppen von Prothesenmaterialien in der Endoprothetik zum Einsatz: Metalle, Polymere und Keramik. Je nach Art des Gelenkersatzes unterscheiden sich die bevorzugten Materialkombinationen. Gängig bei den artikulierenden Implantatkomponenten, den sogenannten Gleitpaarungen, sind die Kombinationen Metall/Polymer, Keramik/Polymer, Metall/Metall oder Keramik/Keramik [4]. Inwieweit diese Materialien anfällig für die bakterielle Biofilmbildung sind, hängt von verschiedenen Faktoren ab. Neben der rauen oder porösen Struktur der Materialoberfläche, spielen vor allem die Hydrophobie, Oberflächenladung sowie die Fähigkeit, Proteine zu adsorbieren eine entscheidende Rolle [41-45]. Allgemein ist bekannt, dass die Mehrzahl der Bakterienstämme neben einer porösen unregelmäßigen Struktur, hydrophobe Oberflächen zur Adhäsion bevorzugt, bedingt durch die eigene hydrophobe Hülle [41].

### **1.2.1 Polymere**

Polymere sind Kunststoffe, die in zwei grundsätzlichen Formen in der Endoprothetik Verwendung finden. Es handelt sich um Polyethylen (PE), weiterentwickelt zu ultrahochmolekulargewichtiges Polyethylen (UHMWPE), und Polyethylmethacrylat (PMMA). Ersteres wird größtenteils als mobile Prothesenkomponente, als sogenanntes „PE-Inlay“ verwendet. Das Material besitzt vergleichsweise hydrophobe Eigenschaften im Gegensatz zu Metall und Keramik [46]. Ebenfalls sind Abnutzungserscheinungen häufiger, die mit einer rauheren und vergrößerten Oberflächenstruktur einhergehen [47]. Beide Sachverhalte erleichtern vielen Bakterienarten die Adhäsion auf PE-Material. Experimentelle

Arbeiten ergaben, dass es aufgrund dieser Eigenschaften einer geringeren Erregermenge bedarf, um eine biofilmassoziierte Infektion zu verursachen [47, 48]. Darüber hinaus kommt es zur Veränderungen der Materialoberfläche durch den präoperativen Sterilisationsprozess, der vor dem Einsatz vieler medizinisch genutzter Kunststoffe notwendig ist [46]. Studien zeigen hier, dass die Oberfläche dadurch noch hydrophober und die Oberflächenladung biofilmaffiner verändert wird [41]. Insgesamt konnten auch erste klinische Studien eine erhöhte Affinität von Erregern zu PE-Material nachweisen [49-51].

PMMA dagegen ist ein inertes Material, welches zu den Acrylen zählt und zwei unterschiedliche Funktionen erfüllt [52]. Einerseits dient es der Fixation sogenannter zementierter Prothesen im Knochengewebe [53]. Andererseits wird PMMA als Spacermaterial zum temporären Ersatz eines Gelenks bei zweizeitigen Revisionsoperationen nach einer PPI verwendet. Aufgrund seiner porösen Struktur gilt PMMA noch anfälliger für eine bakterielle Besiedlung als PE [48]. Besonders *S. epidermidis* und *E.coli* konnte eine signifikant höhere Affinität zu diesem Material nachgewiesen werden [54]. Um die Infektionsraten durch das Spacermaterial selbst deutlich zu reduzieren, wird gezielt antibiotika-beladenes Zement als Wirkstoffträger eingesetzt [55]. Darüber hinaus werden weitere antibiotika-freie aber antibakterielle Alternativen, wie beispielsweise silberimprägniertes PMMA diskutiert [52].

### 1.2.2 Metalle

Metalle werden hauptsächlich bei Schaftkomponenten von Hüft- und Knie-TEP eingesetzt. Aber auch Metallköpfe und -pfannen werden vereinzelt verwendet. Häufig bestehen die Komponenten aus Titanlegierungen (Ti) oder Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierungen (CoCrMo). Neben einer hohen Biokompatibilität bringen diese Metalllegierungen eine gute Stabilität und knochenähnliche Elastizität mit sich [56, 57]. Grundsätzlich besitzen Metalle wie Titan eine sehr flache und glatte Oberfläche und weisen einen hydrophilen Charakter auf [45]. Damit wirken die Eigenschaften zunächst inhibierend auf eine Erregeradhäsion einschließlich der Biofilmsynthese [48]. Um jedoch die Osteointegration und damit die Verbindung zum umgebenden Knochen zu fördern, wird die Oberfläche modifiziert, bspw. durch Anrauen oder poröse Beschichtungen [57]. Dieses Vorgehen führt zu einer Vergrößerung der Oberfläche und erleichtert somit auch die Adhäsion von Bakterien sowie die Ausbildung eines Biofilms [56]. Durch eine experimentelle Arbeit ließ sich zeigen, dass

deutlich weniger Erreger nötig sind, poröse Metalloberflächen zu besiedeln verglichen mit glatten Metallstrukturen [48]. Diese Unterschiede werden durch das bereits erwähnte Prinzip des „*race for the surface*“ erklärt [19]. Glatte Metalloberflächen können demnach schnell mit körpereigenen Zellen besiedelt und in das umliegende Gewebe integriert werden. So wird das Material mit einer zellulären Schutzschicht bedeckt. Bei poröser Struktur der Oberfläche dagegen, können Erreger in den Poren leichter Kolonien bilden und sich vor Immunzellen schützen [20, 48]. Dennoch wird Metall bisher sowohl in experimentellen als auch in klinischen Studien eine geringere Erreger-Besiedlung nachgewiesen als Polymeren [48, 49, 51]

### 1.2.3 Keramik

Als Keramikarten werden in der Regel Aluminiumoxid ( $\text{Al}_2\text{O}_3$ ) und Zirkoniumoxid ( $\text{ZrO}_2$ ) eingesetzt. Vorteile sind minimale Reibung und eine hohe Biokompatibilität [58]. Desweiteren ist Keramik synovialphil und weist damit bessere Schmiereigenschaften als andere Gleitpaarungsmaterialien auf [53]. Die Oberflächenbeschaffenheit ist glatter als beispielsweise PE, welche das Anhaften von Erregern erschwert [47, 59]. In vitro ließ sich darüber hinaus zeigen, dass adhäsionsfördernde Proteine eines Biofilms wie z.B. Fibronectin weniger gut von Keramik gebunden werden [47]. Andere Proteine wie Albumin dagegen adsorbiert Keramik besser als Metalle und Polymere. Insbesondere Albumin wirkt inhibierend auf die Synthese eines Biofilms [45, 60].

Als Mechanismus wird hier eine Veränderung des Oberflächencharakters durch Reduktion der Hydrophobie vermutet [45]. Bei Hüft-TEPs bereits in Form von Gelenkköpfen und -pfannen regelmäßig verwendet, nimmt der Einsatz von Keramik-Komponenten auch bei Knie-TEPs mit sehr guten Ergebnissen zu. Die beschriebenen Eigenschaften und ein geringer Verschleiß bieten auch hier Vorteile [61].

### **1.3 Einleitung in die Fragestellungen der Arbeit**

Ein wesentliches Merkmal der Protheseninfektionen ist die Fähigkeit der Biofilmbildung vieler Erreger, wodurch diagnostische und therapeutische Probleme und Herausforderungen resultieren. Der Biofilm dient als Schutzbarriere gegenüber Antibiotika und körpereigenen Immunzellen. Zwar können durch die gängigen Untersuchungsmethoden wie die Gelenkpunktion oder die mikrobiologische Gewebsanalyse die Erreger identifiziert werden, jedoch ist es mit diesen Methoden sehr schwierig die Erreger nachzuweisen, wenn diese unter einem Biofilm geschützt sind. Das führt insbesondere dann zu diagnostischen Schwierigkeiten und falsch negativen Ergebnissen, wenn die Keimdichte im Gewebe und der Gelenkflüssigkeit gering ist, wie das zum Beispiel bei *lowgrade* -Infektionen der Fall ist. Der Biofilm lässt sich jedoch mittels der Sonikation lösen und damit auch die darin und darunter befindlichen Erreger, welche dann wiederum mikrobiologisch nachgewiesen werden können. Die Erfolge des Verfahrens wurden bereits in zahlreichen Studien belegt [30, 38, 62-65].

Die Art und Häufigkeit der Besiedlung der unterschiedlichen Prothesenmaterialien wurde dagegen bisher in nur wenigen klinischen Studien untersucht [47,62]. Materialien wie Polyethylene, Metalle und Keramik weisen unterschiedliche Oberflächeneigenschaften auf, die wiederum die Affinität von Infektionserregern und die Bildung eines Biofilms beeinflussen. Aufgrund dessen dient die vorliegende Studie einer umfassenden Analyse der Sonikationsbefunde hinsichtlich der bakteriellen Besiedelung unterschiedlicher Fremdmaterialien. Zum ersten Mal wird neben Prothesenkomponenten auch weiteres Fremdmaterial in eine Untersuchung einbezogen und im Kontext seiner Materialeigenschaft auf Erreger untersucht (Drähte, Schrauben, Zementreste). Damit sollen mögliche Unterschiede im Erregerspektrum, der Infektionsrate und Infektionsdynamik, bezogen auf die verschiedenen Materialien aufgedeckt werden. Auch stellt sich die Frage, ob Unterschiede in der Geschwindigkeit der Besiedlung bestehen und damit die Ausbildung eines Biofilms auf bestimmten Materialien länger dauert als bei anderen. Auf diese Weise stellt die Arbeit neue Fragestellungen in den Fokus, die im Folgenden (1.4.) konkretisiert werden. Die Analyse der unterschiedlichen Besiedlung von Fremdmaterialien bei Knie- und Hüftendoprothesen, die zugleich die weiteren Verfahren der Erregerdiagnostik vergleichend berücksichtigt (Gewebekultur, Gelenkpunktat, Blutkultur), wird in dieser Arbeit erstmalig vorgenommen.

## 1.4 Ziele der Studie

Die durchgeführte Arbeit ist eine prospektive Beobachtungsstudie, welche am Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité durchgeführt wurde und deren wesentliches Ziel, die Untersuchung von materialabhängigem Erregerwachstum auf Endoprothesenmaterial bei Patienten mit einer periprothetischen Infektion ist.

Im Einzelnen werden dabei folgende Punkte erarbeitet:

1. Die Sensitivität und Spezifität von Sonikation und Gewebekultur sollen anhand der detaillierten Untersuchung von Einzelproben verglichen werden. Dies erfolgte unter Berücksichtigung einer Langzeitbebrütung der Gewebe- und Sonikationskulturen von 14 Tagen, um auch langsam wachsende Erreger zu erfassen. Auf Grundlage dieser Ergebnisse wird die Wertigkeit und Aussagekraft von Sonikation und Gewebeproben bei der bakteriellen Besiedelung von Implantaten neu diskutiert.
2. Darüber hinaus werden die Ergebnisse von mikrobiologischer Gewebekultur und Sonikation hinsichtlich folgender Fragestellungen gegenübergestellt:
  - Gibt es Abweichungen des nachgewiesenen Erregers zwischen den beiden Verfahren innerhalb eines Patientenfalls?
  - Ist die Sonikation bei polymikrobiellen Infektionen und *DTT*- Keimen zuverlässiger als die Gewebekultur und gibt es eine materialabhängige Häufung dieser Infektionen?
3. Anschließend sollen die Erregernachweise in der Sonikation unter Berücksichtigung der Kolonie-bildenden-Einheiten (KBE/ml) analysiert und die Grenzwerte für die Unterscheidung von Kontamination und Infektion evaluiert werden.
4. Ein wesentlicher Fokus der Arbeit wird auf der qualitativen und quantitativen Untersuchung der materialspezifischen Erregerbesiedlung bei den einzelnen Fremdmaterialien aus Keramik, Polyethylen, Metall und PMMA liegen.
5. Abschließend ist eine Untersuchung der erfassten Frühinfekte auf einen Sonikationserfolg angestrebt. Im Vordergrund stehen die Fragen, ab welchem Zeitpunkt eine Besiedlung nachweisbar ist und ob der erfolgreiche Nachweis materialabhängig ist.

## **2 Material und Methoden**

### **2.1 Allgemeines Vorgehen**

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektiv durchgeführte Kohortenstudie mit dem primären Ziel der Auswertung von verschiedenen Prothesenmaterialien von Patienten mit periprothetischen Infektionen hinsichtlich ihrer bakteriellen Besiedlung mithilfe des Sonikationsverfahrens und der Vergleich mit dem Keimwachstum von herkömmlichen Proben wie Gewebe oder Punktat.

Die hier eigenständig durchgeführten Arbeitsschritte wurden wie folgt strukturiert:

- 1.) Vorbereitung der Arbeit und Instruktion aller beteiligten Personen
- 2.) Ausarbeitung des Arbeitsprotokolls und Definition der Einschlusskriterien
- 3.) Permanente Überprüfung der OP-Pläne auf Patienten, welche die Einschlusskriterien erfüllten und anschließende Koordination mit den beteiligten Operateuren
- 4.) OP-Begleitung
- 5.) Sammlung aller Proben im OP
- 6.) Zusammenstellung in unterschiedliche Boxen der Materialien im OP
- 7.) Beschriftung und Kommunikation mit der Mikrobiologie
- 8.) Datensammlung und Auswertung
- 9.) Statistische Aufarbeitung

Auf die zentralen Schritte wird in den nachfolgenden Abschnitten konkreter eingegangen.

Insgesamt wurden in dieser Arbeit Daten von 54 Patienten ausgewertet, die im Zeitraum vom April 2017 bis Juni 2019 am Centrum für muskuloskeletale Chirurgie, Standort Virchow Klinikum der Charité, aufgrund einer periprothetischen Infektion des Knie- oder Hüftgelenkes, einer kompletten oder partiellen Explantation von Endoprothesenmaterial unterzogen wurden.

Die Definition einer periprothetischen Knie- oder Hüftinfektion erfolgte entsprechend der Europäischen Gesellschaft für Knochen- und Gelenkinfektionen (EBJIS) [66-68].

Entsprechend lag eine Infektion vor, wenn eines der folgenden Kriterien positiv war:

- 1.) eine Fistel oder makroskopisch Eiter um die Prothese
- 2.) > 2000  $\mu$ l Leukozyten oder > 70% Granulozyten (PMN) in der Gelenkflüssigkeit
- 3.) Positive Histopathologie (Typ II oder Typ III nach Krenn und Morawietz ( $\geq 23$  Granulozyten pro zehn HPF)) [69]
- 4) Mikrobiologisches Wachstum in der Gelenkflüssigkeit oder zwei oder mehr Gewebeproben (für hochvirulente Organismen oder bei Patienten, die mit Antibiotika behandelt wurden, bestätigt bereits eine positive Probe für die Definition einer Infektion) oder ein Nachweis im Sonikat (> 50 koloniebildende Einheiten (KBE) / ml)

#### **Einschlusskriterien:**

Eingeschlossen wurden Patienten mit der klaren Definition einer periprothetischen Infektion des Knie- und Hüftgelenkes sowie einem vollständig dokumentierten Krankheits- bzw. Behandlungsverlaufs. Ebenfalls war Voraussetzung für den Einschluss das Vorliegen eindeutiger mikrobiologischer Ergebnisse mit klarer Zuordnung zu Lokalisation, Material und Komponentenbestandteil wie z.B. Kopf oder Inlay. Dementsprechend wurden Patienten mit unklarer Bezeichnung des Probenmaterials oder fehlenden Untersuchungsergebnissen sowie nicht separat eingeschickten Prothesenkomponenten nicht berücksichtigt. Patienten, die mehrmals im Centrum für muskuloskeletale Chirurgie innerhalb des Erhebungszeitraums einer Explantation von Prothesenmaterial unterzogen worden sind, wurden als jeweils separate Fälle erfasst. Der Zeitraum zwischen den einzelnen Explantationen wurde dokumentiert. Handelte es sich um Revisionsoperationen, bei denen ausschließlich ein Wunddebridement vorgenommen wurde oder ein Wiederaufbau nach temporärer Arthrolyse stattfand, wurde dies nicht als neuer Fall betrachtet, sondern nur als Folgeoperation des bereits erfassten Patienten dokumentiert.

Die relevanten Daten der Patienten wurden primär durch Auswertung der Krankenakten aus dem Krankenhausinformationssystem (KIS) ermittelt, wobei es sich hier um das SAP-System (SAP Deutschland SE & Co. KG, Walldorf, Deutschland) handelt. Fehlenden Daten wurden durch telefonische Rücksprache mit den jeweiligen Patienten oder den vorher behandelnden

Kliniken ergänzt. Im Mittelpunkt der Datenerhebung standen vor allem die Patientendemographie, mikrobielle und histopathologische Befunde, die Vorgeschichte des Patienten sowie die Auswertung von Röntgenbildern und OP-Berichten. Erfasst wurden die Daten mithilfe der Tabellenkalkulationssoftware Excel (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA), welche die Grundlage für die spätere statistische und deskriptive Analyse war. Die Weiterverarbeitung der Patientendaten wurde mithilfe von Fallnummern pseudonymisiert durchgeführt.

Ein Ethikantrag lag für die Durchführung der Sonikation als Infektionsdiagnostik und die nachfolgende Datenerhebung vor mit folgender Nummer: EA04/040/14. Die hier durchgeführte Studie umfasste keine zusätzlichen Maßnahmen außerhalb der geplanten diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen. Die Erhebung aller Patientendaten erfolgte im Rahmen der klinischen Routineuntersuchungen. Die Gewinnung der Sonikationsproben erfolgte entsprechend eines *Standard Operating Procedures* (SOP), welches dem Klinikpersonal als Richtlinie für die fachgerechte Sicherung, Lagerung und Verarbeitung des Fremdmaterials diente.

#### **Erhebung von Patientendaten:**

Die folgenden Daten wurden aus dem KIS, den Arztbriefen, OP- und Verlaufsberichten erhoben und ausgewertet:

**Patientendaten:** Alter, Geschlecht, Geburtsdatum, Alter bei Primärimplantation, Anzahl und Art der Vorerkrankungen

**Infektiologische Daten:** Infektionsart (Dauer der Symptome und Infektionszeitpunkt), Anzahl und Art nachgewiesener Keime in der Vorgeschichte (extern und in domo), Laborparameter, aktuelle mikrobiologische Ergebnisse (Bakterien und Pilze) aus Punktat, Blutkulturen, Gewebeprobe, Gelenkpunktat und des sonikierten Fremdmaterials. Dabei wurde zusätzlich hinsichtlich Einfach-/Mehrfachbesiedlung und „*difficult to treat*“ (DTT)-Erregern unterteilt. Ebenfalls erfolgte eine Auswertung der stattgehabten und aktuellen Antibiotika-Therapien mit Dauer und Art der eingesetzten Antibiotika sowie die der weitergeführten antimikrobiellen Therapie

**OP-bezogene Daten:** Anzahl der bisherigen OPs (extern und in domo), OP-Datum, Indikation, diagnostische und therapeutische Maßnahmen innerhalb des Eingriffs (z.B.

Explantation der gesamten Prothese oder mobiler Teiler, Entfernung von Osteosynthesematerial), stationäre Aufenthaltsdauer

**Implantatsbezogene Daten:** Art und Material der explantierten Komponente, Standzeit/ Alter des Implantats mit Berücksichtigung separat gewechselter mobiler Teile (Angabe in Monaten und Jahren), Anzahl und Art der nachgewiesenen Keime im Sonikat sowie die Koloniebildenden Einheiten (KBE/ml) (engl.: = Colony Forming Units (CFU)).

Alle erhobenen Daten wurden in einer Excel-Tabelle erfasst und fehlende Angaben durch weitere Rücksprache mit den Patienten und Chirurgen ergänzt. Fehlende, nur sekundär relevante Angaben in der Vorgeschichte der Patienten (z.B. Keimart in der Vorgeschichte, zuvor veranlasste Therapien) wurden mit „keine Angabe“ (k.A.) vermerkt. Sofern es zu keinem positiven Erregernachweis kam, wurde dies in der Tabelle mit „steril“ dokumentiert. Wurde bestimmtes Probenmaterial nicht untersucht bzw. war nicht vorhanden, wurde dies mit „k.P.“ (keine Probe) erfasst, wie z.B. im Fall einer *punctio sicca*. In Einzelfällen kam es zu einer fehlenden Probenbeschriftung des Sonikats, sodass das Probenergebnis vom mikrobiologischen Institut nur als „Sonikat“ herausgegeben wurde. Sofern hier nur eine Sonikationsprobe untersucht wurde, konnte mithilfe des OP-Berichts sowie in Rücksprache mit dem verantwortlichen Chirurgen das eingeschickte Sonikat identifiziert werden. War diese Nachverfolgung nicht erfolgreich, wurde der betroffene Fall von der Studie ausgeschlossen.

## **2.2 Mikrobiologisches Vorgehen und Materialgewinnung**

Die gesamten mikrobiologischen Untersuchungen wurden am Institut für Mikrobiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin, am Standort Virchow Klinikum, durchgeführt. Die Implantatkomponenten bzw. das Fremdmaterial wurde in der Regel innerhalb von vier Stunden nach Prothesenexplantation separat in Sonikationsboxen zur weiteren Verarbeitung geschickt. Sofern dies nicht möglich war, konnte das Probenmaterial bei Raumtemperatur, mindestens zu 90% bedeckt mit Ringer- oder 0,9% NaCl Lösung, gelagert werden.

### **Implantatboxen**

Bei den Sonikationsboxen handelt es sich um wasserdichte Gefäße aus Polypropylen, die als Zubehör für das Ultraschall-Spezialbad Bactosonic der Firma Bandelin (Bandelin electronic GmbH & Co, Berlin, Deutschland) hergestellt werden. Es wurde das Gefäß mit kleinstmöglichem Volumen für das jeweilige Probenmaterial verwendet. Folgende Typen an Gefäßen standen für die Sonikation zur Verfügung:

- IB 5, PP, 0,52 l – 145 × 110 × 67
- IB 6, PP, 0,6 l – Ø 142 × 68
- IB 10, PP, 1,0 l – 278 × 115 × 60
- IB 18, PP, 1,8 l – 208 × 143 × 94
- IB 20, PP, 2,0 l – 135 × 102 × 282
- Sondergröße - 120 x 50 x 60 (kleines Fremdmaterial: Schrauben, Cerclagen Material)

Vor der Verwendung wurden die Implantatboxen durch Autoklavierung bei max. 121 °C für 15 Minuten (Min) oder Plasmasterilisation sterilisiert und anschließend doppelt verpackt.

Intraoperativ wurde das Fremdmaterial direkt nach der Explantation unter absolut sterilen Bedingungen in die Implantatbox gelegt und verschlossen, um ein Risiko der Kontamination zu vermeiden. Ein Patientenidentifikationsaufkleber diente zur späteren Zuordnung. Anschließend wird ein Auftragsformular des Labors ausgefüllt und die Sonikation des Implantates angefordert. Dokumentiert wird der Typ des Implantates, das Datum der Entnahme, Diagnose, evtl. vorangegangene Antibiotikabehandlung.

Die Materialien waren bei Knie-TEPs wie folgt: PE-Inlays, Tibia- und Femurkomponenten sowie bei Hüft-TEPs: Hüfterschaft und -kopf, Inlay und Hüftpfanne. Vereinzelt wurden als Fremdmaterial Drähte, Schrauben oder Zement (PMMA) zur Sonikation separat versandt.

Aufarbeitung des Sonikats in der Mikrobiologie:

Zunächst wurde das Gefäß mit dem explantierten Material mit Ringerlösung oder NaCl-Lösung aufgefüllt, bis mindestens 90% des Materials bedeckt war. Dann erfolgte 30 Sekunden ein Schütteln von Hand. Darauf folgte die eigentliche Sonikation, d.h. eine Beschallung der Box im Ultraschallbad BactoSonic® (Bandelin electronic, Berlin, Deutschland) über eine Minute mit 100% Intensität bei 40 kHz und einer Leistung von 0,2-1 W/cm<sup>2</sup>. Im Anschluss wurde erneut für 30 Sekunden die Box mit dem Implantat und der Flüssigkeit per Hand geschüttelt. Für die weitere Analyse wird das Sonikat nun in folgenden Medien angesetzt:

- Je **100 µl** des Sonikates mit der Pipette auf 3 Agarplatten: Blutagar, Kochblut-Agar und Brucella-Agar
- **3-4 ml** des Sonikates ins Thioglycollat-Flüssigmedium zur Inokulation
- **3-4 ml** des Sonikates in sterile Röhrchen abgefüllt und bei -80 °C aufbewahrt für eventuelle spätere Diagnostik mindestens über einen Monat

Die Inkubationszeiten und -bedingungen waren für die einzelnen Medien wie folgt:

- Blutagar und Kochblut-Agar: aerob bei 35-37 °C mit 5 % CO<sub>2</sub> **für 5 Tage**
- Brucella-Agar: anaerob bei 35-37 °C **für 14 Tage**
- Thioglycollat-Flüssigmedium bei 35-37 °C **für 10 Tage**

Sofern die Platten nach den genannten Zeiträumen kein Wachstum zeigten, wurde eine Subkultur des Thioglycollat-Flüssigmediums für 14 Tage auf Blutagar und Brucella-Agar durchgeführt, um kleinste Mengen von Erregern anzüchten zu können. Während der Inkubation wurden die Platten täglich auf Wachstum kontrolliert und bei vorhandenem Wachstum, die Anzahl von Koloniebildenden Einheiten (KBE) jeder Erregerspezies gezählt. Die KBE und Identifikation wurden dokumentiert und ein Antibiotogramm erstellt.

**Table 2.1:** Handlungs- und Bewertungsschema nach der Kultivierung der Sonikationsflüssigkeit angelehnt an das SOP (Standard Operating Procedure) des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie der Charité für das Sonikationsverfahren als Diagnostikmittel

Anzahl KBE pro Platte	Thioglycollat-Flüssigkeit	Identifikation	Antibiogramm
≥5	+	Ja	Ja
1-4	+	Mit behandelndem Arzt besprechen	
0	+	Beschreibend	Nein

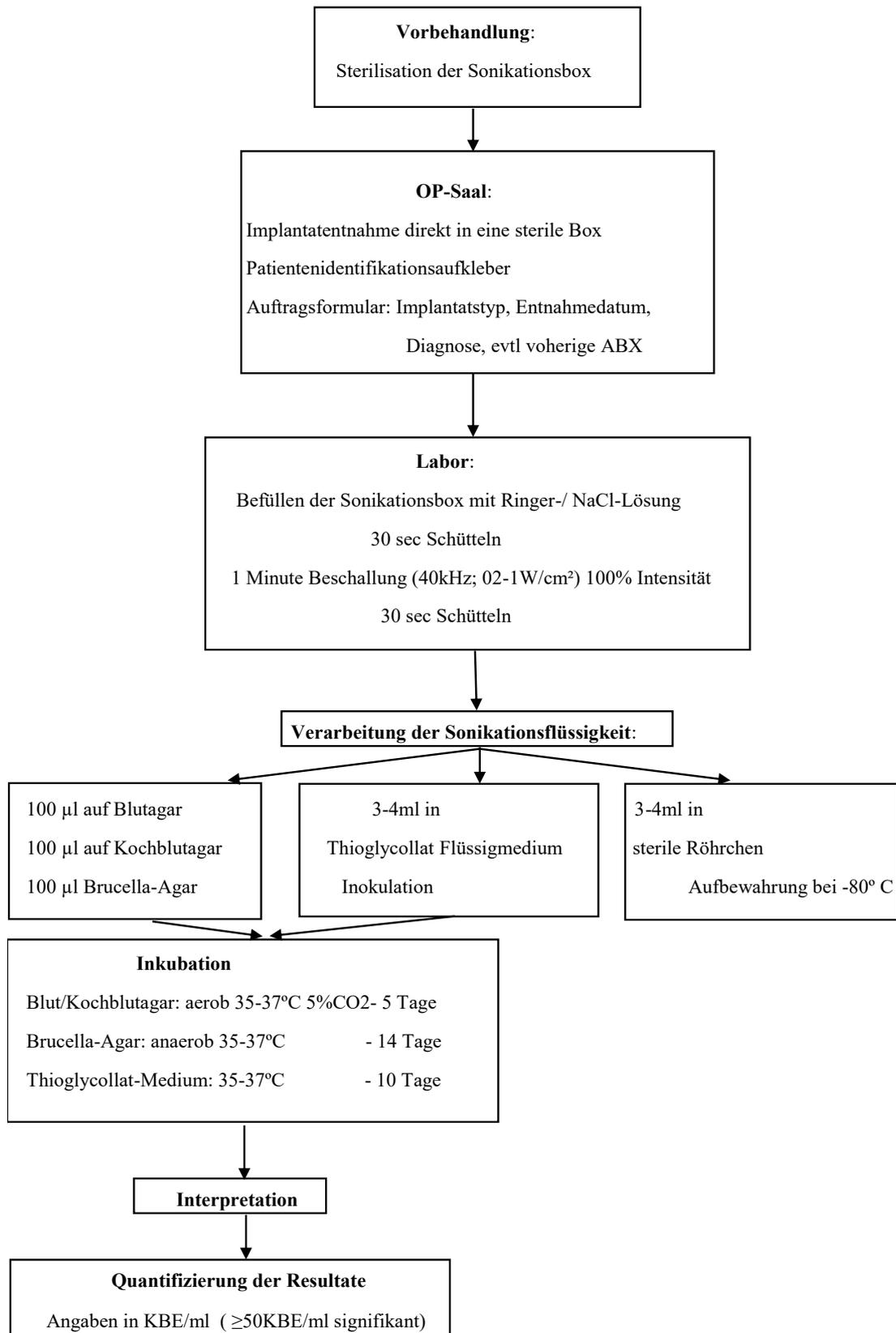
Für die Angabe der Resultate wurde die Anzahl der KBE pro Platte mit Faktor 10 multipliziert und als KBE/ml Sonikationsflüssigkeit angegeben. Dabei gilt:

- eine Anzahl ≥50 KBE/ml galt als signifikant. Bei KBEs zwischen 10 - 40 KBE/ml wurde die Relevanz in Abhängigkeit von klinischer Situation interpretiert. Lag nur in der Thioglycollat-Flüssigkeit ein Wachstum (Wachstum nur nach Anreicherung) vor, so wurde das Resultat in der Regel als nicht relevant gewertet, da es sich vermutlich dann um eine Kontamination des Probenmaterials während der Entnahme, Transport oder Verarbeitung handelte.

Ausgenommen von dieser Einordnung des Befundes war ein geringfügiges Wachstum beim Nachweis von Anaerobiern allgemein und der geringfügige Nachweis jeglicher Erreger bei Patienten mit antibiotischer Vorbehandlung. In beiden Fallsituationen konnten auch wenige Koloniebildende Einheiten (KBE) von Bedeutung sein.

Insgesamt wurden jedoch für die Interpretation des Sonikationsergebnisses alle anderen Befunde aus Gewebeskulturen, Gelenkspunktat und Gewebehistologie für die Beurteilung mit herangezogen, d.h. die Quantifizierung hinsichtlich einer Infektion bei ≥50 KBE/ml als beweisendes PPI-Kriterium vs. <50 KBE/ml auf Literaturgrundlage [25, 27] vorgenommen. Da bei allen Patienten bereits ein Kriterium einer PPI erfüllt war, wurde in dieser Studie keine Probe mit einer Erregerdichte von < 50 KBE/ml als reine Kontamination definiert.

Nachfolgend wird die erläuterte Vorgehensweise der Materialaufarbeitung mithilfe eines Schemas (Abbildung 2.1) wiedergegeben.



**Abbildung 2.1:** Algorithmus zur korrekten Durchführung der Sonikation. Dargestellt sind die notwendigen Maßnahmen vom Zeitpunkt der intraoperativen Fremdmaterialentnahme bis zur Auswertung der mikrobiologischen Ergebnisse aus dem Sonikat. Das Schema wurde in Anlehnung an das vorliegende Standard Operating Procedure (SOP) des Centrums für Muskuloskeletale Chirurgie verfasst.

### **2.3 Bestimmung der Standzeit der Prothese**

Für die Bestimmung der Standzeit wurde der Monat und das Jahr der Implantation berücksichtigt und das Alter in Monaten erfasst. Sofern der Eingriff in einer anderen Klinik durchgeführt wurde und so weit zurückreichte, dass der Monat der Implantation nicht ermittelbar war, wurde einheitlich ab dem 01.07. des dokumentierten Implantationsjahres aufgerundet. Weiterhin wurde innerhalb eines Monats die Schnittstelle für den 15. des jeweiligen Monats festgelegt. Erfolgte die Operation vorher, galt dieser als voller Monat und wurde aufgerundet. Alles nach dem 15. Tag wurde nicht als eigenständiger Monat erfasst, sondern erst bei dem Folgemonat mit der Zählung begonnen und entsprechend abgerundet.

### **2.4 Bestimmung des Prothesenmaterials**

Die Angaben über das sonikierte Material erfolgte in der Regel über die Beschriftung der eingesandten Proben. Im Falle, dass die Sonikationsmaterialien auf den mikrobiologischen Anforderungsscheinen oder den Laborbefunden nicht ausreichend beschriftet waren, wie z.B. Hüftkopf-, aber ohne Materialzuordnung), dann wurden die präoperativen Röntgenaufnahmen mit zur Materialzuordnung verwendet oder die Angaben aus dem Prothesenpass des Patienten. Anhand der Röntgendichte konnte eine Unterscheidung von Metall- und Keramikkomponenten sowie von Polyethylen in den allermeisten Fällen erfolgen. Sofern die Prothese *in domo* implantiert wurde, konnte auf Basis der zugehörigen OP-Protokolle der genaue Prothesentyp und -material inklusive Hersteller und Größenangaben ermittelt werden.

### **2.5 Einteilung der Periprothetischen Infektion**

Einteilung der PPI in Früh-, verzögerte und Spät-Infektion erfolgte nach den in 1.1 «Einteilung der Infektion» beschriebenen Kriterien [15] und wurde anhand des klinischen Verlaufs der Patienten und der anamnestisch erfassten Krankheitsvorgeschichte ermittelt und wie folgt definiert:

Infektsymptomatik <3 Monate nach Implantation wurde als Frühinfektion mit unreifem Biofilm definiert. Als Sonderform war der späthämatogene Infekt anzusehen, der >3-4 Wochen postoperativ auftrat, jedoch ebenfalls zu den Frühinfekten gezählt wurde.

Infektsymptomatik in einem Zeitraum von 3-24 Monaten galt als verzögerte periprothetische Infektion.

Infektsymptomatik nach > 24 Monaten wurde als Spätinfektion definiert.

Desweiteren wurde die Differenzierung zwischen akut und chronisch vorgenommen. Dabei galt eine Symptombdauer von  $\leq 3$  Wochen als akut und eine Symptombdauer von > 3 Wochen als chronischer Infekt [15, 16].

## **2.6 Voroperationen des infizierten Gelenks**

Bei allen Patientenfällen wurde die Anzahl der Voroperationen des betroffenen Gelenks erfasst. Als Primärimplantation wurde die erste Implantation einer Prothese definiert. Die Daten wurden mithilfe von Arztbriefen, der Krankenakte der Patienten und bei fehlenden Informationen in Rücksprache mit den zuvor behandelnden Kliniken erhoben. Die Kohorte wurde anschließend in drei Gruppen (<3, 3-6, >6 Voroperationen) eingeteilt, um eine Gewichtung darzustellen.

## **2.7 Auswertung der nicht-mikrobiellen Infektionsdiagnostik**

Im weiteren Verlauf wurden bei jedem Patientenfall die Ergebnisse der präoperativen Infektionsdiagnostik ausgewertet. Dies beinhaltete das C-reaktiven Protein (CRP) als paraklinischer Entzündungsparameter (>10 mg/l), die Zellzahl im Punktat mit Leukozyten pro  $\mu\text{l}$  und der Anteil polymorphkernigen Monozyten (PMN) in Prozent, sowie die Histopathologischen Auswertung der Gewebeproben (Neokapsel und/oder periprothetische Membranen) des betroffenen Gelenks entsprechend der Einteilung nach Krenn und Morawietz [69]. Bei der Zellzahlbestimmung wurden Patienten mit Fistelbildung, unmittelbarer periprothetischen Fraktur sowie einer vorangegangenen OP innerhalb der letzten 6 Wochen ausgeschlossen, da diese in der Regel nicht verwertbar sind. Teilweise war kein oder nicht ausreichend Material für die Analyse des Punktats vorhanden, wie z.B. bei einer *Punctio sicca* oder starken Ossifikationen des Gelenks. Positiv war eine Zellzahl mit Leukozyten >2000/ $\mu\text{l}$  oder einen Anteil von PMN >70% sowie ein CRP >10mg/l. [15]

Für die histopathologische Untersuchung lagen zum einen Gelenkpunktate vor, zum anderen Gewebeproben (Gelenk-Neokapsel und Periprothetische Lockerungsmebranen) die nach der Klassifikation von Morawietz und Krenn eingeteilt wurden [69]:

Typ I	Periprothetische Membran/Neokapsel vom abriebinduzierten Typ
Typ II	Periprothetische Membran/Neokapsel vom infektiösen Typ
Typ III	Periprothetische Membran/Neokapsel vom abriebinduzierten und infektiösen Typ (Mischtyp)
Typ IV	Periprothetische Membran/Neokapsel vom Indifferenztyp (nicht abriebinduziert, nicht infektiös)

Diese diagnostischen Parameter wurden standardmäßig erhoben, um die Diagnose einer periprothetischen Infektion sichern zu können. Retrospektiv ermöglichte es in der hier vorliegenden Studie eine Analyse, in welchen Fällen die Sonikation und die Histopathologie keine Übereinstimmung zeigten bzw. der Sonikation kein Erregernachweis gelang trotz histopathologisch gesicherter Diagnose einer PPI.

## **2.8 Analyse der mikrobiologischen Ergebnisse**

Die mikrobiologischen Ergebnisse aus der Sonikation wurden zu Beginn zunächst quantitativ erfasst. Dabei wurden die Prothesenmaterialien weiter in Metall, PE und Keramik und zusätzlich PMMA differenziert und die anteiligen Besiedlungshäufigkeiten dokumentiert.

Es wurden folgende Charakteristika im Detail untersucht:

1. Art der Erreger im Sonikat innerhalb der vier Materialgruppen
2. Einfach- und Mehrfachbesiedlung
3. Erregerspektrum im Hinblick auf die in der Literatur als signifikante Nachweismenge von mindestens 50 KBE/ml im Sonikat [27]
4. „*difficult to treat*“ - (DDT) Erreger unter Berücksichtigung von Gelenklokalisierung und Materialart
5. Vergleich der Nachweismethoden Sonikation und Gewebekultur auf Übereinstimmung des Erregers/-spektrum

Neben der Sonikation wurde standardgemäß einer Gewebekultivierung von mindestens drei, in der Regel von fünf Proben durchgeführt. Als positiv wurde hier zunächst jeder Patient gewertet, der mindestens eine Kultur mit „Wachstum nach Anreicherung“ aufwies. Wie bei den Ergebnissen der Sonikation wurde hier zunächst keine Probe als reine Kontamination definiert, da entsprechend den Infektkriterien bei allen Patienten eine PPI vorlag.

Gelenkpunktionen für einen Erregernachweis wurden sowohl prä-als auch intraoperativ durchgeführt. Die Indikation für die Entnahme von peripheren Blutkulturen lag nur bei Patienten mit Verdacht auf eine hämatogene Infektion vor.

## **2.9 Statistische Auswertung**

Für die gesamten statistischen Berechnungen erfolgte zunächst eine Beratung im Institut für Biometrie und Klinische Epidemiologie der Charité Universitätsmedizin Berlin bei Frau Dr. rer. nat. Piper. Als statistisches Programm wurde SPSS (IBM SPSS Statistics 25) verwendet, welches Studenten der Charité zur Verfügung gestellt wird und ein Excel-Programm, das für Mittelwertberechnungen genutzt wurde.

Die Auswertung der Daten erfolgte zunächst deskriptiv mithilfe der klassischen statistischen Kennwerte wie Lageparameter und Streuungsmaße. Bei demographischen Parametern mit Normalverteilung, wie u.a. Patientenalter wurden Mittelwert und Standardabweichung verwendet, bei ordinalen Parametern, die nicht normalverteilt zu erwarten waren, der Median und die Grenzen des Interquartilsbereiches [25. 75. Perzentil]. Häufigkeiten wurden sowohl in absoluten Zahlen als auch prozentual errechnet.

Die Fragestellungen, die zu Beginn der Arbeit genannt sind, wurden mithilfe von Kreuztabellen mit dem *chi-quadrat-test* auf Signifikanz geprüft. Da es sich hauptsächlich um nominale Daten handelt, wurde zunächst eine Gewichtung der Daten auf numerischer Ebene mithilfe von SPSS durchgeführt, um so statistisch korrekte Häufigkeiten, sowohl absolut als auch prozentual miteinander vergleichbar zu machen. Bei der Fragestellung nach Materialabhängigkeit und mobilen vs. fixen Prothesenteilen wurden die 104 Sonikationsproben als unabhängig voneinander betrachtet. Der *chi-quadrat-Test* wurde verwendet, ohne die Clusterung der Daten innerhalb der Patienten zu berücksichtigen, um so eine Gesamtübersicht zwischen Erreger und Material darstellen zu können. Die berechneten p-Werte sind als rein explorativ zu betrachten.

## **3 Ergebnisse**

### **3.1 Patientencharakteristika**

In einem Studienzeitraum von 25 Monaten (04/2017-06/2019) wurden in die hier vorliegende Studie 54 Revisionsfälle mit periprothetischen Infektionen von Hüft- und Kniegelenk von insgesamt 45 Patienten eingeschlossen. Es wurden 20 (37 %) Revisionsoperation bei einer infizierten Knie-TEP und 34 (63 %) bei einer infizierten Hüft-TEP durchgeführt. Dabei wurden 9 Patienten (20 %) zwei Mal im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie revidiert. Bei den doppelt erfassten Fällen handelte es sich bei drei Patienten um Knie-TEP-Revisionen und bei sechs Patienten um Hüft-TEP- Revisionen. Diese Patienten wurden nach der ersten erfolgten Explantation von Prothesenmaterial zu einem anderen Zeitpunkt erneut einer septischen Revision aufgrund einer Re- oder Neuinfektion unterzogen. Der Gründe waren entweder die Persistenz eines Erregers trotz mit einer einhergehenden Reinfektion des neuen Implantats oder die Frühinfektion des eingesetzten Prothesenmaterials mit einem anderen Erregerspektrum als bei der zuvor explantierten Prothese. Die demographischen Charakteristika sind in Tabelle 3.1 zusammengefasst.

Die Studienkohorte bestand aus 30 (56%) Frauen und 24 (44%) Männern. Der Altersdurchschnitt lag bei  $70 \pm 12$  Jahren. Der jüngste Patient war 39 Jahre alt, der älteste 87 Jahre alt.

Die Hospitalisierungszeit in der infektiologischen Abteilung lag durchschnittlich bei 26 Tagen. Dabei waren 4 Tage der kürzeste Zeitraum und 91 der längste.

Durchschnittlich hatten die 54 Fälle vier (4,3) Voroperationen des betroffenen Gelenks. Bei dieser Anzahl ist die Primärimplantation als Operation miteinbezogen. Für 15 (28%) der Fälle war es die erste Revision nach Primärimplantation. Die höchste Anzahl an vorherigen Revisionen lag bei  $> 20$ .

Bei der Anzahl der Komorbiditäten, lag der Durchschnitt bei  $7 \pm 4$ . Die geringste Anzahl lag bei einer Nebendiagnose, die höchste Anzahl bei insgesamt 18.

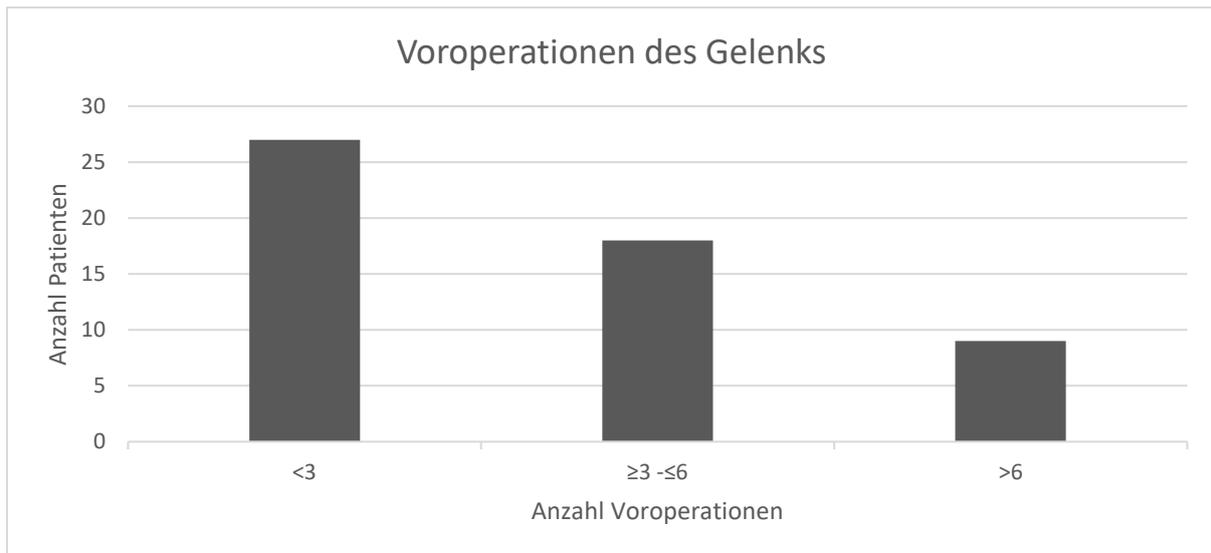
**Tabelle 3.1: Patientencharakteristika der eingeschlossenen Fälle (n=54).**

Die demographischen Eckdaten der Patientenfälle, welche die Kohorte später vergleichbar mit anderen Studien macht, wurden hier aufgelistet. (TEP: Totalendoprothese)

<b>Charakteristika</b>	<b>alle Fälle (n=54)</b>
Alter (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung, [Spannweite])	$\bar{x}$ 70 $\pm$ 12 Jahre; [39 bis 87]
Geschlecht männlich(m) /weiblich(w)	(m) 24 /(w) 30
Anzahl Hüft-TEP	34
Anzahl Knie-TEP	20
Komorbiditäten (Anzahl: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung [Spannweite])	$\bar{x}$ 7 $\pm$ 4,5; [1 bis 18]
Alter bei Primärimplantation (Anzahl: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung)	$\bar{x}$ 61 $\pm$ 13 Jahre
Anzahl Voroperationen des Gelenks (Anzahl: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung [Spannweite])	$\bar{x}$ 4 $\pm$ 5 OPs; [1 bis 28]
Hospitalisierungsdauer (Anzahl: Mittelwert $\pm$ Standardabweichung [Spannweite])	$\bar{x}$ 26 $\pm$ 17,5 Tage; [2 bis 58]

### **3.2 Voroperationen des infizierten Gelenks**

Nach quantitativer Zuordnung der Kohorte hinsichtlich der Anzahl an Voroperationen stellte sich die Gruppe mit maximal zwei Voroperationen als die Größte dar (Abbildung 3.1). Sie verzeichnete 27 Patientenfälle. Die Gruppe mit mindestens drei und maximal sechs Voroperationen war durch 18 Fälle vertreten. Insgesamt neun der insgesamt 54 Patientenfälle hatten mehr als sechs Operationen. Dies ist ebenfalls in Abbildung 3.1 verdeutlicht. Die Spannweite der Voroperationen ist in Tabelle 3.1 entnehmbar.



**Abbildung 3.1: Quantitative Zuordnung der Patientenkohorte nach Anzahl der Voroperationen.** Es wurden die Zahl der operativen Eingriffe des infizierten Gelenks in drei Gruppen eingeteilt. (<3, ≥3 -≤6, >6). Die Mehrheit der Patienten (n=27) hatte maximal 2 Voroperationen (Primärimplantation und eine Revisionsoperation). Der Patient mit den meisten Eingriffen lag bei 28 Voroperationen (Spülungen und Debridement einbezogen).

### **3.3 Fremdmaterialcharakteristika**

Für die bessere Übersicht werden in der folgenden Tabelle (Tabelle 3.2) die prothesenbezogenen Charakteristika sowie die weiteren sonikierten Fremdmaterialien der analysierten Proben noch einmal dargelegt. Dabei wurde eine Unterteilung von Knie- und Hüft-TEPs vorgenommen. Ermittelte Parameter waren die Standzeit der explantierten Komponente und die unterschiedlichen Fremdmaterial einschließlich der Art der Komponente, die einer Sonikation unterzogen wurden.

Anhand der Daten zeigt sich, dass die durchschnittliche Standzeit der Knie-TEPs mit 24 Monaten deutlich unter der der erfassten Hüft-TEPs mit 46 Monaten lag. Sowohl für Knie- als auch Hüftimplantate waren die jüngsten Implantate einen Monat alt, während die älteste Knie-TEP einen Wert von 7,3 Jahre (88 Monate) aufwies und die älteste Hüft-TEP 20 Jahre (240 Monate).

**Table 3.2: Fremdmaterial- und prothesenspezifischen Charakteristika aller sonikierten Proben (n=104).**  
 Die Einzelproben aller Patientenfälle (n=54) wurden hier in Art und Menge dokumentiert. Desweiteren sind die durchschnittliche Standzeit (Prothesenkomponenten) bzw. Verweilzeit (anderes Fremdmaterial) in Monaten, die Spannweite der Stand-/Verweilzeit und die unterschiedlichen Materialkomponenten anteilig an Hüft- und Knie-TEP erfasst.

<b>Prothese</b>	<b>Knie-TEP</b>	<b>Hüft-TEP</b>
<b>Standzeit ø</b>	<b>24 ± 24 Monate</b>	<b>46 ± 64 Monate</b>
<b>Spannweite</b>	<b>1-88 Monate</b>	<b>1- 240 Monate</b>
<b>Probenanzahl</b>		
- Metall	12	35
Schaftkomponenten	8	16
Gelenkköpfe	0	4
Gelenkpfannen	0	10
Schrauben	1	2
Nägel	2	0
Platten	1	2
Draht	0	1
- PE	19	20
Inlays	19	16
Pfannen	0	4
- Keramik	0	11
Keramikköpfe	0	11
- PMMA	3	4
<b>Gesamt</b>	<b>34</b>	<b>70</b>

### 3.4 Erregerspektrum in der Sonikation

Insgesamt konnten 91 verschiedene Erreger durch die Sonikation nachgewiesen werden. Dabei waren die häufigsten vorkommenden Erreger (sowohl < 50 KBE als auch ≥50KBE), KNS (44%). Der wichtigste Vertreter dieser Untergruppe ist S.epidermidis (33%). Weitere Vertreter von KNS Vertreter waren S. auricularis, S. capitis, S.lugdunensis , S. hominis und S. warneri. Von den gesamt 91 isolierten Erregern waren 12% gram negativ. Streptokokken und Propionibakterien wurden mit gleicher Häufigkeit detektiert (je 9%). Die detaillierten Häufigkeiten unter Berücksichtigung der Unterstämmen sind in Table 3.3 erfasst.

**Tabelle 3.3:** Darstellung aller durch die Sonikation isolierten Erreger mit ihren Häufigkeiten (n=91). Dabei wurden die Untergruppen der jeweiligen Stämme berücksichtigt. Es wurden 104 Sonikationsproben untersucht. Staphylokokken repräsentierten mehr als die Hälfte des gesamten Erregerspektrums. Davon wurde 44% als KNS identifiziert. Als häufigste Gruppe der KNS ließ sich mit 33% des Gesamtspektrums S. epidermidis identifizieren.

Erreger	Gesamt (%)
<b>Gram positive</b>	
<b>Staphylokokken insgesamt</b>	<b>52 (57%)</b>
S.aureus	12 (13%)
<b>Davon KNS:</b>	<b>40 (44%)</b>
S.epidermidis	30 (33%)
S.capitis	3 (3,3%)
S.hominis	3 (3,3%)
S.auricularis	1 (1%)
S.warneri	1 (1%)
S.lugdunensis	2 (2%)
<b>Streptokokken</b>	<b>8 (9%)</b>
- S. dysgalacticae	3 (3,3%)
- S.sanguinis	5 (5,5%)
<b>Propionibakterium</b>	<b>8 (9%)</b>
P. acnes	3 (3,3%)
P. avidum	5 (5,5%)
<b>Corynebakterium</b>	<b>4 (4%)</b>
C.durum	1 (1%)
C.accolens	3 (3,3%)
<b>Enterokokken</b>	<b>7 (8%)</b>
E.faecalis	7 (8%)

<b>Gram negative</b>	<b>11 (12%)</b>
E.coli	4 (4%)
Klebsiella Pneumoniae	1 (1%)
E. cloacae	5 (5,5%)
Acinetobacter baumannii-complex	1 (1%)
<b>Pilze</b>	
Candida albicans	1 (1%)
<b>Alle Erreger</b>	<b>91 (100%)</b>

### 3.5 Qualitative Verteilung der Infektionsarten

Wie in Tabelle 3.4 ersichtlich, handelte es sich bei 8 (15%) Fällen um Frühinfektionen. Der Anteil der verzögerten Infektionen lag bei 36 (67%). Die Diagnose einer Spätinfektionen bestand bei 7 (18%) der Patientenfälle.

**Tabelle 3.4: Einteilung der Infektionsart in Abhängigkeit vom Beginn der Symptome nach Prothesenimplantation** (Früh: < 3 Monate, verzögert: 3-24 Monate, Spät: > 24 Monate). Es zeigt sich eine deutliche Häufung von Patienten mit einem verzögerten periprothetischen Infekt (67%).

<b>Infektionstyp</b>	<b>Fallzahl</b>
Frühinfektion	8 (15%)
Verzögerte Infektion	36 (67%)
Spätinfektion	10 (18%)
Gesamt	54 (100%)

Unter dem Aspekt der Dauer der Infektsymptomatik (akut oder chronisch) waren es insgesamt 13 (24%) akute Infektionen und 41 (76%) chronischen Infektionen. Die Zahlen sind in Tabelle 3.5 zusammengefasst.

**Tabelle 3.5: Einteilung der Infektionsart in Abhängigkeit von der Symptombdauer**

(akut: ≤ 3 Wochen, chronisch: >3 Wochen) Bei rund drei Viertel der Patienten war die Infektsymptomatik chronisch.

<b>Infektionstyp</b>	<b>Fallzahl</b>
akut	13 (24%)
chronisch	41 (76%)
gesamt	54 (100%)

### **3.6 Vergleich der Sensitivität der eingesetzten Verfahren zum Nachweis der PPI**

#### **3.6.1 Nicht-mikrobiologische Infektionsdiagnostik**

Im Rahmen der nicht-mikrobiologischen Infektionsparameter wurden CRP, Zellzahl im Punktat (Leukozyten >2000/ $\mu$ l oder >70% PMN) und die histopathologische Untersuchung der entnommenen Periprothetischen Membran (PM) bzw. Neokapsel berücksichtigt. Das CRP war bei 45 der Patienten (83%) erhöht (>10mg/l) und damit als Hinweis auf einen Infekt zu bewerten. Bei den Patienten, bei welchen ein Punktat entnommen werden konnte, war die Zellzahl bei 22 Patienten (73%) auffällig, die Anzahl von PMN bei 15 Patienten (79%). Es lagen keine Fälle vor, in denen die PMN isoliert erhöht waren, bei unauffälliger Zellzahl. Vier Patienten hatten jedoch bei auffälliger Zellzahl unauffällige Mengen von PMN. Hinzu kamen Patienten, bei denen ausschließlich die Zellzahl dokumentiert war, jedoch keine PMN-Werte. Bei 24 Fällen war die Punktion nicht verwertbar oder nicht aussagekräftig durch Vorliegen einer *punktio sicca*, Fistelbildung oder einer zusätzlichen periprothetischen Fraktur. Bei 39 Patienten lag mindestens eine histopathologische Gewebsprobe vor, davon waren 32 (82%) positiv (Typ 2 oder 3 nach Morawietz und Krenn)

**Tabelle 3.6: Durchgeführte nicht-mikrobiologische Infektionsdiagnostik der Patientenfälle (n=54).** Der histopathologische Befund galt als positiv bei einer Zuordnung von Typ 2 oder 3 nach Morawietz und Krenn. Ein Gelenkpunktat wurde als positiv gewertet bei Dokumentation eines erhöhten Anteils von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) (>70%) oder einer erhöhten Anzahl von Leukozyten >2000/ $\mu$ l. Die Histopathologie und der CRP zeigten eine höhere Sensitivität für die Infektionsdiagnostik (82% und 83%) als die Zellzahl und PMN im Punktat.

	<b>CRP (&gt;10mg/l)</b>	<b>Histopathologisch PM</b>	<b>Zellzahl* im Punktat (&gt;2000/<math>\mu</math>l)</b>	<b>PMN im Punktat* (&gt;70%)</b>
<b>positiv</b>	45 (83%)	32 (82%)	22(73%)	15 (79%)
<b>negativ</b>	9 (17%)	7 (18%)	8 (27%)	4 (21%)
<b>Keine Probe/Daten</b>	0	15	24	35
<b>Gesamt</b>	54 (100%)	39 (100%)	30(100%)	19 (100%)

\*nicht für jeden Patienten vorliegend.

### 3.6.2 Mikrobiologische Infektionsdiagnostik

Im Rahmen der mikrobiologischen Diagnostik lieferte die Sonikation in 46% der Fälle ein positives Ergebnis mit einer Erregerdichte von >50 KBE/ml. Wurden alle positiven Sonikationsbefunde betrachtet, lag die Sensitivität bei 77,8%. In allen der 54 Patientenfälle wurde neben der Sonikation standardgemäß eine Gewebekultivierung (mindestens 3 Proben) durchgeführt. Davon konnten in 38 Fällen (70,4%) in mindestens einer Probe ein Erregerwachstum nachgewiesen werden. Die Sensitivität der Sonikation ist in der reinen Fallbetrachtung 54 Revisionsfälle höher als die der Gewebekultur, jedoch nicht signifikant überlegen ( $p=0,380$ ).

Eine prä- oder intraoperative Gelenkpunktion konnte in 33 Fällen vorgenommen werden. Hier konnte in 13 Proben (39,4%) ein Erregernachweis erfolgen, 20 (60,6%) zeigten keinerlei Erregerwachstum. Des Weiteren wurden bei 15 Patienten Blutkulturen bei Verdacht einer Bakteriämie mikrobiologisch abgenommen und untersucht, dabei gelang in 3 Fällen (20%) ein Erregernachweis.

**Tabelle 3.7: Durchgeführte mikrobiologische Diagnostik der Patientenfälle (n=54) zur Identifikation einer PPI.** Es wurde die Anzahl und der Anteil, der durch die jeweilige Methode positiv diagnostizierten Patienten bestimmt. Hier galt jeder Patient mit min. einer positiven Probe als positiv. Der Erregernachweis im Punktat (intra-/präoperativ) erfolgte nicht bei allen Patienten. Teilweise war nicht ausreichend Material für die Analyse des Punktats vorhanden. Blutkulturen wurden nur bei Fällen mit Verdacht auf hämatogene Streuung durchgeführt. Die Sonikation konnte bei 42 Fällen eine Infektion durch Erregerwachstum nachweisen (77,8%) und war damit in ihrer Sensitivität den anderen Nachweisverfahren überlegen, wenn auch nicht signifikant ( $p=0,380$ ).

<b>Nachweisverfahren</b>	<b>Fallzahl (n=54)</b>	<b>Detektionsrate (%)</b>
<b>Sonikation &gt;50 KBE/ml</b>	25	46%
<b>Sonikation &lt;50 KBE/ml</b>	17	31,5%
<b>Sonikation positiv gesamt</b>	42	77,8%
<b>Gewebekultur positiv (%)</b>	38	70,4%
<b>Blutkultur</b>	3/15	20%
<b>Mikrobiologie intra- und präoperatives Punktat</b>	13/33 gesamt	39,4%

### **3.7 Sensitivität Sonikation vs. Gewebekultur - Auswertung der Einzelproben**

Von den 54 untersuchten Patientenfällen lagen insgesamt 104 einzelne Sonikationsproben vor, rund zwei Proben je Patienten (1,9). Von diesen waren 44,2 % signifikant positiv >50 KBE/ml. Bei Betrachtung aller positiven Sonikate, Nachweise mit <50KBE/ml eingeschlossen, lag der Anteil bei 74 %. Bei der Gewebekultur gab es von jedem Patienten mindestens 3 Gewebeproben, die maximale Anzahl lag bei 11 Proben. So errechnete sich eine Gesamtmenge von 272 Einzelproben. Davon lieferten 43% ein positives Ergebnis.

Bei der Auswertung der Einzelproben ist die Sensitivität mithilfe der Sonikation mit 74 % signifikant besser als die der Gewebekultur mit 43 % ( $p > 0,0001$ ). Verglichen mit der Untersuchung der Patientenfälle zeigt sich bei der Einzelauswertung der Proben für die Sonikation eine deutliche Überlegenheit. Die Ergebnisse sind nachfolgend in den jeweiligen Tabellen erfasst:

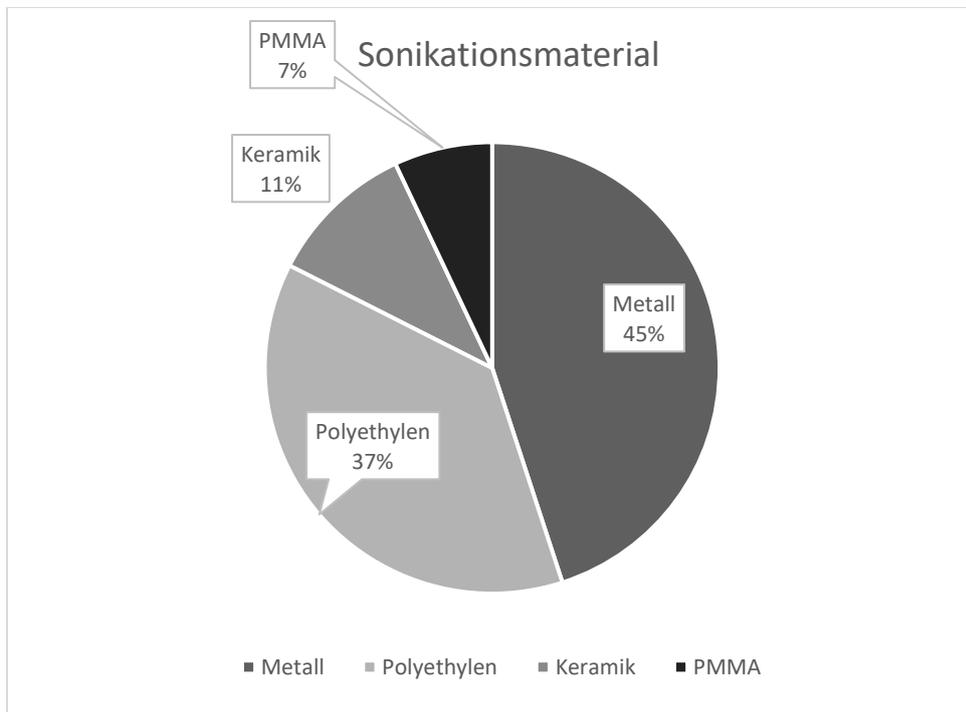
**Table 3.8: Erregernachweis auf den Einzelproben von Sonikation und Gewebekultur.** Die Auswertung der mikrobiologischen Proben umfasst jeweils alle Einzelproben pro Patient, die für die Gewebeuntersuchung und Sonikation analysiert wurden. Bei jedem Patienten lagen durchschnittlich 5 Gewebeproben (MW=5) und 2 Sonikationsproben vor (MW=1,9). In der Sonikation kam es signifikant häufiger zu einem Erregernachweis (74% vs. 43%;  $p=0,0001$ )

	<b>Anzahl (n=104)</b>	<b>Anteil in %</b>
<b>Sonikate &gt; 50 KBE/ml</b>	46	44,2%
<b>Sonikate positiv gesamt</b>	77	74%
<b>Sonikate steril</b>	27	26%

	<b>Anzahl (n=272)</b>	<b>Anteil in %</b>
<b>Gewebe-Kultur positiv</b>	117	43%
<b>Gewebe-Kultur steril</b>	155	57%

### 3.8 Analyse der Sonikationsproben

Insgesamt 104 Proben wurden mit der Sonikation analysiert. Fremdmaterial aus Metall war am häufigsten eingesandt worden mit 47 Proben. Es folgt Polyethylen mit 39 Proben, Keramik mit 11 Proben und PMMA kam in 7 Fällen vor. Metall war durch Metallköpfe, -Pfannen und Schaftkomponenten, sowie Schrauben, Nägel und Platten repräsentiert. Bei PE handelte es sich fast ausschließlich um PE-Inlays, in einigen Fällen gab es zusätzlich Hüftpfannen aus PE. Keramik war ausschließlich durch Hüftköpfe vertreten. Die prozentualen Häufigkeiten sind in der folgenden Abbildung 3.2 dargestellt.



**Abbildung 3.2:** Verteilung der analysierten Sonikationsproben (n=104) in ihre Materialqualitäten. Die Anteile (siehe Legende) in prozentualen Anteilen sind in einem Kreisdiagramm veranschaulicht. Metall ist als Fremdmaterial mit 45% am häufigsten vertreten durch das Vorkommen sowohl in diversen Prothesenkomponenten als auch bei Schrauben, Nägeln und Drahtmaterial.

### 3.9 Keimwachstum in allen Sonikationsproben

Die unterschiedlichen Fremdmaterialproben (n=104) wurden hinsichtlich ihres Wachstums unter Berücksichtigung der Erregerdichte (>50KBE/ml vs. <50KBE/ml) untersucht. Die Verteilung >50 KBE/ml vs. <50 KBE/ml wurde statistisch mit dem Chi-Quadrat-Test geprüft (Tabelle: p-Werte), um zu untersuchen, ob ein Material sich bei der Verteilung der Erregerlast signifikant von den übrigen Materialien abhob. PE zeigte hier fast zweimal so viele Proben mit hoher Erregerlast (>50KBE/ml) wie mit geringer Erregerlast (19 vs. 10 Proben). Auch bei Keramik lag ein ähnliches Verteilungsmuster vor (5 vs. 3 Proben). Metallproben waren dagegen zur Hälfte mit hoher Erregerdichte und die andere Hälfte mit geringer Erregerdichte besiedelt (18 vs. 18 Proben). Bei PMMA überwog die Anzahl der Proben mit weniger starker Besiedlung (<50KBE/ml) (1 vs. 3 Proben). Die detaillierten Verteilungen des Wachstums der vier Materialqualitäten finden sich in der folgenden Tabelle 3.9.

**Tabelle 3.9: Sonikationsergebnisse – Erregerwachstum und -dichte auf den unterschiedlichen Materialien.** Bei positivem Wachstum wurde zwischen signifikantem Wachstum mit >50MBE/ml und <50 KBE/ml differenziert. Das Verhältnis zwischen signifikantem und nicht-signifikantem Wachstum ließ sich zwischen den Materialien vergleichen (p-Werte). Proben aus Polyethylen und Keramik zeigten einen starken Trend zu einer hohen Erregerlast (>50KBE/ml) bei der Keimbesiedlung (PE: 19 vs. 10; Keramik 5 vs. 3). Grundsätzlich war

Untersuchtes Material	Wachstum >50KBE/ml	Wachstum < 50KBE/ml	P-Werte	Wachstum gesamt	Kein Wachstum	Gesamt
Polyethylen	19 (48,7%)	10 (25,6%)	0,37	29 (74,3%)	10 (25,6%)	39 (100%)
Metall	18 (38,3%)	18 (38,3%)	0,56	36 (76,6%)	11 (23,4%)	47 (100%)
Keramik	5 (45,5%)	3 (27,3%)	0,72	8 (72,7%)	3 (27,3%)	11 (100%)
Zement (PMMA)	1 (14,3%)	3 (42,8%)	0,22	4 (57,1%)	3 (42,9%)	7 (100%)
Erregerwachstum gesamt	43 (41,3%)	34 (32,7%)	-	77 (74%)	26 (25%)	104 (100%)

Zement am wenigsten von Erregern befallen (57,1%).

Insgesamt waren 74,3% der sonikierten PE-Proben positiv, mit einer Erregerdichte von >50 KBE im Sonikat waren es 48,7%. Bei Metall wurden in 76,6 % der Proben Erreger im Sonikat nachgewiesen, wobei ein positives Ergebnis mit einer Dichte von >50 KBE bei 38,3% vorlag. Quantitativ weniger stark vertreten wies Keramik dennoch eine ähnliche positive Wachstumshäufigkeit auf wie PE (72,7%), Erregernachweise mit >50KBE/ml lagen

in diesem Fall bei 45,5%. Das Wachstum bei Proben aus PMMA war prozentual deutlich geringer mit 57,1% Wachstum, davon 14,3% mit einer Wachstumsdichte von >50KBE/ml.

Hervorzuheben ist beim „Wachstum gesamt“, dass Zement seltener (57%) besiedelt ist als die anderen drei Materialien, die sich alle zwischen 73-77% bewegen. Daher wurde das „Wachstum gesamt“ von Zement hier statistisch gegen jedes der anderen Materialien im direkten Vergleich getestet. Der Unterschied ist in der Tabelle erkennbar, aber nicht signifikant. (Wachstum gesamt: PE vs. Zement:  $p=0,352$ ; Keramik vs. Zement:  $p=0,494$ ; Metall vs. Zement:  $p=0,273$ )

### **3.10 Erregerprofil der häufigsten nachgewiesenen Keime der Einzelproben - Sonikation vs. Gewebekultur**

In diesem Teil der Arbeit werden die Detektionshäufigkeiten je nach Keim von Sonikation und Gewebekultur anhand der Einzelproben miteinander verglichen. Weniger häufig vertretene Keime (u.a. Corynebakterien, Candida albicans) sind unter „andere“ zusammengefasst. Die jeweilige Gesamtzahl der nachgewiesenen Erreger im Sonikat (Sonikation=91, Gewebekultur=127) ist höher als die Summe der jeweils positiven Proben, da bei beiden Verfahren einige Fälle mit Mehrfachbesiedelungen vorlagen. Sowohl in der Gesamtanzahl der Sonikationsproben ( $n=104$ ) als auch der aller Gewebekulturen ( $n=272$ ) wurde die Mehrheit der infektionsverursachenden Keime durch KNS repräsentiert. Der am häufigsten nachgewiesenen Vertreter war *S. epidermidis* (Sonikation 28,9 %; Gewebekultur 12,1%). Während die Sonikation allgemein KNS in 38% nachweisen konnte, lag die Nachweisrate mittels Gewebekultur bei lediglich 17,6 %. Damit ist die Nachweisrate durch die Sonikation bei KNS signifikant größer ( $p<0,001$ ). Auch bei *S. epidermidis* als häufigster Vertreter der KNS sowie bei Propionibakterien erfolgte ein Erregernachweis in der Sonikation signifikant häufiger (*S. epidermidis*  $p<0,001$  ; Propionibakterien  $p=0,023$ ). Eine Überlegenheit in der Nachweiswahrscheinlichkeit ließ sich auch bei den anderen Erregern beobachten, jedoch ohne Signifikanz. Details sind in Tabelle 3.10 erfasst. Die einzige Ausnahme stellte sich bei der Detektion von *E. faecalis* dar. Es lag keine Signifikanz zugunsten der Sonikation vor ( $p=0,759$ ), beide Verfahren lieferten nahezu identische Nachweisraten des Erregers (Sonikation 6,7% vs. Gewebekultur 5,9%).

**Tabelle 3.10: Vergleich der Nachweisrate von Sonikation vs. Gewebekultur.** Es sind alle Erreger aufgelistet, die sich in mindestens  $\geq 5$  Proben durch die beiden Nachweisverfahren identifizieren ließen. Ein Cut-Off Wert von 5 wurde gewählt, um den Vergleich der Nachweisverfahren übersichtlich zu halten und dennoch alle relevanten Erreger einzeln zu berücksichtigen. Dabei sind die absoluten und relativen Häufigkeiten angegeben, sowohl auf die Gesamtmenge der Sonikate ( $n= 104$ ) als auch auf die Gesamtzahl der analysierten Gewebeproben ( $n= 272$ ) bezogen. Weniger häufig vertretene Keime (u.a. Corynebakterien, Candida albicans) sind unter „andere“ zusammengefasst. Die Nachweisrate der Sonikation ist bei KNS, deren wichtigster Vertreter S. epidermidis signifikant größer ( $p<0,0001$ ). Ebenfalls gelang der Nachweis von Propionibakterien signifikant öfter in Sonikationsproben ( $p=0,023$ ).

Erreger	Sonikat		Gewebekultur		P-Werte
KNS	39/104	38,5%	48/272	17,6%	< 0,0001
- S.epidermidis	28/104	28,8%	33/272	12,1%	<0,0001
S.aureus	12/104	11,5%	20/272	7,4%	0,193
Gram negative	11/104	10,6%	20/272	7,4%	0,309
E. faecalis	7/104	6,7%	16/272	5,9%	0,759
Propioni Bac	8/104	7,7%	7/272	2,6%	0,023
Streptokokken	8/104	7,7%	10/272	3,7%	0,103
andere	6/104	4,8 %	6/272	2,2%	0,181
steril	27/104	26%	155/272	57%	<0,001
gesamt	91/104	87,5 %	127/272	46,7%	<0,001

### **3.11 Materialabhängige Erregerverteilung aller Sonikationsproben (n=104)**

In diesem Teil der Arbeit wurde eine Zuordnung des zuvor in Kapitel 3.4 erfassten Keimspektrums in Abhängigkeit zu dem jeweiligen Fremdmaterial vorgenommen. Die detaillierten Häufigkeiten sind der folgenden Tabelle 3.11 zu entnehmen. Im Fall von KNS als häufigster Vertreter der nachgewiesenen Keime, wurde hier im Speziellen geprüft, ob sich die Häufigkeit bei einem Material zu den anderen signifikant abhebt. Bei PE lag dessen Besiedlungsanteil bei 61%, bei Metall bei 43,6%. Keramik und PMMA mit deutlich weniger Probenzahlen lagen bei 20% (Keramik) und 25% (PMMA). Das Wachstum von KNS auf PE

war im Vergleich mit Keramik signifikant erhöht ( $p=0,039$ ). Im direkten Vergleich mit den anderen Fremdmaterialien lag kein signifikanter Unterschied von PE vor (PE vgl. Metall  $p=0,83$ ; PE vgl. PMMA  $p=0,085$ ). *S. aureus* folgte bei PE als zweithäufigster Erreger (16,1%). Bei Keramik war er genauso häufig wie KNS vertreten (20%). Bei Metallproben waren die übrigen Erreger dagegen sehr gleichmäßig gehäuft, ebenso war dies bei den nachgewiesenen Keimen auf PMMA der Fall. Dies ist in Tabelle 3.11 dokumentiert.

**Tabelle 3.11: Materialabhängige Erregerverteilung auf den Fremdmaterialien.** Es wurden die am häufigsten detektierten Erreger der vier Materialequalitäten erfasst und in ihrer absoluten und relativen Häufigkeit dokumentiert. Auf PE nimmt KNS den größten Anteil an der Besiedlung der Proben ein (61,3%), so auch bei Metall (43,6%). Häufigster Vertreter von KNS ist dabei *S.epidermidis* (PE:38,7%, Metall:33,3%). Keramik und PMMA weisen keinen Erreger gehäuft auf.

	<u>Metall</u>	<u>Polyethylen (PE)</u>	<u>Keramik</u>	<u>PMMA</u>	<u>p-werte</u>
<b>KNS</b>	17 (43,6%)	19 (61%)	2 (20%)	1 (25%)	0,094
<b>davon S.epidermidis</b>	13 (33,3%)	12 (38,7%)	2 (20%)	1 (25%)	0,728
<b>S.aureus</b>	4 (10,3%)	5 (16,1%)	2 (20%)	1 (25%)	0,753
<b>Propioni bac.</b>	4 (10,3%)	1 (3,2%)	2 (20%)	1 (25%)	0,287
<b>E. faecalis</b>	4 (10,3%)	2 (6,5%)	0 (0%)	1 (25%)	0,564
<b>Streptokokken</b>	4 (10,3%)	2 (6,5%)	2 (20%)	0 (0%)	0,831
<b>Gram negative</b>	6 (15,4%)	3 (9,7 %)	2 (20%)	0 (0%)	0,404
<b>Erreger gesamt</b>	39 (100%)	32 (100%)	10 (100%)	4 (100%)	-

### **3.12 Keimnachweis in der Sonikation abhängig von der Symptombdauer und Zeitpunkt der Infekt-Symptomatik (akut vs. chronisch, Früh- vs. Verzögert- und Spätinfekt)**

Bei der materialabhängigen Untersuchung der Sonikate zwischen akuten und chronischen Infektionen zeigt sich ein häufigerer Keimnachweis bei chronischen Infektionen. Die Angaben zur Verteilung positiver Sonikationsproben sind in der nachfolgenden Tabelle 3.12 dargestellt. Vor allem beim Polyethylen war die Nachweisrate mittels der Sonikation bei chronischen Infektionen gegenüber akuten Infektionen tendenziell deutlicher größer ( $p=0,075$ ). Sowohl bei Metall als auch bei Keramik ist der Unterschied zwischen chronisch und akuten Infektionen weniger stark ausgeprägt (Metall  $p=0,658$ ; Keramik  $p=0,43$ ). PMMA war nur im Rahmen chronischer Infektionen vertreten, sodass keine statistische Testung möglich war. Hier konnte nur eine deskriptive Erfassung erfolgen. Die Nachweisrate lag bei PMMA bei 71,4%. Die einzelnen Ergebnisse sind nachfolgend dargestellt.

**Tabelle 3.12: Positiven Sonikationsproben in Abhängigkeit zur Symptombdauer (akut und chronische Infektion).** Als akut galten Symptome mit max. 3 Wochen Dauer, als chronisch von > 3 Wochen. Bei PE-Material lag die größte Diskrepanz zwischen positivem Keimnachweis chronischer vs. Akuter Infekt vor. Dort ließ sich im Rahmen chronischer Infektionen deutlich mehr Keimbesiedlung nachweisen. Der Unterschied zeigt einen Trend, ist jedoch nicht signifikant (p=0,075).

<b>Keimnachweis positiv (n=104)</b>	<b>Akut (absolut)</b>	<b>Akut (%)</b>	<b>Chronisch (absolut)</b>	<b>Chronisch (%)</b>	<b>p-Werte</b>
<b>Metall</b>	2/3	66,7	34/46	75,6	0,658
<b>PE</b>	6/11	54,6	23/28	82,1	0,075
<b>Keramik</b>	2/2	100	6/9	66,7	0,429
<b>PMMA</b>	0/0	0	4/7	57,1	- (*)
<b>Gesamt</b>	10/16	62,5	68/88	77,3	0,171

\* Keine statistische Berechnung möglich

Anschließend wurden die Infekte nach den bereits genannten Kriterien in Früh-, verzögert und Spätinfekt (Früh: < 3 Monate post OP; verzögert: 3-24 Monate Spät: >24 Monate post OP) unterteilt und die positiven Nachweise erfasst und entsprechend verglichen. In der Gesamtbetrachtung gab es bei verzögerten Infektionen signifikant mehr Erregernachweise (p=0,007) als bei Früh- und Spätinfekten. Unter Berücksichtigung des jeweiligen Prothesenmaterials ließ sich die signifikant erhöhte Nachweisrate bei verzögerten Infektionen gegenüber Früh- und Spätinfektionen nur bei Metall (p=0,019) herausarbeiten. Bei PE und Keramik dagegen lag in keinem der Infektionstypen eine signifikante Häufung positiver Nachweisraten vor (PE p= 0,109; Keramik p= 0,780). PE-Komponenten zeigten, wenn auch nicht signifikant, den gleichen Trend wie Metallteile. PMMA kam in dieser Studie nur bei verzögerten und Spätinfekten vor und nur bei verzögerten Infekten gab es einen positiven Erregernachweis. Die einzige Probe bei einem Spätinfekt war negativ. Somit lässt sich PMMA bei dieser Fragestellung nicht vergleichend beurteilen.

In der nachfolgenden Tabelle 3.13 ist die Verteilung der positiven Keimnachweise in absoluten und prozentualen Häufigkeiten dargestellt.

**Tabelle 3.13: Zuordnung der positiven Sonikationsproben in Abhängigkeit zum Infektionstyp (Frühverzögert, Spätinfekt).** Die Unterteilung erfolgt in Frühinfekt (<3 Monate nach OP), verzögerter Infekt (3-24 Monate nach OP) und Spätinfekt (>24 Monate) [15]. Auffällig war ein signifikanter Unterschied beim Keimnachweis verzögerter Infekte gegenüber Früh- und Spätinfekte, sowohl „Gesamt“ (alle Materialien) (p=0,007) und spezifisch bei Proben aus Metall (p=0,019).

<b>Keimnachweis positiv</b>	<b>Frühinfekt</b>	<b>%</b>	<b>Verzögerter Infekt</b>	<b>%</b>	<b>Spätinfekt</b>	<b>%</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Metall</b>	2/4	50	30/35	85,7	4/9	44,4	<b>0,019</b>
<b>PE</b>	4/8	50	19/22	86,4	6/9	66,7	0,109
<b>Keramik</b>	3/4	75	4/6	66,7	1/1	100	0,780
<b>PMMA</b>	0/0	0	4/6	66,7	0/1	0	--- (*)
<b>Gesamt</b>	9/16	56,3	57/68	83,8	11/20	55	<b>0,007</b>

\* Keine statistische Berechnung möglich

### **3.13 Unterschiede zwischen Sonikation und Gewebekultur – Einzelfalldarstellung**

In insgesamt 8 Fällen gab es Abweichungen zwischen dem Erregernachweis im Sonikationsbefund und den Ergebnissen der Gewebeproben desselben Patientenfalls. Die betroffenen Fälle wurden in Tabelle 3.14 aufgelistet. Bei den abweichenden Erregern lagen in allen Fällen, bei den Gewebekulturen nur geringe Mengen (1 KBE/ml oder „geringes“ bzw. „vereinzelt“ Wachstum) vor. Zudem lieferten jeweils nur maximal zwei Gewebeproben überhaupt einen Nachweis, während die restlichen Gewebeproben jeweils steril waren. Aufgrund der geringen Anzahl der hier betroffenen Fälle und der materialspezifischen Heterogenität lässt sich kein klarer Zusammenhang zwischen Materialien und den unterschiedlichen Keimnachweisen herstellen.

**Tabelle 3.14: Patientenfälle mit unterschiedlichen Erregern in Sonikation und Gewebekultur (n=8).**  
Erfassung aller Fälle, die bei der Sonikation eine andere Erregerbesiedlung aufwiesen als in den Gewebeproben. Sowohl das jeweilige Fremdmaterial, die sich unterscheidenden Erreger einschließlich ihrer Nachweismenge sowie der Infektionstyp wurden dokumentiert. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse lässt sich hier kein klarer Zusammenhang zwischen Materialien und differierenden Keimnachweisen herstellen.

Fall	Material Sonikation	Erreger Sonikation	Menge Sonikation	Erreger Gewebekultur	Menge Gewebe	Infektions- charakter
1	Metall-Pfanne/ PE-Inlay	Staph. hominis Corynebacterium	n.Anreicherung	S.epidermidis (2/11)  P. acnes (1/11)	1 KBE/ml  Gering	Spätinfektion chronisch
2	Metall- Platte	E. faecalis	< 50 KBE	S.epidermidis (2/5)	gering/ mäßig	Verzögerter Infekt Chronisch
3	Femur/Tibia- Metall- komponente	S.aureus, S. epidermidis, C. accolens,	alle >15 KBE/ml	S.capitis (1/5)	1 KBE/ml	Verzögerter Infekt Chronisch
4	PE-Pfanne	S. epidermidis, Staph auricularis, Staph capitis,	alle > 50 KBE/ml	S.capitis (1/5)	1 KBE/ml	Verzögerter Infekt Chronisch
5	Keramik-Kopf Metall- Pfanne	E.coli	Keramik >50KBE Metall Pfanne <50 KBE	S.epidermidis, S.hominis (1/6)	Gering	Frühinfekt Chronisch
6	Metall-Schaft	P. acnes	>50KBE	P. acnes 2/5, S. epidermidis 1/5, S. warneri 1/5,	vereinzelt	Verzögerter Infekt Chronisch
7	Metall-Kopf	P. avidum	>50 KBE/ml	S.epidermidis 1/5	gering	Verzögert chronisch
8	Metall-Platte	S.epidermidis	<50KBE/ml	S.epidermidis 2/6 S. warneri 1/6	gering	Verzögert chronisch

### **3.14 Negatives Sonikationsergebnis - positive Gewebekultur – Einzelfalldarstellung**

Im Rahmen der vergleichenden Untersuchung von Sonikations- und Gewebekulturergebnissen, traten drei Patientenfälle auf, bei denen die Sonikation trotz positiver Gewebeprobe ein negatives Ergebnis lieferte. Eine Kontamination der Gewebeproben kann nicht ausgeschlossen werden. Bei allen drei Fällen handelt es sich um PE-Material und eine akute Infektsymptomatik. Die in der Gewebekultur detektierten Erreger gehörten in zwei der drei Fälle zu Vertretern der KNS (*S. lugdunensis* und MSSE) und im dritten Fall stellte sich ein polymikrobieller Befund mit Streptokokken und Enterokokken dar (*S. mitis*, *S. oralis*, *S. angiosus*, *E. faecalis*).

**Tabelle 3.15: Einzelfalldarstellung der Patienten Sonikation: steril - Gewebekultur: Keimnachweis:** alle Patienten, bei denen die Sonikation einen negativen Befund lieferte (alles akute Infektionen), die Gewebekultur jedoch ein Keimnachweis zeigte. Es wurden die jeweiligen Erreger aus der Gewebekultur dargestellt mit der Anzahl der positiven Proben und der darin gefundenen Erregermenge. Ebenso wurde auch hier die Infektionsart dokumentiert, um eine mögliche Abhängigkeit zwischen Infektionsdauer und ausbleibendem Sonikationserfolg darstellen zu können

<b><u>Fall</u></b>	<b><u>Material Sonikation</u></b>	<b><u>Erreger Sonikation</u></b>	<b><u>Erreger Gewebekultur</u></b>	<b><u>Menge Gewebe</u></b>	<b><u>Infektionscharakter</u></b>
1	PE-Inlay	steril	<i>E. faecalis</i> , <i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i> , <i>S. angiosus</i> (alle: 2/5)	mäßig	Frühinfekt akut
2	PE-Inlay	Steril	<i>S. lugdunensis</i> (3/3)	vereinzelt	Verzögerter Infekt akut
3	PE-Inlay	steril	MSSE 1/3	gering	Spätinfekt akut

### **3.15 Sonikationserfolg bei Frühinfektionen- Einzelfalldarstellung**

Die Ausbildung eines Biofilms ist für den erfolgreichen Einsatz der Sonikation essentiell. Dieser Prozess benötigt bei Frühinfekten einen zeitlichen Rahmen, in dem die Sonikation keine positiven Ergebnisse liefern kann. In dieser Arbeit wurde untersucht, ob sich ein möglicher Zeitrahmen herausarbeiten lässt, in dem die Biofilmbildung des Materials noch

unzureichend ist. Die Einzelfälle stellten sich als sehr heterogen dar. Grundsätzlich lässt sich zeigen, dass mit Ausnahme eines Inlays, alle Prothesenteile nach einem Monat fest besiedelt waren und damit ein Biofilm vorhanden. Indirekt kann damit die Ausbildung eines Biofilms nach spätestens einem Monat bestätigt werden. PMMA stellt einen Sonderfall dar und wird in diese Aussage nicht mit einbezogen, da es sich nicht direkt um eine Prothesenkomponente handelt. Bereits zuvor zeigte PMMA weniger Affinität gegenüber Erregerbesiedlung (Tabelle 3.9) Die untersuchten Fälle folgen in Tabelle 3.16.

**Tabelle 3.16: Auflistung aller Frühinfekte (n=8 (15%)).** Dabei wurde das jeweils sonikierte Fremdmaterial, der mikrobiologische Sonikationsbefund inkl. Erregermenge, sowie die Dauer, die das Fremdmaterial implantiert war vor der Explantation (Standzeit) dargestellt.

Pat. Nr	Untersuchtes Material	Sonikations- befund	Standzeit des Fremdmaterials
1	PE-Inlay	steril	1 Monat
2	PE-Inlay Keramik Kopf	MSSA >50 KBE/ml	2 Monate
3	PMMA	steril	1 Monat
4	Metall-Pfanne Keramik-Kopf	Metall: E.coli <50KBE Keramik: E.coli >50KBE	1 Monat
5	PE-Inlay	K. pneumoniae n. Anreicherung	1 Monat
6	PE-Inlay	S. epidermidis >50KBE/ml	1 Monat
7	PE-Inlay	S.epidermidis n. Anreicherung	1 Monat
8	PE Inlay, Keramikkopf, Metallschaft	S.epi >50 KBE/ml (PE: steril)	8 Monate

### 3.16 Mehrfachbesiedlung

Sowohl bei den Knie- als auch Hüft-TEPs lagen Fälle mit Mehrfachbesiedlungen vor. Als polymikrobielle Besiedlung wurden alle Fälle angesehen, die unter Berücksichtigung von Sonikation, Gelenkpunktat und Gewebekultur mindestens das Wachstum zwei unterschiedlicher Erreger aufwiesen. Insgesamt wurden acht Fälle mit Mehrfachbesiedlung dokumentiert. Diese sind in ihren Einzelheiten im nachfolgender Tabelle 3.17 erfasst. In drei von acht Fällen deckte sich das Erregerspektrum der Gewebekultur vollständig mit dem

Ergebnis der Sonikation. In weiteren drei Fällen wurde durch die Gewebekultur nur einer der beteiligten Erreger nachgewiesen. Ein Fall war in der Gewebekultur vollständig ohne Erregernachweis und bei einem Fall unterschieden sich die Erreger von Sonikation und anderen Nachweisverfahren. Die drei Fälle mit vollständiger Übereinstimmung der Mehrfachbesiedlung lassen sich als erfolgreicher Erregernachweis für die Gewebekultur bewerten. In den fünf weiteren Fällen versagte die Gewebekultur mindestens bei einem Erreger, in einem Fall bei allen Erregern. Geht man davon aus, dass in der Sonikation alle Mehrfachbesiedlungen der Studienkohorte gefunden wurden, liefert die Gewebekultur nur in 37,5% einen gleichwertigen Nachweiserfolg. Die Sonikation zeigt somit insgesamt eine signifikante Überlegenheit bei der Detektion polymikrobieller Infektion (100% Nachweis Sonikation vs. 37,5% Nachweis Gewebekultur:  $p=0,007$ ).

**Tabelle 3.17: Auflistung aller Patienten mit Mehrfachbesiedlungen (n=8 (15%)).** Untersucht wurde im Hinblick auf die beteiligten Erreger, das betroffene Fremdmaterial inkl. Erregermenge und der eingesetzten Nachweisverfahren (Sonikation, Gewebekultur, Gelenkpunktat).

Fall	Erreger	Material	Sonikation	Andere Nachweisverfahren
1	S.aureus, S.epidermidis, C.accolens,	Metall	Alle Keime >15KBE/ml	Gewebekultur: S. capitis: 1 KBE/ml
2	S. hominis, Coryneb. spp	Metall PE	Beide Keime nach Anreicherung	Gewebekultur: Beide Keime $\leq 1$ KBE/ml bzw n. Anreicherung
3	P.avidum, MSSE	Metall PE	Beide Keime >50 KBE/ml	Gewebekultur: beide Keime 1 KBE/ml
4	MRSE, C.albicans,	PE	Beide Keime nach Anreicherung	Gewebekultur, BK + Punktat: C. albicans: gering
5	S.epidermidis, S.auricularis, S.capitis	PE	Alle Keime > 50 KBE/ml	Gewebekultur: S.capitis 1KBE/ml
6	P.acnes S.hominis S.epidermidis	Metall	P.acnes: 1 KBE/ml S.hominis <50KBE/ml S.epidermidis <50KBE/ml	Gewebekultur: steril
7	S. epidermidis S. warneri E.cloacae	PE	S.epidermidis:<50 KBE/ml S.warneri: <50 KBE/ml	Gewebekultur E.cloacae 4/4 geringes W. Punktat: E.cloacae
8	E. cloacae Acinetobacter baumannii- complex	Metall	Ebacter cloacae >50KBE/ml Acinetobacter baumannii-complex <50KBE/ml	Gewebekultur: E.cloacae 6/6 reichliches W. Acinetobacter baumannii- complex 1/6 vereinzelt

### **3.17 Nachweis von DTT-Keimen und multiresistenten Keimen**

Ein weiterer Aspekt war die Erfassung aller Patienten, bei denen eine Infektion mit einem *DTT*-Keim vorlag. Insgesamt war dies bei zwei Patienten der Fall. Dabei handelte es sich zum einen um einen Rifampicin-resistenten *S. lugdunensis* bei einer akuten hämatogenen Infektion einer Hüft-TEP mit Komplikationen durch einen kardialen Bypass. In der Sonikation wurde hier das PE-Inlay (Standzeit 33 Monate) untersucht, welches steril war. Das intraoperative Punktat war ebenfalls steril. Einzig durch die Gewebekultur kam es zum Nachweis des *DTT*-Keims mit geringem Wachstum in drei von drei Proben. Im anderen Fall wurde der Pilz *C. albicans* im Rahmen einer perioperativen verzögerten Infektion bei einer Hüft-TEP nachgewiesen. Es wurden Metallkopf und eine Hüftpfanne aus PE sonikiert. Das Metall war ohne Erregernachweis. Das PE wies sowohl einen MRSE-Keim als auch *C. albicans* auf. Beide Keime konnten quantitativ „nach Anreicherung“ nachgewiesen werden. Dieser Befund wurde durch einen positiven Nachweis von *C. albicans* sowohl im Punktat als auch durch die Gewebekultur in 5/5 Proben mit „geringem Wachstum“ bzw. „nach Anreicherung“ bestätigt. Der MRSE-Keim dagegen wurde hier ausschließlich im Sonikat gefunden.

## **4 Diskussion**

### **4.1 Zusammenfassung der Ergebnisse**

Primäres Ziel dieser klinischen Beobachtungsstudie war mithilfe der Sonikation das erregerspezifische Wachstum unterschiedlicher Fremdmaterialien bei Patienten mit einer PPI zu analysieren. Alle Patienten wurden mittels ein- oder zweizeitigen Verfahrens im Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie einer Revisionsoperation unterzogen. Es wurden 34 Patientenfälle mit einer infizierten Hüft- und 20 Fälle mit einer Knie-TEP eingeschlossen.

Von diesen 54 Patienten konnte bei 104 untersuchten Sonikationsproben in 77 Fällen (74%) ein Erregerwachstum nachgewiesen werden. Demgegenüber gelang in der Gewebekultur signifikant seltener ein Erregernachweis (43%). Insgesamt wurden durch die Sonikation 91 Erreger isoliert, dabei 43 davon mit hoher Keimdichte  $>50\text{KBE/ml}$ . Häufigster Erreger war der *S. epidermidis* (33%) als wichtigster Vertreter der Koagulase negativen Staphylokokken (KNS), deren Gesamtanteil wiederum bei 44% lag. Dabei waren Komponenten aus Polyethylen von KNS am häufigsten besiedelt (61%). Auf Metalloberflächen war ein Keimnachweis bei 44% der Proben möglich. Demgegenüber waren es bei Keramik und PMMA nur rund 20%.

Im direkten Vergleich von Sonikation und Gewebekultur lieferte die Sonikation bei allen Erregerarten eine höhere Nachweisrate. Bei KNS und Propionibakterien war die Überlegenheit des Keimnachweises mittels Sonikation signifikant besser (KNS  $p<0,001$ , Propionibakterien  $p=0,023$ ).

Grundsätzlich konnte auf allen Materialqualitäten Erregerwachstum nachgewiesen werden (PE 74,3%, Metall 76,6%, Keramik 72,7%, PMMA 57,1%). Fremdmaterial aus Polyethylen und Keramik hatte einen klaren Trend zur Besiedlung mit hoher Erregerlast ( $>50\text{ KBE/ml}$ ). Auf Metallkomponenten sowie PMMA lag die durchschnittliche Keimdichte bei  $<50\text{ KBE/ml}$  bei erfüllten Kriterien einer PPI. Ein Aspekt, der bei der Entscheidung zwischen Kontamination und Infektion zu berücksichtigen ist.

## 4.2 Patientencharakteristika

Die Studienkohorte ist in den untersuchten Charakteristika zum größten Teil vergleichbar mit anderen Studienkohorten, die in der Literatur im Zusammenhang mit einer PPI beschrieben werden. Das Patientenalter lag in dieser Arbeit bei 70 Jahren (Spannweite: 39 - 87 Jahren). Grundsätzlich begründet sich das hohe Durchschnittsalter auf dem chronischen altersbedingten Verschleiß des natürlichen Gelenks und der daraus resultierenden Notwendigkeit eines künstlichen Gelenkersatzes. Dieser erfolgt in der Regel entsprechend der Literatur im Mittel zwischen 60 Jahren [70] und 65 Jahren [71]. Der Protheseneinbau bei den jüngeren Patienten erfolgte häufig aufgrund von Unfällen oder angeborenen Fehlstellungen mit Funktionsverlusten des Gelenks, die zu frühzeitiger Osteoarthritis führen [72- 74]. In der Literatur finden sich vergleichbare Ergebnisse zu den in dieser Arbeit erfassten Zahlen. Lass et al. dokumentierte ein durchschnittliches Patientenalter von 65,2 Jahren (Spannweite: 39 -90 Jahren) [51]. Auch bei einer aktuellen Arbeit von Zhang et al. lag das Durchschnittsalter bei 65 Jahren (Spannweite 30–90 Jahre) [75].

Hinsichtlich der Geschlechterverteilung stellten in unserer Studie weibliche Patientenfälle mit 56% eine leichte Mehrheit innerhalb der Kohorte dar (m: 24 (45%); w: 30 (55%)). Diese Verteilung unterscheidet sich zu Angaben in der Literatur. Die Studie von Peel et al. zeigt eine ähnliche Geschlechterverteilung mit 59% Frauen und 41% Männern bei einer Kohortengröße von n=163 [76]. Im Gegensatz dazu beschreibt eine Studie von Lass et al. eine deutliche Mehrheit auf Seiten der weiblichen Patienten mit 71% vs. 29% männlichen Patienten [51]. Dem Ganzen widerspricht die Aussage von Kurtz et al., der in seiner Studie weiblichen Patienten ein deutlich geringeres Infektionsrisiko einräumt, zumindest im Rahmen einer Knie TEP-Operation [74]. Sowohl bei Lass et al. als auch bei der hier vorliegenden Arbeit ist zu beachten, dass ein anderer Untersuchungsfokus sowie ein kürzerer Erfassungszeitraum bestand und demografische Faktoren nicht zentraler Aspekt der Studien war. In der Arbeit von Kurtz et al. (n=1400) dagegen, stand dieser Untersuchungsaspekt im Fokus.

Die Untersuchung von Komorbiditäten stellte in dieser Studie nur ein untergeordnetes Ziel dar. Es dominierten hier kardiovaskuläre Vorerkrankungen (koronare Herzkrankheit (KHK), Hypertonie, periphere Verschlusskrankheit (pAVK) sowie Diabetes Mellitus mit einer Prävalenz von 76% und 26%. Bei Diabetes mellitus wird bspw. das gesteigerte Risiko durch einen erhöhten Serumglucose-Spiegel erklärt, der sowohl eine schlechtere Wundheilung als

auch Veränderungen der mikrovaskulären Versorgungsstrukturen mit sich bringen kann [14, 77]. Jansen et al. beschreiben ein verdoppeltes Infektionsrisiko verglichen mit gesunden Patienten [78]. Bei kardiovaskulären Komorbiditäten wird das Risiko einer PPI durch die blutverdünnenden Medikamente beeinflusst, die für eine verzögerte Wundheilung sorgen können [12].

### **4.3 Ergebnisse der Prothesencharakteristika**

In der vorliegenden Arbeit wurden innerhalb des Studienzeitraums mehr Hüft- als Knierevisionen durchgeführt. Das Verhältnis lag bei 63% Hüft-TEP vs. 37% Knie-TEP. Ursache für die Mehrzahl von infizierten Hüft-TEPs in unserer Studie ist möglicherweise eine größere absolute Zahl von jährlich durchgeführten H-TEP Operationen in Deutschland (230.000 Hüftgelenke und 186.000 Kniegelenke- stat. Bundesamt, (Destatis 2016)). Auch eine Studie von Peel et al. lieferte bei der prozentualen Verteilung von eingeschlossenen Hüft- und Knieinfektionen eine starke Mehrheit von Hüft- TEP Patienten. Es wurde dort eine Verteilung von 77% Hüft-TEP vs. 23% Knie-TEP-Patienten beschrieben [76]. Tande et al. liefern in ihrer Studie im Gegensatz dazu fast doppelt so viele Knie-TEP Patienten wie Hüft-TEP (23 vs. 13) [14]. Eine Übersichtsstudie (n=9245) von Achermann et al. dokumentiert bei Knie-TEPs eine Inzidenz von 1,1%, bei Hüft-TEPs von 0,3% [79]. Diskutiert werden hier als mögliche Ursache das weniger vorhandene schützende Gewebe des Kniegelenks und die höhere Mobilität [80, 81]. Diese Folgerung hat entsprechend Konsequenzen für die Standzeiten der Prothesen. Bei einem höheren Infektionsrisiko bei Knie-TEPs steigt die Wahrscheinlichkeit der frühzeitigen Explantation. Dementsprechend fallen auch in der hier vorliegenden Arbeit die durchschnittlichen infektionsbedingten Standzeiten von Knie-TEPs geringer aus als bei Hüft-TEPs (24 vs. 46 Monate).

### **4.4 Infektionscharakteristika**

Die Verteilung der Infektionen in Früh-, Spät- und verzögerte Infektion in der vorliegenden Arbeit konzentriert sich auf die verzögerten Infekte (Frühinfekt:15%; verzögert: 67%; Spätinfekt: 18%). Der hohe Anteil zeigt erneut die Bedeutung der Infektionen mit *low-grade* Erregern und deren Identifikation, die bei diesen Erregern meist schwieriger ist. Die Zahlen decken sich mit den Angaben aus einer großen Studie von Achermann et al. (n=9245). Auch

dort dominieren verzögerte Infektionen mit anteilig 68% (die vorliegende Studie: 67%), während Früh- und Spätinfekte jeweils mit 16% (diese Arbeit: Frühinfekt:15%; Spätinfekt: 18%) vertreten sind [79]. Eine weitere Studie von Huotari et al. bestätigt ebenfalls eine geringere Inzidenz von Spätinfektionen mit 23% [82]. Fernández-Sampedro et al. liefern in ihrer Arbeit (n=130) bei Frühinfektionen ähnliche Werte (13,8%) [83]. Die Verteilung von verzögerten (27%) und Spät-Infekten (59,2%) dagegen unterscheidet sich von den hier vorliegenden Daten. Grund dafür ist die andere zeitliche Einteilung von verzögerten und späten Infekten. Der Autor definiert Infekte entgegen der MISIS-Kriterien bereits 12 Monate postoperativ als Spätinfektion statt nach 24 Monaten [83]. Folglich steigt der Anteil der Spätinfektion deutlich über den der verzögerten Infektionen.

Bezüglich der Häufigkeit von akuten und chronischen Infektionen lag die Verteilung in der vorliegenden bei 24% (akut) vs. 76% (chronisch). Erklärt werden kann dies durch mehrere Aspekte. Durch verbesserte Diagnostik werden mehr Revisionsfälle im Rahmen aseptischer Lockerungen als low-grade Infektionen identifiziert. Ältere Studien verzeichneten einen deutlich kleineren Anteil an chronischen Infektionen mit bspw. 55% [84] sowie 55,6 % [79]. Aktuelle Studien dagegen lieferten höhere Werte. Eine Arbeit von Zhang et al. verwies auf rund 65% chronische Infektionen (n=37) [75]. Ein weiterer Aspekt stellt sich dadurch dar, dass viele Patienten sich erst nach oftmals mehrfach frustrierten Revisionen im Centrum für muskuloskeletale Chirurgie der Charité vorstellten. Demnach war die Symptomatik nach den zuvor erwähnten zeitlichen Kriterien bei Einschluss in die hier vorliegende Studie bereits als chronisch zu werten.

#### **4.5 Keimspektrum**

Das Keimspektrum dieser Studienkohorte (n=54) war durch eine eindeutige Mehrheit von KNS mit anteilig 44% repräsentiert. Innerhalb dieser KNS-Gruppe konnte *S. epidermidis* mit 33% am häufigsten isoliert werden.

Die gehäufte Beteiligung von KNS an periprothetischen Infektionen erklärt sich vor allem durch ihre Eigenschaft als Bestandteil der physiologischen Hautflora, am stärksten vertreten durch *S. epidermidis*. Das Infektionsrisiko mit diesen hautassoziierten Erregern ist im Rahmen einer Fremdmaterialimplantation daher deutlich höher als das Infektionsrisiko mit hochvirulenten Erregerarten. Gerade bei Patienten, die aufgrund bestehender Komorbiditäten eine verschlechterte Wundheilung aufweisen (u.a. Diabetes mellitus, unter Therapie mit

Gerinnungshemmern o.ä.) oder durch Immunsuppression ein erhöhtes Infektrisiko besitzen, ist dies zu berücksichtigen. Der Anteil dieser niedrigvirulenten Erreger spiegelt sich in der Literatur mit ähnlicher Häufigkeit wider. Auch Corvec et al. gaben eine Häufung von 30-43% KNS in ihrer Übersichtsarbeit an [27] sowie Bellova et al. anteilig in einer aktuellen Studie 38% KNS nachwies [85]. Die Arbeiten von Rothenberg et al. mit 26% und Portillo et al. mit 28% lagen mit ihren Anteilen darunter [86, 87]. Den spezifischen Anteil von *S. epidermidis* an den KNS erwähnte Pulido et al. in ihrer Studie mit 19% [84]. Der Werte unterschied sich deutlich von dem hier beschriebenen Anteil von 33% von *S. epidermidis*. In der Studie von Pulido et al. wurde jedoch nicht die Sonikation, sondern Punktat und Gewebeprobe zum Erregernachweis genutzt. Nun ist *S. epidermidis* stark biofilm-assoziiert. Beide Verfahren sind der Sonikation als Methode der Wahl bei der Detektion biofilmassoziiertes Keime unterlegen, sodass eine höhere falsch-negative Detektionsrate von *S. epidermidis* bedacht werden sollte.

Zweithäufigster Erreger war in der hier vorliegenden Arbeit *S. aureus* mit 13%. Das deckt sich mit den Ergebnissen der Übersichtsarbeit von Corvec et al. und der Studie von Portillo et al., die sich in einem Bereich von 12-23% [27, 88] und 10% [89] bewegen. Pulido et al. und Rothenberg et al. weisen mit 38% [84] bzw 31% [86] höhere Werte auf. Grund dafür sind höhere Anteile von Frühinfektionen beider Studien, die mit hoch virulenten Erregern wie *S. aureus* assoziiert sind. Streptokokken zeigen in dieser Arbeit anteilig 9% vs. Literatur 9-13%, Enterokokken anteilig mit 8 % vs. Literatur 3-7% und gram negative anteilig mit 12 % vs. Literatur 3-17% ebenfalls weitgehend Übereinstimmungen in ihrer Häufung.

Bei Abweichungen in der Keimbesiedlung unter den Studien müssen generell folgende Aspekte berücksichtigt werden. Sofern die Erreger von Sonikationsmaterial gewonnen wurden, muss eine Abhängigkeit zum Prothesenmaterial beachtet werden. Die Anteile von PE, Metall und Keramik unterschieden sich zwischen den Studien oder wurden nicht separat untersucht. Eine Affinität einzelner Erregerspezies zu unterschiedlichen Materialien wurde bereits von einigen Autoren diskutiert [90] [47]. Somit ist ein Einfluss des untersuchten Materials auf das Erregerspektrum der jeweiligen Studie zu berücksichtigen. Eine unterschiedliche Zusammensetzung der Materialkomponenten einer Studie könnte demnach auch eine unterschiedliche Zusammensetzung bzw. Häufung bestimmter Erreger abhängig ihrer spezifischen Materialaffinität bedeuten.

Eine weitere Variable, die Auswirkung auf das Erregerspektrum hat, ist die Verteilung von Früh-, verzögerten und Spätinfektionen, die bekanntermaßen unterschiedliche Erreger als Ursache haben. Weist eine Studienkohorte z.B. vermehrt akute Frühinfekte auf, so lässt sich eine Häufung von hoch-virulenten Erregern (u.a. *S. aureus*) erwarten [15, 16]. Im Rahmen dieser Arbeit ist die Häufung von low-grade Infekten mit dem hohen Anteil von KNS assoziiert. Die vorliegenden Ergebnisse und Vergleichswerte aus der Literatur sind in Tabelle 4.1 gegenübergestellt. Auf die Fälle mit polymikrobiellen Infektionen wird im weiteren Verlauf der Diskussion separat eingegangen.

**Tabelle 4.1:** Vergleich der Erregerspektren anderer Patientenkohorten mit erfüllten PPI-Kriterien in der Literatur mit unseren Ergebnissen. Es handelt sich vorallem um HTEP- und KTEP-Fälle, bei Bellova et al. wurden Schultergelenke mit einbezogen. Der Erregernachweis erfolgte durch Sonikation, Punktat oder Gewebeprobe. In der mittleren Spalte ist eine Übersichtsarbeit angegeben, was die Spannweite der prozentualen Werte erklärt.

Studie Isolierter Erreger	Vorliegende Arbeit (n= 54) Häufigkeit in (%)	Pulido et al. [84] (n=63)	Corvec et al. [27] (Übersichtsarbeit)	Portillo et al. [91] (n=39)	Bellova et al. [85]
<b>S. aureus</b>	13%	38%	12-23%	10%	19%
<b>KNS</b>	44%	21%	30-43%	28%	38%
<b>-S. epidermidis</b>	33%	19%	-	-	-
<b>Streptokokken</b>	9%	13%	9-10%	7%	1%
<b>Enterokokken</b>	8%	-	3-7%	7%	5%
<b>Cutibakterien</b>	9%	-	-	10%	-
<b>Gram negativ</b>	12%	11%	10-17%	24%	13%
<b>Candida albicans</b>	1%	-	1-3%	1%	-
<b>andere</b>	-	-	-	13%	24%

#### **4.6 Erregernachweis der Einzelproben: Sonikation und Gewebekultur im Vergleich**

In diesem Teil der Diskussion soll auf die signifikanten Unterschiede zwischen dem Erregerprofil aus der Sonikation und dem der Gewebekultur eingegangen werden. Große Differenzen zwischen den beiden Verfahren zeigten sich vor allem bei KNS und Cutibakterien. Hier war der Erregernachweis signifikant häufiger durch die Sonikation

möglich als durch die Gewebekultur (KNS: 38% vs. 17,6%;  $p < 0,001$ ; Propionibakterien: 7,7% vs. 2,6%  $p = 0,023$ ).

Ein zentraler Aspekt ist hierbei, dass es sich bei *S. epidermidis* um einen stark biofilmassoziierten Erreger handelt [92][93]. Auch Propionibakterien werden, abhängig ihrer genetischen Herkunft, als stark biofilmbildend beschrieben. Untersuchungen hierzu lagen im speziellen für *P. acnes* vor [94]. Von den Autoren wurde diskutiert, dass die Biofilmformation bei Cutibakterien besonders in einer plasmaarmen Umgebung möglich ist [94]. Diese Voraussetzung ist bei Gelenk-Prothesen gegeben. Beide genannten Spezies sind den niedrigvirulenten Erregern zu zuordnen [10] und scheinen nicht so stark im Gewebe vertreten zu sein als vielmehr implantatassoziiert. In der Mehrheit sind sie verantwortlich für die bereits beschriebenen „*low-grade*“-Infektionen. Die Wahrscheinlichkeit des Erregernachweis auf Prothesenmaterial gegenüber dem Nachweis in Gewebe scheint daher entsprechend größer. Damit der verantwortliche Erreger auch im Gewebe nachweisbar ist und die Gewebekultur ein positives Ergebnis liefert, müsste wahrscheinlich eine deutlich höhere Erregerlast notwendig sein.

Auch bei den anderen in Tab. 3.2 (aus Ergebnisteil) aufgeführten Erregern zeigt sich die Sonikation bei der Nachweishäufigkeit überlegen, wenn auch nicht signifikant. Die einzige Ausnahme bildete *E. faecalis* als sogenannter „*high-grade*“ Erreger. Hier liefern beide Nachweisverfahren ein sehr ähnliches Ergebnis. Die Sonikation hob sich mit einem Nachweis von 6,7% nur wenig von der Gewebekultur ab mit 5,9%. Ein Grund ist eine hohe Gewebeaffinität der *high-grade* Erreger, wodurch auch mittels der Gewebekultur ähnliche Nachweissraten, wie mit der Sonikation erzielt werden können. Unabhängig seiner Erregerdichte im Gewebe wird *E. faecalis* aber auch als Biofilmbildner charakterisiert [95]. Weitere Untersuchungen diesbezüglich könnten von Interesse sein, da Enterokokken zwar insgesamt nur einen kleinen Anteil von PPI verursachen, bei Frühinfektionen aber 12-15% der Patienten vor allem im Rahmen Mehrfachbesiedlungen nachweisbar sind [14].

Besonders der Aspekt, dass in dieser Studie neben den Prothesenkomponenten aus Metall, PE und Keramik auch weiteres Fremdmaterial wie Schrauben, Nägel und Drähte sowie Zement (PMMA) mittels Sonikation untersucht wurde, ist im Rahmen einer erreger- und materialspezifischen Analyse erstmalig durchgeführt worden. Bei diesem Kleinstmaterial handelte es sich überwiegend um Metallteile. Durch Sonikation war es auch bei sehr kleinen Metallteilen wie Drahtmaterial möglich, Erreger mit hoher Sensitivität nachzuweisen. Hierbei zeigte sich auch, dass selbst kleines Fremdmaterial mit Erregerdichten  $>50\text{KBE/ml}$  besiedelt

wurden. Solche Fremdmaterialreste können demnach ebenfalls für eine hohe Erregerbelastung im Gelenk verantwortlich sein. Esteban et al. liefern hierzu eine Studie, die ebenfalls die Analyse einzelner Fremdmaterialien beinhaltet und Parallelen zeigte. Die Studie untersuchte 37 Proben von insgesamt 17 Patienten mit nachgewiesener PPI. Das Fremdmaterial wurde dort nur grob differenziert in Knie-TEP und Hüft-TEP, sowie in Nägel und Osteosynthesematerial. Eine Einteilung in Materialtrennung in PE, Metall und Keramik wurde nicht durchgeführt. Das Hauptziel der Studie war die quantitative Untersuchung von Erregern auf Implantatmaterial. Die materialabhängige Zuordnung stand nicht im Vordergrund. Aus den Ergebnissen ließ sich jedoch entnehmen, dass die Sonikation bei infiziertem Osteosynthesematerial und intramedullären Nägeln der Gewebekultur im Erregernachweis überlegen war [96]. Durch die Sonikation gelang in 10 Fällen ein Erregernachweis, in einem Fall der Nachweis einer Mehrfachbesiedlung. Die Gewebekultur diagnostizierte nur in 6 Fällen Wachstum. Die Mehrfachbesiedlung wurde nicht erkannt [96]. Auch bei der Untersuchung von Hüft- und Knie-TEPs lieferte die Sonikation ein besseres Gesamtergebnis. Insgesamt erreichte die Sonikation dort eine Sensitivität von 94,7% und die Gewebekultur 84,2%. Die Studie unterstützt die Beobachtungen der hier vorliegenden Arbeit besonders bei Fällen, in denen der Erregernachweis von Nägeln, Schrauben, Osteosynthesematerial und Zementresten erfolgte. Daraus lässt sich vermuten, dass die Erregeridentifikation durch Gewebekulturen besonders bei Infektherden, die Kleinstmaterial betreffen, Schwächen vorweist und durch die Sonikation erfolgreicher erreicht werden kann. Bereits eine einzelne Schraube war ausreichend, um aus dem Sonikat Erreger für einen Nachweis zu erhalten.

#### **4.7 Die diagnostische Wertigkeit der Sonikation**

Die Tatsache, dass die Sonikation für die Diagnostik der PPI eine zentrale Rolle spielt und in der Standarddiagnostik durch ihre Sensitivität einen hohen Stellenwert hat, wurde bereits durch zahlreiche Studien belegt [3, 86, 87]. Besonders die Überlegenheit unter erschwerten Bedingungen der Erregerdetektion, wie zum Beispiel durch vorangegangene Antibiotikatherapie und im Rahmen einer polymikrobiell verursachten Infektion, wird von mehreren Autoren beschrieben [25, 64].

Während im direkten Vergleich beider Nachweisverfahren im Fall von verzögerten Infektionen in dieser Arbeit der Gewebekultur bei rund 70% der Patientenfälle ein Erregernachweis gelang, lag der Wert der Sonikation bei fast 78%. Allerdings sollte die

relativ kleine Fallzahl der hier durchgeführten Untersuchung mitberücksichtigt werden. In Studien mit größeren Kohorten, werden der Sonikation noch weitaus bessere Ergebnisse zugeschrieben. Ohne Ausnahme konnten die Studien eine höhere Sensitivität der Sonikation (Ergebnisspanne: 74-91%) gegenüber der Gewebekultur (Ergebnisspanne: 60-87%) belegen [64, 97]. Die höchste Sensitivität wird hier mit Werten von 90-91% [29, 38, 86, 98] angegeben. Bei diesen Arbeiten sollte aufgrund unterschiedlicher Studiendesigns und Fallzahlen nicht nur die absoluten Werte der Sensitivität berücksichtigt werden. Vielmehr ist es die prozentuale Steigerung der Sensitivität durch die Verwendung der Sonikation als Mittel der Wahl. Die größten Unterschiede stellten sich bei der retrospektiven Vergleichsstudie von Rothenberg et al. dar, die zwischen Sonikation und Gewebekultur eine Differenz der Sensitivität von 19% dokumentierten. Auch die Studien von Trampuz et al. und Portillo et al. zeigten eine Sensitivitätssteigerung von knapp 18% und 21% von 60,8% auf 87,5% [25] und 60% auf 81% [65]. Diese Zahlen unterstreichen den Mehrwert der Sonikation und die Notwendigkeit, diese als Methode der Wahl für die Erregerdetektion zu etablieren. In der nachfolgenden Tabelle 4.2 wurden Studien aufgelistet, die die Sensitivität von Sonikation und Gewebekultur verglichen haben.

**Tabelle 4.2:** Übersicht der in die Analyse einbezogenen Vergleichsstudien, die die Sensitivität der Sonikation und Gewebekultur gegenüberstellen. Verfasser und Publikationsjahr wurden erfasst. Die Fallzahl der jeweiligen Studie und die davon als PPI identifizierten Patienten. Das betroffene Gelenk konnte mit einer Ausnahme spezifiziert werden. Das sonikierte Material war nur in einem Fall angeben, in den anderen Arbeiten wurde jeweils das gesamte Prothesenmaterial als Sonikat untersucht. In der rechten Spalte wurden die jeweiligen Besonderheiten der Studien kurz beschrieben, die sich bei deren Ergebnisauswertung ergaben. Abkürzungen: \* n.spezif.- nicht spezifiziert; \* PE- Polyethylen; PMMA\*\*- Polymethylmethacrylate; \*\*\*ABX – Antibiotikatherapie

Verfasser	Jahr	Fallzahl	Gelenktyp	Sonikat (Prothesenkomponenten)	Sonika-tion (SCF)	Gewebe-kultur	Besonderheiten
A.Trampuz et al. [25]	2007	Gesamt 331 79 mit PPI	207 Knie 124 Hüfte	PE*und PMMA** Komponenten	78,5%	60,8%	-Zusätzlich untersucht: 14 Tage ABX vor OP Sensitivität 75% vs. 45%
M.Portillo et al. [65]	2014	Gesamt 231 69 mit PPI	44 Knie, 17 Hüften, 5 Schultern, 3 Ellenbogen	n. spezif.*	81%	60%	-Nach 7-13 Tagen bebrüten Anaerobier-Nachweis in 4 Fällen bei Sonikation, nur 1 Fall bei Gewebekultur
J. Holinka et al. [64]	2011	Gesamt 60 40 mit PPI	24 Knie, 21 Hüfte, 2 Schultern 13 andere	n. spezif.*	83,3%	72,2%	-Zusätzlich untersucht:14 Tage ABX*** vor OP Sensitivität 65,9% vs. 57,5 % (SCF vs. Kultur)
V. Janz et al. [98]	2013	Gesamt 59 23 mit PPI	n. spezif.*	n. spezif.*	91%	87%	-in drei Fällen wurde eine PJI durch Gewebekultur nicht erkannt
V. Janz et al. [38]	2015	Gesamt 109 31 mit PJI	109 Knie	n. spezif.*	74%	65%	-Die SCF wurde nur von histologischen Methoden übertroffen in der Studie
A. Rothenberg et al. [86]	2017	Gesamt 503 178 mit PJI	Knie und Hüfte	n. spezif.*	90%	71%	-Differenziert: SCF Sensitivität Knie 91% Hüfte 89%
C. Cazanave et al. [97]	2013	Gesamt 424 144 mit PJI	272 Knie, 162 Hüfte	n. spezif.*	72,9%	70,1%	-Zusätzlich PCR der Sonikationskultur: Steigerung der Sensitivität von 72,9 % auf 77,1%

Für die Einteilung von Sonikationsergebnissen hinsichtlich einer Infektion werden in der Literatur oftmals die Richtwerte von Zimmerli et al. verwendet [17]. Viele Autoren bezogen sich auf diesen Wert [14, 15, 87, 91, 99]. Diese legen eine Grenze von 50KBE/ml fest. Bei

Keimnachweisen  $<50$  KBE/ml wird meist von einer Kontamination ausgegangen. Werte darüber werden als Infektion und damit als erfülltes Kriterium einer PPI gewertet. Dennoch gibt es einige Arbeiten, die sich an niedrigeren Werten orientierten. So wird beispielsweise 20 KBE/ml als Grenzwert bei Piper et al. und Yan et al. genannt [100, 101]. Van Diek et al. stellten in ihrer Arbeit dagegen einen Verlust der Sensitivität und Spezifität der Sonikation durch Senkung der Grenzwerte fest [99]. Insgesamt ist ein *Cut-Off* Wert von 50 KBE/ml im hier vorliegenden Fall kritisch zu beurteilen und erweist sich in dieser Arbeit nicht als geeigneter Orientierungswert. Zahlreiche Fremdmaterialproben wiesen hier ein Erregerwachstum  $<50$ KBE/ml auf, zeigten aber deutliche Anzeichen einer PPI, welche ebenfalls bereits mindestens histopathologisch gesichert war. Demnach ist im Fall einer Infektion nicht unbedingt die Erregerdichte aus dem Sonikat relevant, sondern bereits die Präsenz von Keimen an sich. Betrachtet man die Ergebnisse dieser Arbeit zeigte sich bei einer Probenzahl von  $n=104$  nur in 44,2% der Sonikate eine Erregerdichte  $> 50$  BE/ml. Insgesamt war jedoch auf 74% der Proben ein Erregerwachstum nachweisbar. Da jedes untersuchte Material von einem Patienten mit bereits gesicherter PPI stammte, lässt sich vermuten, dass die Grenze von  $<50$ KBE/ml durchaus größere klinische Relevanz hat, als es definitionsgemäß bei einer reinen Kontamination der Fall wäre. Es handelte sich in den betreffenden Fällen um tatsächliche Erregerbesiedlung und nicht um eine Kontamination. Verdeutlicht wird diese Tatsache durch die Ergebnisse die separat bei den Frühinfektionen in Tab. 3.16 dargestellt wurden. Unter den Materialkomponenten der dort beschriebenen Patientenfälle befanden sich Proben mit Erregerwachstum  $>50$ KBE/ml,  $<50$ KBE/ml sowie Wachstum nur nach Anreicherung. Die Menge hatte hier anscheinend keinen Einfluss auf das Vorliegen einer ausgeprägten Infektsymptomatik.

#### **4.8 Diagnostik von Mehrfachbesiedlungen**

Verglichen mit der Gewebekultur ließen sich in der vorliegenden Arbeit polymikrobielle Infektionen durch Sonikation signifikant häufiger nachweisen ( $p=0,007$ ). Während nach den Ergebnissen der Sonikation acht Mehrfachbesiedlungen mit mindestens zwei verschiedenen Erregern vorlagen, wurden in fünf dieser Fälle von der Gewebekultur nur eine einzige Keimspezies bzw. keinerlei Keimwachstum nachgewiesen. Nur in drei Fällen konnte hier ein übereinstimmendes Ergebnis erzielt werden, wenn auch die Erregermengen in der Gewebekultur deutlich geringer waren als in den Sonikaten. Diese Überlegenheit der Sonikation im Rahmen einer polymikrobiellen Infektion wird auch in anderen Studien

bestätigt [38] [102] [103]. Janz et al. konnten in ihrer Studie mit 109 Knie-TEP Patienten für die Sonikation mit einem Ergebnis von 74% eine signifikant höhere Sensitivität gegenüber konventioneller Nachweismethoden vorweisen [38]. In einer Arbeit von Yano et al. wurde durch die Sonikation mit 20,8% signifikant häufiger polymikrobielle Infektionen nachgewiesen als durch Gewebekulturen lediglich mit 8% ( $p < 0,001$ ). Nach Angaben in der Literatur stellen sich zudem prothesenassoziierte Infektionen nach offenen Frakturen mit rund 37% als Mischinfektion dar [104, 105]. Daher ist die Identifikation aller beteiligten Erreger auch dort essentiell [155]. Nach Meinung der Autoren sowie im Anbetracht der hier vorliegenden Ergebnisse zeigt die Sonikation ganz klar einen Vorteil bei der Diagnostik von Mehrfachbesiedlungen [38, 102, 103].

Ergänzend hervorzuheben bei den hier untersuchten Fällen (n=8) ist der unzureichende Nachweis von *S. epidermidis* in der Gewebekultur. Während die Sonikation fünf Fälle identifizierte, bei denen *S. epidermidis* an der Mehrfachbesiedlung beteiligt war, konnte die Gewebekultur nur bei einem Fall diesen Keim nachweisen und das auch nur in geringer Menge von 1 KBE/ml. Dieses Ergebnis unterstützt die These, dass die Gewebekultur bei der Diagnostik des meistvertretenen niedrigvirulenten Erregers deutliche Schwächen aufweist. Sowohl bei mono- als auch bei polymikrobiellen Infektionen. Auch andere Vertreter von KNS, sowie Propionibakterien und Corynebakterien wurden von der Gewebekultur im Rahmen einer Mehrfachbesiedlung nicht erkannt. Die Folgen einer inadäquaten Erregeridentifikation wurden zuvor erörtert.

#### **4.9 Nachweis der DTT-Keime**

Zu den DDT-Erregern gehören Rifampicin-resistente grampositive, Ciprofloxacin-resistente gramnegative Bakterien und Pilze [17]. Pilze als DDT-Erreger stellen nur einen kleinen Anteil aller PPI dar. Es lassen sich Werte zwischen 0,9% [106] und 1% [107] finden. Umso größer ist die Herausforderung hinsichtlich der Diagnostik und Therapie. *C. albicans* ist der häufigste Vertreter dieser Gruppe [106, 108]. Auch in der hier durchgeführten Studie liegt der Anteil von *C. albicans* bei 1%. Es handelt sich dabei um den einzigen Fall neben sonst rein bakteriell verursachten Infektionen. Diagnostisch wurde das positive Ergebnis der Sonikation durch positiven Nachweis in Gewebekultur, intraoperativem Punktat und Blutkultur bestätigt. Jacobs et al. beschreiben als Ursache für die erschwerte Diagnostik der Pilzinfektionen meist milde oder asymptomatische Klinik der betroffenen Patienten [108]. In unserem Patientenfall lag Schmerzsymptomatik mit zunehmender Gelenkimmobilisation seit

der letzten Revisionsoperation vor drei Jahren vor. Weitere klinische Symptomatik, wie Fieber oder Rötung des Gelenks bestand nicht. Dementsprechend ist auch unser Fall als eher mild einzustufen. Es handelte sich um eine verzögerte Infektion mit Infektpersistenz. Zwischen 2007 und 2014 wurden bereits mehrere Revisionen mit intraoperativem bakteriellen Erregernachweis in anderen Kliniken durchgeführt, die jedoch zu keiner endgültigen Erregereradikation führten. Der Nachweis von *Candida* erfolgte im Rahmen dieser Untersuchung erstmalig. In der Literatur wird die Problematik diskutiert, dass *Candida*-Infektionen innerhalb des Biofilms synergetisch mit anderen Erregern wachsen können, unter anderem Staphylokokken [107, 108]. Auch das bestätigt sich in unserem Fall. In der Sonikation wurde neben *C. albicans* zusätzlich ein MRSE-Keim nachgewiesen. Gewebekultur, Gelenkpunktat und Blutkultur versagten bei dessen Nachweis. Dass es sich bei dem Patientenfall neben einer pilzbeteiligten PPI auch um eine polymikrobielle Infektion handelt, konnte nur durch die Sonikation diagnostiziert werden. Auch hier bestätigt sich erneut die größere Sensitivität der Sonikation bei Mehrfachbesiedlungen, wie bereits im vorherigen Abschnitt diskutiert. Richtungsweisend könnte zudem eine mögliche Materialaffinität von *Candida* Spezies sein. Während die Sonikation auf PE-Material Wachstum von *C. albicans* nachweisen konnte, blieb die Probe mit der Metallkomponente negativ. Interessant in dem Kontext ist eine Studie von Harrison et al.. Die Autoren kommen in ihrer experimentellen Arbeit zu dem Schluss, dass Metall-Ionen die Differenzierung und Biofilmbildung von *C. albicans* unterdrücken können und somit antifungale Eigenschaften haben [109]. Untersucht wurden unter anderem Metalle wie Cobalt und Chrom, die sich bekanntermaßen in Metallkomponenten von Gelenkprothesen wiederfinden. Weitere Untersuchungen im Rahmen von infiziertem Prothesenmaterial wäre empfehlenswert. Die Sonikation wäre dabei eine sehr geeignete Untersuchungsmethode.

Der zweite Fall einer Infektion durch einen DTT-Erreger wurde durch einen Rifampicin-resistenten *S. lugdunensis* verursacht. Es handelte sich um einen akuten hämatogenen Infekt einer Hüft-TEP mit Komplikationen durch einen kardialen Bypass. In der Sonikation wurde hier das PE-Inlay (Standzeit 33 Monate) untersucht, welches steril war. Das intraoperative Punktat war ebenfalls steril. Hier kam es interessanter Weise einzig durch die Gewebekultur zum Nachweis des *DTT*-Keims mit geringem Wachstum in drei von drei Proben. Prinzipiell wird *S. lugdunensis* als guter Biofilmbildner beschrieben [110, 111]. Dass der Sonikation dennoch kein Nachweis gelang, lässt vermuten, dass sich in der kurzen Inkubationszeit (hier 8 Tage zwischen Symptombeginn und Revision) des akuten Infekts kein ausreichender Biofilm

auf dem Material bilden konnte. Bei diesem Patientenfall war der DDT- Keim bereits 2012 erstmalig diagnostiziert worden, es folgten bei persistierender Infektion weitere Revisionen. Bis zu der aktuellen Revision war der Keim jedoch nicht mehr nachgewiesen worden. Dies gelang erst wieder im Rahmen der vorliegenden Arbeit durchgeführten Revisionsoperation. Die Infektpersistenz ist der Grund, warum in diesem Fall, trotz akuter Symptomatik ein Implantatwechsel vorgenommen wurde. Unter regulären Umständen wird bei akuten Infektionen der Prothesenerhalt nach dem bereits erwähnten DAIR-Konzept angestrebt [102].

#### **4.10 Materialabhängige Ergebnisse**

Die materialabhängige Auswertung der Sonikationsergebnisse im Rahmen dieser prospektiv durchgeführten Studie ist ein Aspekt, der in bisherigen Studien noch wenig im Fokus stand. Grundsätzlich zeigten die hier erhobenen Ergebnisse der drei Prothesenmaterialien PE, Metall und Keramik ein ähnliches Gesamtwachstum von Erregern (PE:74,3%, Metall: 76,6%, Keramik: 72,7%). Allerdings ist Keramik mit nur 11% an den Materialqualitäten vertreten im Vergleich zu Metall (45%) und PE (37%). Im Infektionsfall einer Prothese mit unterschiedlichen Materialkomponenten wies Keramik zunächst ein vergleichsweise großes Erregerwachstum mit 74,3% auf. Denkbar wäre, dass Prothesen mit Keramikkomponenten allgemein seltener von PPI betroffen sein könnten. Das könnte ein möglicher Grund der wenigen Proben im Rahmen dieser Arbeit sein. Eine konkrete Folgerung ist innerhalb dieser Untersuchung nicht möglich. Diese These wird jedoch unterstützt von Studienergebnissen dreier Autoren [47, 62, 112]. Trampuz et al. kamen in ihrer Studie, in der die verschiedenen Materialien von Hüftimplantaten auf ihre Erregerdichte untersucht wurden, zu folgenden Ergebnissen: während bei 100% der untersuchten PE-Proben Mikroorganismen im Sonikat nachgewiesen werden konnten, waren es bei Sonikaten von Metallkomponenten 92% und Keramik 69%. Es bestätigt sich in unserer Studie die gleiche Reihenfolge der Besiedlungshäufigkeit. Trampuz et al. dokumentierten bei den Keramikkomponenten eine durchschnittliche Erregermenge im Sonikat von (230 CFU/ml). Das Ergebnis ist signifikant geringer als das von PE (6'250 CFU/ml) and Metallkomponenten (5'870 CFU / ml) ( $p < 0.01$ ) [112]. Eine Studie von Pitto et al. konnte in einem Beobachtungszeitraum von 15 Jahren postoperativ zeigen, dass die Gleitpaarungen *Ceramic on Ceramic* (CoC) mit dem niedrigsten Revisionsrisiko durch eine PPI assoziiert war, die Variante *Metal on PE* (MoPE) hatte das größte Risiko, gefolgt von *Metal on Metal* (MoM) und *Ceramic on PE* (CoPE). Die Autoren zeigen hier ebenfalls klar die Vorteile einer Keramikbeschichtung auf [62]. Hier muss jedoch

berücksichtigt werden, dass besonders junge Patienten Keramik-Keramik-Gleitpaarungen erhalten. Diese Patientengruppe weist oftmals weniger Komorbiditäten auf und hat somit ein deutlich geringeres Infektionsrisiko als multimorbide ältere Patienten. Dieser Punkt muss auch bei einer umfassenden Untersuchung von Bozic et al. bedacht werden, die zu ähnlichen Ergebnissen in ihrer Arbeit kamen. Von 2005-2009 analysierten die Autoren rund 149.000 Hüftendoprothesen im Hinblick auf den Zusammenhang von Gleitpaarung und Auftreten einer PPI. Auch dort waren Keramik-Keramik-Gleitpaarungen am wenigsten mit einem Infektionsrisiko assoziiert [113]. Sorrentino et al. untersuchten in ihrer Arbeit in vitro das Adhäsionsverhalten von *S. epidermidis* und *S. aureus* als häufigste Verursacher einer PPI auf zwei Keramikarten, Metall und PE. Ähnlich wie bei den zuvor genannten klinischen Studien, wurde ein geringeres Wachstum beider Erreger auf Keramik beobachtet [47]. Hier konnte die Beurteilung unabhängig von Patientencharakteristika erfolgen. Die Vorteile der Materialeigenschaften von Keramik gegenüber beispielsweise PE werden durch mehrere Aspekte erklärt. Zum einen besitzt Keramik eine weniger raue Oberfläche als PE, sodass eine Adhäsion von Erregern erschwert wird [47]. Zum anderen wurde in der Studie beobachtet, dass Keramik eine höhere Adsorption von Proteinen wie z. B. Albumin aufwies, die eher der bakteriellen Oberflächenadhäsion entgegenwirkt, während adhäsionsfördernde Proteine, wie Fibronectin, weniger stark gebunden wurden [47]. Aufgrund der limitierten Probenzahl (n=11) unserer Studie wäre für repräsentative und umfassende Daten zu einzelnen Keramikkomponenten abhängig ihrer Art (Kopf, Pfanne und Schaft) eine Untersuchung mit einer größeren Studienkohorte bzw. mehr Keramikproben empfehlenswert.

Besonders hervorzuheben bei den materialabhängigen Untersuchungen der hier durchgeführten Studie ist das Keimwachstum von KNS auf PE-Komponenten. Es war signifikant größer als auf Keramik ( $p=0,039$ ). Auch im Vergleich mit Metall und PMMA war die Besiedlung von PE deutlich größer, wenn auch nicht signifikant. KNS wurde bereits in mehreren Studien als häufigste Verursacher einer PPI identifiziert und auch in dieser Arbeit stellten sie den größten Anteil des Erregerspektrums dar. Daher sollte der Affinität von KNS zu PE-Material sowohl bei der Primärimplantation als auch bei Revisionsoperationen große Beachtung geschenkt werden. Interessant ist hier nicht nur die Assoziation zwischen KNS und PE-Material selbst, sondern auch die Tatsache, dass bei PE gleichzeitig erregerunabhängig die höchste Erregerlast ( $>50\text{KBE/ml}$ ) festgestellt wurde. Es kam doppelt so häufig ein Wachstum  $>50\text{KBE/ml}$  wie ein Wachstum  $<50\text{KBE/ml}$  vor. Diesen Ergebnissen zufolge ist bei dem Einsatz von PE nicht nur ein erhöhtes Infektionsrisiko zu erwarten, sondern zusätzlich eine

hohe biofilmassoziierte Erregerzahl. Eine aktuell veröffentlichte Studie von Karbysheva et al. konnte sogar einen Erregerbefall von 100% auf PE-Inlays nachweisen [49] sowie es auch bei Trampuz et al. in der bereits genannten Studie der Fall war [112]. Auch Janz et al. liefern mit ihrer Studie Ergebnisse, die unsere Schlussfolgerung unterstützen. Dort wurde eine signifikant höhere Biofilmaffinität bzw. Erregeraffinität auf mobilen PE-Komponenten festgestellt verglichen mit nicht-mobilen Prothesenkomponenten aller Materialien [90]. Eine weitere Studie von Lass et al. analysierten ebenfalls Hüft-TEP Komponenten auf ihre Besiedlungshäufigkeit. Bei insgesamt 24 Patienten zeigte sich insbesondere bei PE-Inlays ein signifikant häufigeres Erregerwachstum [51]. Des Weiteren konnte auch dort eine hohe Erregerlast durch *S. epidermidis* als Vertreter von KNS identifiziert werden [51]. Aufgrund dieser übereinstimmenden Ergebnisse ist im Fall einer akuten PPI-Diagnose gerade bei Nachweis von KNS, ein Wechsel der mobilen PE-Komponenten eine Möglichkeit, die Erregerdichte im Gelenk deutlich zu reduzieren und damit die Chance auf eine Infekteradikation zu erhöhen.

Metallkomponenten sind absolut betrachtet, in unserer Studie am häufigsten besiedelt (76,6%). Die Erregerdichte dagegen ist wesentlich geringer als bei PE. Ebenfalls war kein Erreger signifikant häufiger an der Besiedlung beteiligt, wenn auch hier KNS die Mehrheit bildete (43%). Eine Differenzierung der verschiedenen Metall-Legierungen wie sie bei Karbysheva et al. erfolgte, wurde hier nicht vorgenommen. Er konnte für das Erregerwachstum innerhalb Metallkomponenten eine Diskrepanz von 8% ermitteln (Titan-Legierung 79% vs. Kobalt-Chrom-Legierungen 71%) [49].

PMMA als Fixations- und Spacer-Material stand in bisherigen Studien bei quantitativen und qualitativen Untersuchungen auf Keimwachstum weniger im Fokus als Prothesenkomponenten. Dabei ist die Frage nach Biofilmaffinität von PMMA gerade dann zentral, wenn zweizeitige Revisionsoperationen durchgeführt werden. Da das Spacermaterial mindestens einige Wochen im Gelenk verbleibt bis zum Wiederaufbau, muss auch hier eine Erregerbesiedlung potenziell in Erwägung gezogen und möglichst verhindert werden. Auch bei Fixationsmaterial zementierter Prothesen muss je nach beteiligten Erregern, mit einem erhöhten Risiko gerechnet werden, dass bei unvollständiger Erregereradikation, das PMMA mitbesiedelt wird, insbesondere dann, wenn die enthaltenen Antibiotika vollständig abgegeben worden sind oder Resistenzen dagegen vorliegen. In dieser Arbeit wurde ein Gesamtwachstum bei 57,1% der PMMA-Proben (Spacer- und Fixationsmaterial) (n=7) festgestellt. Ein Viertel davon zeigte ein hohe Erregerlast (>50KBE/ml). Insgesamt war

PMMA mit Erregerwachstum ausschließlich bei Patientenfällen mit verzögerten Infekten und chronischen Beschwerden beteiligt. Nachgewiesen wurden *S. epidermidis*, *S. aureus*, *P. acnes* und *E. faecalis*. Selbst potenziell hochvirulente Keime erzeugten kein akutes Infektionsgeschehen bei Befall von PMMA. Eine Arbeit von Hipfl et al. untersuchte das Erregerwachstum auf Spacermaterial bei zweizeitigen Revisionen infizierter Knieendoprothesen [114]. Dort war lediglich 2% des Spacermaterials mit Erregern infiziert. Es wurde dort ein positiver Zusammenhang zu dem perioperativen Therapiemanagement diskutiert, welches das Erregerwachstum verhinderte [114]. In anderen Studien waren die Anteile infizierter Spacer höher verzeichnet mit 14% [115] und 26% [116]. Dem wird durch antibiotische Beimischung des Spacers bereits versucht vorzubeugen, dass Erreger durch Übersiedlung von Biofilm auf das Spacermaterial im infizierten Gelenkareal persistieren. Ebenfalls sollte immer eine vollständige Entfernung von Zementresten bei Prothesenwechsel angestrebt werden, da sich in den hier erhobenen Ergebnissen klar zeigt, dass ein kleiner Rest von PMMA selbst bei vollständiger Prothesenentfernung einen neuen Infektherd darstellen kann. Dies hätte eine Persistenz der PPI zur Folge. Aufgrund der hier eher unauffälligen und verzögerten Symptomatik ist das Risiko, dass diese infizierten Fremdmaterialreste übersehen werden hoch.

In der Literatur gibt es bisher wenig Quellen, die sich mit der Frage auseinandersetzen, ob die Sonikation auch bei PMMA eine höhere Sensitivität gewährleistet. Einen wichtigen Ansatz boten Sorli et al. welche in ihrer Studie mit 55 Patienten eines zweizeitigen Prothesenwechsels mit Spacer das Outcome bei subklinischen Infektionen untersuchten. Die Sonikation lieferte ein erheblich besseres Ergebnis bei der Identifikation von Erregerwachstum auf PMMA besonders bei subklinischen PPI im Vergleich zur Gewebekultur [115]. Der Einsatz der Sonikation hatte hier somit einen direkten Einfluss auf das Outcome der betroffenen Patienten. Eine kleine Studie mit insgesamt 21 Patienten konnte mittels Sonikation in sechs Fällen bei PMMA-Spacern ein Keimnachweis liefern, während durch die Gewebekultur nur drei dieser Fälle als positiv identifiziert wurden [117]. Esteban et al. konnten dieses Ergebnis in der bereits zuvor genannten Arbeit bestätigen. Die Sensitivität der Sonikation wurde mit 56,3 % vs. 50 % der Gewebekultur beschrieben [116]. Sowohl bei Ausbau zementierter Prothesen als auch bei Infektionen von Spacern, scheint die Erregeridentifikation mittels Sonikation sinnvoll und überlegen. Zudem wird deutlich, dass bei diesem in der Endoprothetik verwendeten Material weitere Untersuchungen notwendig sind, um eine Optimierung der Biofilmresistenz zu ermöglichen.

**Tabelle 4.3:** Vergleichsstudien, die sich mit der Biofilmaffinität unterschiedlicher Prothesenmaterialien auseinandergesetzt haben. Je nach Studie wurden einzelne Materialkomponenten, Gleitpaarungen oder Oberflächenbeschichtungen untersucht. Die Spalte der „Fragestellung“ erläutert kurz den Fokus der jeweiligen Studie. Zusätzlich wurde sowohl die Art des Materials als auch die Mengenzahl erfasst, sowie das

<b>Autor</b>	<b>Fragestellung/Untersuchung</b>	<b>Untersuchtes Material Studiengegenstand</b>	<b>Ergebnis</b>
R. Pitto et al. 2016 [62]	Assoziation zwischen Material von Prothesenlager und Revisionsrisiko für eine PPI <6 Monate (früh) und 0,5- 15 Jahre (verzögert/spät)	84,894 HTEP-Gleitpaarungen 54,409 (64%) Metall-PE, 16,503 (19%) Keramik-PE, 9051 (11%) Keramik-Keramik 4931 (6%) Metall-Metall	Frühinfekt: kein Unterschied nachweisbar Verzögerte -/ Spätinfektion: CoC (Ceramic on ceramic) zeigt geringstes Risiko einer Revision aufgrund von PPI
A. Trampuz et al. 2016 [112]	Resistenz zu Biofilmbildung von Keramik im Vergleich zu PE und Metall (CoCrMo)	79 Patienten, davon 32 mit PJI Metall, Keramik, PE	In der Sonikationsflüssigkeit wurden bei Keramik deutlich weniger CFU*/ml detektiert als bei PE und Metall
R. Sorrentino et al. 2017 [47]	Vergleich von Keramik, PE und Metall in Proteinabsorption und Biofilmbildung/ bakterielle Adhäsion nach 24h + 48h Infektionszeit	Vergleich der Rohmaterialien: Keramik (ZPTA**, MA***) Metall, PE: künstliche Infektion mit S. aureus und S. epidermidis	Die Keramikart MA war am geringsten, ZPTA und Metall am zweithäufigsten, PE am stärksten mit Biofilm assoziiert
Janz et al. 2017 [90]	Assoziation zwischen bakterieller Adhärenz/ Biofilmbildung und Implantatmaterialien und -komponenten	284 Patienten, 100 mit PJI davon wurden alle Implantatkomponenten sonikiert (Hüfte und Knie)	Bakterielle Isolation PE vs. Metall waren signifikant (p=0,007); die Ergebnisse Metall vs. Keramik (p=0,85) und PE vs. Keramik (p=0,12) waren nicht signifikant
Lass et al. 2014 [51]	Untersuchung der Erregerlast auf Komponenten infizierter Hüft-TEP	24 Patienten mit 80 Proben für die Sonikation, Metall, PE, Keramik.	höchste Erregerlast auf PE-Inlays, gefolgt von Keramikköpfen, dann Metall-Pfannen S.epidermidis am häufigsten, vor allem auf PE Signifikanz nur zwischen einzelnen PE Komponenten untersucht Inlay vs. Schaft und Kopf und Inlay
Esteban et al. 2008 [116]	Untersuchung von Implantaten auf Art und Erregerlast durch Sonikation unter Verwendung verschiedener Nährmedien	31 Patienten, davon 17 mit PPI und 37 Proben. Trennung von HTEP, KTEP, Nägel und Osteosynthesematerial	4 Patienten mit Mehrfachbesiedlung, Sensitivität 94,7% (SCF) vs. 84,2% (GK) S.aureus und KNS wurden bei den Komponenten am häufigsten nachgewiesen. Bei kleinem Fremdmaterial wie Nägeln und Osteosynthesematerial war die Sonikation überlegen
Bozic et al. 2012 [113]	Analyse von Gleitpaarungstypen auf die Assoziation zu dem Infektionsrisiko durch eine PPI	148 827 Hüft-TEPs (93 929 Metall-PE-Gleitpaarung, 49 646 Metall-Metall-, 5252 Keramik-Keramik-Gleitpaarungen	Metall-Metall-Gleitpaarung signifikant höheres PPI-Risiko als Metall-PE (p=0,001) und Keramik-Keramik (p=0,014)
Karbysheva et al. 2019 [49]	Untersuchung von PE, Titanlegierungen und Kobalt-Chrom-Legierungen auf Erregerwachstum durch Sonikation	112 von 58 KTEP und 54 HTEP von insgesamt 40 Patienten mit einer PPI	Positives Erregerwachstum in Sonikation von Metallprothesenkomponenten mit Titan Legierung 79%, Cobalt-Chrom Legierung 71%, PE 100%

Fazit bzw. das wichtigste Ergebnis der Autoren. Abkürzungen: CFU\*- cell forming unit; ZPTA\*\*- zirconia-platelet toughened alumina ; MA\*\*\*- monolithic alumina , SCF: Sonikation GK: Gewebekultur

#### **4.11 Negatives Sonikationsergebnis - positive Gewebekultur – Einzelfalldarstellung**

Die Konstellation aus negativem Sonikationsergebnis und positivem Erregernachweis in der Gewebekultur ergab sich in drei Fällen dieser Studie. Zum einen handelte es sich um einen Frühinfekt. Nachgewiesen im Gewebe wurden *E. faecalis*, *S. oralis*, *S. angiosus* und *S. mitis*. Der zweite Fall mit Wachstum von *S. lugdunensis* im Gewebe und der dritte Fall mit Nachweis von MSSE sind als spät-hämatogen zu beurteilen, da beide erst nach mehr drei Monaten postoperativ Infektsymptomatik zeigten. Auffällig war, dass bei allen Fällen akute Symptome vorlagen. Ein möglicher Grund kann die bis dato fehlende Ausbildung eines Biofilms auf dem Material sein. Eine zufällige Kontamination des Gewebes bei dem Frühinfekt mit vier Erregern in zwei von fünf Gewebeproben ist möglich, aber unwahrscheinlich. Eher spielt die Infektdauer von weniger als vier Wochen eine Rolle. Zum Zeitpunkt der Sonikation war der der Biofilm noch nicht ausreichend. Weiterhin ist bei dem Fall mit Wachstum von *S. lugdunensis* zu berücksichtigen, dass es bei den Staphylokokken sogenannte „*small-colony variants*“ (SCVs) als Subpopulation gibt. Diese zeichnen sich durch sehr langsames Wachstum in kleinsten Mengen innerhalb des Biofilms aus [118]. Ein Aspekt, der erheblichen Einfluss auf den erfolgreichen Einsatz der Sonikation hat. In unserem Fall liegt keine genauere Spezifizierung vor, ob es sich um eine *small-colony*-Variante handelt. Als Grund für sterile Sonikationsproben, die nicht durch einen Frühinfekt mit fehlendem Biofilm erklärbar sind, wäre es denkbar. Allerdings ist die Datenlage bei PPI mit differenzierter Untersuchung der *small-colony*-Varianten. Hier fehlen wissenschaftliche Daten, um die Ergebnisse besser interpretieren zu können

Bei dem hier verzeichneten Spätinfekt ohne Nachweis in der Sonikation war nur eine einzelne Gewebeprobe mit einem geringen Wachstum von MSSE auffällig. Hier kann zu den zuvor genannten Erklärungsansätzen auch eine Kontamination in Erwägung gezogen werden. Die geringe Erregermenge, das Vorliegen einer einzigen Probe und die Eigenschaft als physiologischer Vertreter der Hautflora unterstützen diese Vermutung. Auch in der Literatur wird diese These diskutiert [14]. Allerdings ist zu bedenken, dass bei allen drei Patienten, wie auch bei der restlichen Kohorte, eine PPI durch anderweitig erfüllte Kriterien bereits gesichert war. Demnach muss bei allen Patienten eine Erregerbeteiligung angenommen werden, unabhängig vom negativen Ergebnis der Sonikation. Neben der Gemeinsamkeit, dass alle drei Fälle eine akute Symptomatik aufwiesen, handelte es sich jedes Mal um PE-Inlays mit negativem Sonikat. PE wurde in der hier vorliegenden Arbeit jedoch bereits als Material mit

der stärksten und häufigsten Erregerwachstum identifiziert (siehe Ergebnisteil 3.11). Zudem gelten die hier beteiligten Erreger als biofilmassoziiert. Demnach ist der Erklärungsansatz, dass der Biofilm zum Zeitpunkt der Revision noch nicht vorhanden war und es deshalb zu keinem Keim-Nachweis im Sonikat kam, plausibel.

Ein weiterer Einflussfaktor, der in der hier vorliegenden Arbeit jedoch nicht vorlag, ist der Einsatz von präoperativen Antibiotika. Er beeinflusst die Sensitivität jeglicher mikrobiellen Nachweismethoden negativ. Der Sonikation wurde zwar auch in solchen Fällen Überlegenheit nachgewiesen verglichen mit Gewebekulturen, dennoch muss auch hier eine Verringerung der Sensitivität angenommen werden [25, 28, 64]. Holinka et al. gab bei der Gewebekultur einen Verlust von 72,2% (ohne Antibiotika (AB) 14 Tage vorher) auf 57,5% (mit AB 14 Tage zuvor) an. Die Sensitivität der Sonikation sank von 83,3% auf 65,9% unter vorangegangener Antibiotika-Therapie. So zeigt sich die Sonikation auch unter diesen Bedingungen zuverlässiger, eine höhere falsch-negative Nachweisrate ist jedoch zu erwarten.

#### **4.12 Sonikationserfolg bei Frühinfektionen**

Anhand der hier untersuchten Frühinfektionen (n=8) lässt sich vermuten, dass ein Zeitraum von 4 Wochen ausreicht, damit sich ein Biofilm fest ausgebildet hat und damit ein Erregernachweis durch die Sonikation sicher möglich ist. Insgesamt war die Gruppe der Frühinfektionen recht heterogen, was die Erregerart, nachgewiesene Erregermenge und das untersuchte Material betrafen. Mit Ausnahme eine PE-Inlays, das nach einem Monat Standzeit kein Erregerwachstum zeigte, konnten bei allen Implantaten Erreger nachgewiesen werden, teils nach Anreicherung, teils mit Mengen  $>50\text{KBE/ml}$ . Der Sonikationserfolg bei Frühinfektionen ist vermutlich nicht nur von einer definierten Standzeit abhängig, sondern auch von der Erregerspezies selbst und dem Prothesenmaterial. Einige Erreger lassen sich bereits nach drei Wochen im Sonikat nachweisen. Andere Erreger wiederum benötigen mehr Zeit, was sicherlich unter anderem die bereits zuvor erwähnten *small-colony*-Varianten betrifft. Weiterführende Untersuchungen einzelner Verläufe von Frühinfektionen abhängig von Material und Erreger sowie der nachfolgenden Auswertung des Outcomes nach gelenkerhaltender Revision wären hilfreich, um einschätzen zu können, welches Therapieprinzip (DAIR vs. Prothesenentfernung) in vorliegenden Konstellationen (Standzeit, Erreger, Material) bei Frühinfektionen und akuter Symptomatik am erfolgversprechendsten wäre.

#### **4.13 Positives Sonikationsergebnis – positive Gewebekultur- unterschiedliche Keime - Abweichende Erregerbefunde in Sonikation und Gewebekultur**

Voneinander abweichende Positiv-Befunde von Sonikation und Gewebekultur lagen in acht Fällen dieser Studie vor. Darunter befanden sich sowohl Früh- und verzögerte- sowie Spätinfektionen. Alle Materialqualitäten waren vertreten. Einzig die chronische Infektsymptomatik war eine Gemeinsamkeit der betroffenen Fälle. Insgesamt bestand eine große Heterogenität innerhalb dieser Gruppe. Die Ergebnisse der Gewebekulturen ergaben ein Wachstum von *S. epidermidis*, *S. hominis*, *S. warneri* und *S. capitis*. Es handelte sich ausschließlich um Vertreter der physiologischen Haut- und Schleimhautflora. Zudem waren maximal eine oder zwei Proben positiv und selbst dann lag häufig nur geringes oder vereinzelt Wachstum vor. Diese Ergebniskonstellation deutet darauf hin, dass es sich in diesen Fällen eventuell um Kontamination der Gewebeproben handeln könnte. Weder hohes Erregeraufkommen noch obligat pathogene Keime waren beteiligt, die für eine Infektion sprechen würden. Die Sonikation dagegen identifizierte neben fakultativ pathogenen Erregern in drei Fällen hoch-virulente Bakterienstämme, darunter *S. aureus*, *E. faecalis* und *E. coli*. Teilweise gelang deren Nachweis mit hoher Erregerdichte  $>50\text{KBE/ml}$ , dennoch zeigte die Gewebekultur hier keinen Nachweis. Insgesamt unterstützen unsere Ergebnisse die Ansicht anderer Autoren, dass eine einzelne positive Gewebekultur gerade bei Nachweis von niedrig-virulenten Erregern eher eine untergeordnete Aussagekraft für die Kriterien einer PPI hat [25] [14]. Aus diesem Grund wurden in den Dokumenten des Consensus Meeting für PPI mindestens zwei positive Kulturen gefordert als Kriterium einer PPI [119].

#### **4.14 Limitationen**

Dieser Arbeit liegen einige Limitationen zugrunde. Zunächst war die Beschaffung geeigneter Sonikationsbehälter für kleine Fremdmaterialien wie Drähte nicht optimal. So wurden bei einigen Operationen hauptsächlich das größere Material von Prothesen eingeschickt, für welches standardisierte Boxen von *Bactosonic* zu Verfügung standen. Im Laufe der Studie wurde diese Problematik weitgehend behoben durch Beschaffung externer Boxen, die geeignete Größen für Kleinstmaterial hatten. Da das Kleinstmaterial einen eigenständigen Risikofaktor als Ursprung einer biofilmassoziierten Infektion darstellt, wird diesem vermutlich auch in zukünftigen Studien mehr Beachtung geschenkt werden. Daher sollte hier aus Herstellersicht eine standardisierte Lösung bereitgestellt werden. Des Weiteren war es intraoperativ in einigen Fällen nicht möglich die einzelnen Prothesenkomponenten voneinander materialspezifisch zu trennen und zur mikrobiologischen Untersuchung zu schicken. Dieses Problem lag unter anderem bei einigen PE Inlays in Metallpfannen vor, die im Rahmen der Stand- und Nutzungszeit mechanisch aneinander fixiert waren. Diese Prothesen konnten im Rahmen der Studie nicht verwertet werden da die gesamte Prothese in einer Sonikationsbox eingeschickt werden musste. Weiterhin gab es anfangs nicht immer eine adäquate Beschriftung der eingeschickten Fremdmaterialien, sodass einige Proben lediglich unspezifisch als „Sonikat“ mikrobiologisch untersucht wurden. Sofern auch nach Rücksprache mit dem Operateur und dem Institut für Mikrobiologie die Probe nicht mehr zugeordnet werden konnte, musste diese ausgeschlossen werden. Für die allgemeine Vergleichbarkeit der Studienkohorte mit Kohorten anderer Studien in der Literatur, bestand teilweise die Problematik der nicht ganz einheitlichen Definitionskriterien einer PPI. Unterschiedliche Autoren nutzten für ihre Studien teils voneinander abweichende Kriterien. Vorrangig gearbeitet wurde mit den MISIS Kriterien [120] und der EBJIS Definition [17], die auch hier als Referenz galt. Unterschiede innerhalb der Studien fanden sich vor allem bei der Anzahl positiver Gewebeproben und histopathologische Befunde [25,65]. Auch die zeitliche Einteilung zwischen akut und chronisch sowie Früh-, verzögert und Spätinfektion variierte je nach Autor, indem unter anderem akut-hämatogene Infektionen separat betrachtet wurden [79]. Bei verzögerten Infektionen wurde die Unterscheidung zu Spätinfekten von einigen Autoren bereits nach 12 Monaten gemacht statt nach 24 Monaten [83] oder lediglich zwischen Früh (<1 Monat) vs. Spät (>1 Monat nach Protheseneinbau) [121] differenziert. Dies erschwerte in einigen Fällen einen unmittelbaren Vergleich mit der Literatur.

## 5 Fazit & Ausblick

Zusammenfassend bestätigt die vorliegende Arbeit, dass die Sonikation ein effektives Mittel zur Diagnostik von PPI ist und der Gewebekultur besonders beim Nachweis biofilmbildender Erreger signifikant überlegen. Sowohl Einzel- als auch Mischinfektionen wurden in dieser Arbeit durch die Sonikation zuverlässiger nachgewiesen.

Hinsichtlich der materialspezifischen Analyse wurde Erregerwachstum auf allen untersuchten Materialien festgestellt. Es zeigte sich eine Materialaffinität bestimmter Bakterien mithilfe der Sonikation. Hervorzuheben ist hier die besondere Affinität von *S. epidermidis* (KNS) auf PE-Komponenten. Dies war sowohl für Keramik als auch für Metall nicht der Fall. Auch allgemein war die Erregerlast auf PE höher als auf den anderen Materialien. Gerade bei Frühinfektionen erscheint es daher sehr sinnvoll, die mobilen Teile, insbesondere das PE, zu wechseln, um damit die Chance auf eine erfolgreiche Infektsanierung in diesem frühen Stadium zu verbessern. In diesem Zusammenhang ließ sich nachweisen, dass nach 4 Wochen alle analysierten Materialien Bakterienwachstum aufwiesen. So ist davon auszugehen, dass ab diesem Zeitraum unabhängig von der Art des Fremdmaterial die Ausbildung eines reifen Biofilms stattgefunden hat. Hierbei scheint die Grenze von  $<50\text{KBE/ml}$  hinsichtlich der nachgewiesenen Erregermenge durchaus größere klinische Relevanz zu haben, als es definitionsgemäß bei einer reinen Kontamination der Fall wäre. Dieser oftmals in Studien verwendete *Cut off*- Wert zur Differenzierung zwischen Infektion und Kontamination ist somit im Rahmen dieser Arbeit kritisch zu beurteilen. Weiterhin lässt sich in dieser Studie zeigen, dass aufgrund des ubiquitären Erregerwachstums auf allen Fremdmaterialien sowie im Gewebe, nur ein kompletter Prothesenwechsel einschließlich Débridement, eine vollständige Erregereradikation gewährleisten kann. Zudem muss auf die Entfernung jeglicher Zementreste und Kleinstmaterial geachtet werden, um das Fortbestehen eines potenziellen neuen Infektionsursprungs zu verhindern.

Im Hinblick auf die unterschiedliche Biofilmaffinität abhängig von den Prothesenmaterialien, weisen die Ergebnisse der Arbeit darauf hin, dass durch den Einsatz biofilmresistenter Materialien, das Infektionsrisiko gesenkt werden kann. Möglicherweise kann die weitere Entwicklung von bestimmten Materialien und Oberflächen so eine Besiedlung von Bakterien zukünftig vollständig verhindern. Insgesamt bedarf es jedoch weiterer Untersuchungen von Teilaspekten dieser Studie, die Rückschlüsse in größeren quantitativen und qualitativen Dimensionen erlauben.

## 6 Literaturverzeichnis

1. Nemes S., Gordon M, Rogmark C, Rolfson O. Projections of total hip replacement in Sweden from 2013 to 2030. *Acta orthopaedica*, 2014. 85(3): p. 238-243.
2. Pabinger C, Geissler A. Utilization rates of hip arthroplasty in OECD countries. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2014. 22(6): p. 734-741.
3. Pabinger C, Lothaller H, Geissler A. Utilization rates of knee-arthroplasty in OECD countries. *Osteoarthritis and Cartilage*, 2015. 23(10): p. 1664-1673.
4. Grimberg A, Johannsen V, Melsheimer O, Liebs T, Steinbrück A. Endoprothesenregister Deutschland Eine Initiative der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie. 2016, Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie. p. S. 18, 25, 30-37.
5. Muller M, Trampuz A, Winkler T, Perka, C. The Economic Challenge of Centralised Treatment of Patients with Periprosthetic Infections. *Zeitung für Orthopädie und Unfallchirurgie*, 2018. doi:10.1055/s-0044-100732
6. Kurtz SM, Lau E, Watson H, Schmier JK, Parvizi J. Economic burden of periprosthetic joint infection in the United States. *Journal of Arthroplasty*, 2012. 27(8 Suppl): p. 61-5 e1.
7. Bozic KJ, Ong K, Lau E, Kurtz SM, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ. Risk of complication and revision total hip arthroplasty among Medicare patients with different bearing surfaces. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2010. 468(9): p. 2357-62.
8. Ong KL, Kurtz SM, Lau E, Bozic KJ, Berry DJ, Parvizi J. Prosthetic Joint Infection Risk After Total Hip Arthroplasty in the Medicare Population. *The Journal of Arthroplasty*, 2009. 24(6, Supplement): p. 105-109.
9. Perka C, Haas N. Periprosthetic infection. *Chirurg*, 2011. 82(3): p. 218-26.
10. Winkler T, Trampuz A, Hardt S, Janz V, Kleber C, Perka C. Periprosthetic infection after hip arthroplasty. *Orthopade*, 2014. 43(1): p. 70-8.
11. Kong L, Cao J, Zhang Y, Ding W, Shen Y. Risk factors for periprosthetic joint infection following primary total hip or knee arthroplasty: a meta-analysis. *International Wound Journal*, 2017. 14(3): p. 529-536.
12. de Jong L, Klem TMAL, Kuijper TM, Roukema GR. Factors affecting the rate of surgical site infection in patients after hemiarthroplasty of the hip following a fracture of the neck of the femur. *The Bone & Joint Journal*, 2017. 99-B(8): p. 1088-1094.
13. Zajonz D, Daikos A, Prager F, Edel M, Möbius R, Fakler J, Roth AJ, Ghanem M. Significance of nutritional status in the development of periprosthetic infections : A retrospective analysis of 194 patients. *Orthopade*, 2020.
14. Tande AJ, Patel R. Prosthetic Joint Infection. *Clinical Microbiology Reviews*, 2014. 27(2): p. 302-345.
15. Renz N, Trampuz A. Periprothetische Infektionen: aktueller Stand der Diagnostik und Therapie. *Orthopädie & Rheuma*, 2015. 18(6): p. 20-28.

16. McConoughey SJ, Howlin R, Granger JF, Manring MM, Calhoun JH, Shirtliff M, Kathju S, Stoodley P. Biofilms in periprosthetic orthopedic infections. *Future microbiology*, 2014. 9(8): p. 987-1007.
17. Zimmerli W, Trampuz A, Ochsner PE. Prosthetic-Joint Infections. *New England Journal of Medicine*, 2004. 351(16): p. 1645-1654.
18. Jamal M, Tasneem U, Hussain T, Andleeb S. Bacterial Biofilm: Its Composition, Formation and Role in Human Infections. *Research & Reviews: Journal of Microbiology and Biotechnology*, 2015 Vol. 4. 1-14.
19. Gristina, A. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*, 1987. 237: p. 1588-1595.
20. Gristina, A. Implant Failure and the Immuno-Incompetent Fibro-Inflammatory Zone. Vol. & NA; *Science*. 1994. 106-18.
21. Campoccia D, Montanaro L, Arciola CR. The significance of infection related to orthopedic devices and issues of antibiotic resistance. *Biomaterials*, 2006. 27(11): p. 2331-2339.
22. Vasudevan R. Biofilms: Microbial Cities of Scientific Significance. *Journal of Microbiology & Experimentation*, 2014. 1(3).
23. López D, Vlamakis H, Kolter R. Biofilms. *Cold Spring Harbor Perspectives in Biology*, 2010. 2(7): p. a000398.
24. Costerton JW, Stewart PS, Greenberg EP. Bacterial Biofilms: A Common Cause of Persistent Infections. *Science*, 1999. 284: p. 1318-1322.
25. Trampuz A, Piper KE, Jacobson MJ, Hanssen AD, Unni KK, Osmon DR, Mandrekar JN, Cockerill FR, Steckelberg JM, Greenleaf JF, Patel R. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. *New England Journal of Medicine*, 2007. 357(7): p. 654-663.
26. Grice EA, Kong HH, Conlan S, Deming CB, Davis J, Young AC; NISC Comparative Sequencing Program, Bouffard GG, Blakesley RW, Murray PR, Green ED, Turner ML, Segre JA. Topographical and Temporal Diversity of the Human Skin Microbiome. *Science (New York, N.Y.)*, 2009. 324(5931): p. 1190-1192.
27. Corvec S, Portillo ME, Pasticci BM, Borens O, Trampuz A. Epidemiology and new developments in the diagnosis of prosthetic joint infection. *International Journal of Artificial Organs*, 2012. 35(10): p. 923-34.
28. Del Pozo JL, Patel R. Infection Associated with Prosthetic Joints. *The New England journal of medicine*, 2009. 361(8): p. 787-794.
29. Maurer TB, Ochsner PE. Infekt nach Knie totalprothesenimplantation. *Der Orthopäde*, 2006. 35(9): p. 917-928.
30. Renz N, Cabric S, Janz V, Trampuz A. Sonication in the diagnosis of periprosthetic infections: Significance and practical implementation. *Orthopade*, 2015. 44(12): p. 942-5.
31. Spanghehl MJ, Masri BA, O'Connell JX, Duncan CP. Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 1999. 81(5): p. 672-83.

32. Müller M, Morawietz L, Hasart O, Strube P, Perka C, Tohtz S. Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty – evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *Journal of Orthopaedic Surgery and Research*, 2008. 3: p. 31-31.
33. Parvizi J, Adeli B, Zmistowski B, Restrepo C, Greenwald AS. Management of Periprosthetic Joint Infection: The Current Knowledge AAOS Exhibit Selection. *Journal of bone and joint infection*, 2012. 94(14): p. e104.
34. Atkins BL, Athanasou N, Deeks J, Crook DWM, Simpson H, Peto TEA, McLardy-Smith P, Berendt AR, Benson M, Carr A, Collopy D, Cooke P, Kenwright J, Steiger R., Gundle R, Willett K, Berendt A. Prospective Evaluation of Criteria for Microbiological Diagnosis of Prosthetic-Joint Infection at Revision Arthroplasty. *Journal of Clinical Microbiology*, 1998. 36(10): p. 2932-2939.
35. Walker LC, Clement ND, Wilson I, Hashmi M, Samuel J, Deehan DJ. The Importance Of Multi-site Intra-operative Tissue Sampling In The Diagnosis Of Hip And Knee Periprosthetic Joint Infection - Results From A Single Centre Study. *Journal of bone and joint infection*, 2020. 5(3): p. 151-159.
36. Peel TN, Spelman T, Dylla BL, Hughes JG, Greenwood-Quaintance KE, Cheng AC, Mandrekar JN, Patel R. Optimal Periprosthetic Tissue Specimen Number for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection. *Journal of clinical microbiology*, 2016. 55(1): p. 234-243.
37. 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*, 2013. 31(12): p. 2021-4.
38. 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): p. 1453-7.
39. Brujan EA. The role of cavitation microjets in the therapeutic applications of ultrasound. *Ultrasound in Medicine & Biology*, 2004. 30(3): p. 381-387.
40. Bjerkan G, Witsø 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): p. 245-250.
41. Kinnari TJ, Esteban J, Zamora N, Fernandez R, López-Santos C, Yubero F, Mariscal D, Puertolas JA, Gomez-Barrena E Effect of surface roughness and sterilization on bacterial adherence to ultra-high molecular weight polyethylene. *Clinical Microbiology and Infection*, 2010. 16(7): p. 1036-1041.
42. Scheuerman TR, Camper AK, Hamilton MA. Effects of Substratum Topography on Bacterial Adhesion. *Journal of colloid and interface science*, 1998. 208(1): p. 23-33.
43. Katsikogianni M, Missirlis YF. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterials and of techniques used in estimating bacteria-material interactions. *European Cells & Materials*, 2004. 8: p. 37-57.
44. Teughels W, Van Assche N, Sliepen I, Quirynen M. Effect of material characteristics and/or surface topography on biofilm development. *Clinical Oral Implants Research*, 2006. 17 Suppl 2: p. 68-81.

45. An YH, Friedman RJ. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *Journal of Biomedical Materials Research*, 1998. 43(3): p. 338-348.
46. Müller T, Käufer H. Einfluß von Sterilisationsverfahren auf thermoplastische Kunststoffe unter spezieller Berücksichtigung modifizierter Oberflächen. *Biomedical engineering = Biomedizinische Technik*, 1999. 44, 2-5 DOI: 10.1515/bmte.1999.44.1-2.2.
47. Sorrentino R, Cochis A, Azzimonti B, Caravaca C, Chevalier J, Kuntz M, Porporati A, Streicher R., Rimondini L. Reduced bacterial adhesion on ceramics used for arthroplasty applications. *Journal of the European Ceramic Society*, 2017.
48. Cordero J, Munuera L, Folgueira MD. The influence of the chemical composition and surface of the implant on infection. *Injury*, 1996. 27: p. S/C34-S/C37.
49. Karbysheva S, Grigoricheva L, Golnik V, Popov S, Renz N, Trampuz A Influence of retrieved hip- and knee-prosthesis biomaterials on microbial detection by sonication. *European Cells & Materials*, 2019. 37: p. 16-22.
50. 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): p. 735-41.
51. Lass R, Giurea A, Kubista B, Hirschl AM, Graninger W, Presterl E, Windhager R, Holinka J. Bacterial adherence to different components of total hip prosthesis in patients with prosthetic joint infection. *International Orthopaedics*, 2014. 38(8): p. 1597-602.
52. Bistolfi A, Ferracini R, Albanese C, Vernè E, Miola M. PMMA-Based Bone Cements and the Problem of Joint Arthroplasty Infections: Status and New Perspectives. *Materials (Basel, Switzerland)*, 2019. 12(23): p. 4002.
53. Berdel PB, Burger C, Casser HR, Eckhardt R, Elsner A, El-Zayat BF, Flohé S, Frangen TM, Frigg A, Gehrman S, Geßmann J, Goost H, Gravius S, Heller KD, Hierner R, Hoppe T, Horisberger M, Kill C, Klasen L, Koch P, König DP, Krüger A, Kühne C, Leumann A, Lill H, Locher HA, Manig M, Pagenstert G, Peters KM, Pflugmacher R, Schildhauer TA, Schneidmüller D, Schnurr C, Schönaich M, Seuser A, Seybold D, Sommerfeldt D, Stummer W, Topp SA, Trieb K, Valderrabano V, Voigt C, Waydhas C, Weber O, Windolf J, Wölk T, Wulf H, Zettl R, Zimmerli W, Ziring E. *Orthopädie und Unfallchirurgie essentials*, in *Orthopädie und Unfallchirurgie essentials*. 2013, Ruchholtz, Steffen; Wirtz, Dieter Christian. p. 98-102.
54. Petty W, Spanier S, Shuster J J, Silverthorne C. The influence of skeletal implants on incidence of infection. Experiments in a canine model. *Journal of Bone and Joint Surgery. American Volume*, 1985. 67(8): p. 1236-44.
55. Parvizi J, Saleh KJ, Ragland PS, Pour AE, Mont MA. Efficacy of antibiotic-impregnated cement in total hip replacement. *Acta Orthopaedica*, 2008. 79(3): p. 335-341.
56. Rochford ETJ, Sabaté Brescó M, Poulsson AHC, Kluge K, Zeiter S, Ziegler M, O'Mahony L, Richards RG, Moriarty TF. Infection burden and immunological responses are equivalent for polymeric and metallic implant materials in vitro and in a

- murine model of fracture-related infection. *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 2019. 107(4): p. 1095-1106.
57. Orapiriyakul W, Young PS, Damiani L, Tsimbouri PM. Antibacterial surface modification of titanium implants in orthopaedics. *Journal of tissue engineering*, 2018. 9: p. 2041731418789838-2041731418789838.
  58. Hernigou P, Bahrami T. Zirconia and alumina ceramics in comparison with stainless-steel heads. *Journal of Bone & Joint Surgery, British Volume*, 2003. 85-B: p. 504-509.
  59. Bose S, Banerjee D, Bandyopadhyay A. Chapter 1 - Introduction to Biomaterials and Devices for Bone Disorders, in *Materials for Bone Disorders*, S. Bose and A. Bandyopadhyay, Editors. 2017, Academic Press. p. 1-27.
  60. Dutta Sinha S, Chatterjee S, Maiti PK, Tarafdar S, Moulik SP. Evaluation of the role of substrate and albumin on *Pseudomonas aeruginosa* biofilm morphology through FESEM and FTIR studies on polymeric biomaterials. *Progress in biomaterials*, 2017. 6(1-2): p. 27-38.
  61. Solarino G, Piconi C, De Santis V, Piazzolla A, Moretti B Total Knee Arthroplasty: Ready to Go? *Joints*, 2017. 5(4): p. 224-228.
  62. Pitto RP, Sedel L. Periprosthetic Joint Infection in Hip Arthroplasty: Is There an Association Between Infection and Bearing Surface Type? *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 2016. 474(10): p. 2213-8.
  63. Ahmad SS, Shaker A, Saffarini M, Chen AF, Hirschmann MT, Kohl S. Accuracy of diagnostic tests for prosthetic joint infection: a systematic review. *Knee surgery, sports traumatology, arthroscopy : official journal of the ESSKA*, 2016. 24(10): p. 3064-3074.
  64. 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*, 2011. 29(4): p. 617-22.
  65. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorli L, Horcajada JP, Puig L. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *Journal of Infection*, 2014. 69(1): p. 35-41.
  66. Karczewski D, Winkler T, Perka C, Müller M. The Preoperative Microbial Detection is No Prerequisite for the Indication of Septic Revision in Cases of Suspected Periprosthetic Joint Infection. *BioMed Research International*, 2018. 2018: p. 1729605.
  67. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2011. 469(11): p. 2992-4.
  68. Signore A, Sconfienza LM, Borens O, Glaudemans AWJM, Cassar-Pullicino V, Trampuz A, Winkler H, Gheysens O, Vanhoenacker FMHM, Petrosillo N, Jutte PC. Consensus document for the diagnosis of prosthetic joint infections: a joint paper by the EANM, EBJIS, and ESR (with ESCMID endorsement). *European Journal of Nuclear Medicine and Molecular Imaging*, 2019. 46(4): p. 971-988.

69. Morawietz L, Classen RA, Schröder JH, Dynybil C, Perka C, Skwara A, Neidel J, Gehrke T, Frommelt L, Hansen T, Otto M, Barden B, Aigner T, Stiehl P, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader CP, Kirschner S, Lintner F, Rütger W, Bos I, Hendrich C, Kriegsmann J, Krenn V. [Proposal for the classification of the periprosthetic membrane from loosened hip and knee endoprostheses]. *Pathologe*, 2004. 25(5): p. 375-84.
70. Fang M, Noiseux N, Linson E, Cram P. The Effect of Advancing Age on Total Joint Replacement Outcomes. *Geriatric Orthopaedic Surgery & Rehabilitation*, 2015. 6(3): p. 173-179.
71. Kurtz SM, Lau EC, Ong KL, Adler EM, Kolisek FR, Manley MT Which Clinical and Patient Factors Influence the National Economic Burden of Hospital Readmissions After Total Joint Arthroplasty? *Clinical Orthopaedics and related Research*, 2017. 475(12): p. 2926-2937.
72. Kahlenberg CA, Swarup I, Krell EC, Heinz N, Figgie MP. Causes of Revision in Young Patients Undergoing Total Hip Arthroplasty. *Journal of Arthroplasty*. 2019 Jul;34(7):1435-1440.
73. Wu C, Qu X, Liu F, Li H, Mao Y, Zhu Z. Risk factors for periprosthetic joint infection after total hip arthroplasty and total knee arthroplasty in Chinese patients. *PLoS One*. 2014 Apr 18;9(4):e95300.
74. Kurtz SM, Ong KL, Lau E, Bozic KJ, Berry D, Parvizi J. Prosthetic joint infection risk after TKA in the Medicare population. *Clinical Orthopaedics and Related Research*. 2010 Jan;468(1):52-6.
75. Zhang C, Xinyu F, Huang Z, Li W, Zhang C, Yang B, Zhang W. Value of mNGS in sonication fluid for the diagnosis of periprosthetic joint infection. *Arthroplasty*, 2019. 1(1): p. 9.
76. Peel TN, Cheng AC, Buising KL, Choong PF, 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): p. 2386-2391.
77. Kapadia BH, Berg RA, Daley JA, Fritz J, Bhave A, Mont MA. Periprosthetic joint infection. *The Lancet*, 2016. 387(10016): p. 386-394.
78. Jansen E, Nevalainen P, Eskelinen A, Huotari K, Kalliovalkama J, Moilanen T. Obesity, diabetes, and preoperative hyperglycemia as predictors of periprosthetic joint infection: a single-center analysis of 7181 primary hip and knee replacements for osteoarthritis. *The Journal of Bone and Joint Surgery. American volume*, 2012. 94(14): p. e101.
79. Achermann Y, Vogt M, Leunig M, Wüst 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): p. 1208-1214.
80. Namba RS, Inacio MCS, Paxton EW. Risk factors associated with surgical site infection in 30 491 primary total hip replacements. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 2012. 94-B(10): p. 1330-1338.
81. Edwards JR, Peterson KD, Mu Y, Banerjee S, Allen-Bridson K, Morrell G, Dudeck MA, Pollock DA, Horan TC. National Healthcare Safety Network (NHSN) report:

- Data summary for 2006 through 2008, issued December 2009. *American Journal of Infection Control*, 2009. 37(10): p. 783-805.
82. Huotari K, Peltola M, Jansen E. The incidence of late prosthetic joint infections: a registry-based study of 112,708 primary hip and knee replacements. *Acta Orthopaedica*, 2015. 86(3): p. 321-5.
  83. Fernández-Sampedro M, Fernández-Sampedro M, Fariñas-Alvarez C, Garcés-Zarzalejo C, Alonso-Aguirre M, Salas C, Martínez-Martínez L, Fariñas, M. Accuracy of different diagnostic tests for early, delayed and late prosthetic joint infection. *BMC Infectious Diseases*, 2017. 17(1): p. 592.
  84. Pulido L, Ghanem E, Joshi A, Purtill JJ, Parvizi J. Periprosthetic Joint Infection: The Incidence, Timing, and Predisposing Factors. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2008. 466(7): p. 1710-1715.
  85. Bellova P, Bellova P, Knop-Hammad V, Königshausen M, Mempel E, Frieler S, Gessmann J, Schildhauer TA, Baecker H. Sonication of retrieved implants improves sensitivity in the diagnosis of periprosthetic joint infection. *BMC Musculoskeletal Disorders*, 2019. 20(1): p. 623-623.
  86. 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): p. 1827-1836.
  87. Portillo ME, Salvadó M, Alier A, Martínez S, Sorli L, Horcajada JP, Puig L. Advantages of sonication fluid culture for the diagnosis of prosthetic joint infection. *The Journal of Infection*, 2014. 69(1): p. 35-41.
  88. Trampuz A, Zimmerli W. Prosthetic joint infections: Update in diagnosis and treatment. Vol. 135. 2005. 243-51.
  89. Portillo ME, Salvadó M, Trampuz A, Siverio A, Alier A, Sorli L, Martínez S, Pérez-Prieto D, Horcajada JP, Puig-Verdie L Improved diagnosis of orthopedic implant-associated infection by inoculation of sonication fluid into blood culture bottles. *Journal of clinical microbiology*, 2015. 53(5): p. 1622-1627.
  90. 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 of Health Care*, 2017. 25(1): p. 137-142.
  91. Portillo ME, Salvadó M, Trampuz A, Siverio A, Alier A, Sorli L, Martínez S, Pérez-Prieto D, Horcajada JP, Puig-Verdie L Improved diagnosis of orthopedic implant-associated infection by inoculation of sonication fluid into blood culture bottles. *Journal of Clinical Microbiology*, 2015. 53(5): p. 1622-7.
  92. Lyte M, Freestone PP, Neal CP, Olson BA, Haigh RD, Bayston R, Williams PH. Stimulation of *Staphylococcus epidermidis* growth and biofilm formation by catecholamine inotropes. *The Lancet*, 2003. 361(9352): p. 130-135.
  93. Chen M, Yu Q, Sun H. Novel Strategies for the Prevention and Treatment of Biofilm Related Infections. *International Journal of Molecular Sciences*, 2013. 14(9).
  94. Holmberg A, Lood R, Mörgelin M, Söderquist B, Holst E, Collin M, Christensson B, Rasmussen M. Biofilm formation by *Propionibacterium acnes* is a characteristic of invasive isolates. *Clinical Microbiology and Infection*, 2009. 15(8): p. 787-795.

95. Tornero E, Senneville E, Euba G, Petersdorf S, Rodriguez-Pardo D, Lakatos B, Ferrari MC, Pilares M, Bahamonde A, Trebse R, Benito N, Sorli L, del Toro MD, Baraiaetxaburu JM, Ramos A, Riera M, Jover-Sáenz A, Palomino J, Ariza J, Soriano A; Characteristics of prosthetic joint infections due to *Enterococcus* sp. and predictors of failure: a multi-national study. *Clinical Microbiology and Infection*, 2014. 20(11): p. 1219-1224.
96. Esteban J, Gomez-Barrena E, Cordero J, Martín-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): p. 488-492.
97. Cazanave C, Greenwood-Quaintance KE, Hanssen AD, Karau MJ, Schmidt SM, Gomez Urena EO, Mandrekar JN, Osmon DR, Lough LE, Pritt BS, Steckelberg JM, Patel R. Rapid molecular microbiologic diagnosis of prosthetic joint infection. *Journal of Clinical Microbiology*, 2013. 51(7): p. 2280-7.
98. 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): p. 931-6.
99. Van Diek FM, Albers CGM, Van Hooff ML, Meis JF, Goosen JHM. , Low sensitivity of implant sonication when screening for infection in revision surgery. *Acta orthopaedica*, 2017. 88(3): p. 294-299.
100. Piper KE, Jacobson MJ, Cofield RH, Sperling JW, Sanchez-Sotelo J, Osmon DR, McDowell A, Patrick S, Steckelberg JM, Mandrekar JN, Fernandez Sampedro M, Patel R. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. *Journal of clinical microbiology*, 2009. 47(6): p. 1878-1884.
101. Yan Q, Karau MJ, Greenwood-Quaintance KE, Mandrekar JN, Osmon DR, Abdel MP, Patel R. Comparison of Diagnostic Accuracy of Periprosthetic Tissue Culture in Blood Culture Bottles to That of Prosthesis Sonication Fluid Culture for Diagnosis of Prosthetic Joint Infection (PJI) by Use of Bayesian Latent Class Modeling and IDSA PJI Criteria for Classification. *Journal of clinical microbiology*, 2018. 56(6): p. e00319-18.
102. Sendi P, Lötscher PO, Kessler B, Graber P, Zimmerli W, Clauss M., Debridement and implant retention in the management of hip periprosthetic joint infection. *The Bone & Joint Journal*, 2017. 99-B(3): p. 330-336.
103. Yano MH, Klautau GB, da Silva CB, Nigro S, Avanzi O, Mercadante MT, Salles MJ Improved diagnosis of infection associated with osteosynthesis by use of sonication of fracture fixation implants. *Journal of clinical microbiology*, 2014. 52(12): p. 4176-4182.
104. Giesecke MT, Schwabe P, Wichlas F, Trampuz A, Kleber C. Impact of high prevalence of *Pseudomonas* and polymicrobial gram-negative infections in major sub-/total traumatic amputations on empiric antimicrobial therapy: a retrospective study. *World journal of emergency surgery : WJES*, 2014. 9(1): p. 55-55.
105. Renz N, Müller M, Perka C, Trampuz A. Implantatassoziierte Infektion – Diagnostik. *Der Chirurg*, 2016. 87(10): p. 813-821.

106. Brown TS, Petis SM, Osmon DR, Mabry TM, Berry DJ, Hanssen AD, Abdel M. Periprosthetic Joint Infection With Fungal Pathogens. *The Journal of Arthroplasty*, 2018. 33(8): p. 2605-2612.
107. Schoof B, Jakobs O, Schmidl S, Klatte TO, Frommelt L, Gehrke T, Gebauer M. Fungal Periprosthetic Joint Infection of the Hip: A Systematic Review. *Orthopedic reviews*, 2015. 7: p. 5748.
108. Jakobs O, Schoof B, Klatte TO, Schmidl S, Fensky F, Guenther D, Frommelt L, Gehrke T, Gebauer M. Fungal periprosthetic joint infection in total knee arthroplasty: a systematic review. *Orthopedic reviews*, 2015. 7(1): p. 5623-5623.
109. Harrison JJ, Ceri H, Yerly J, Rabiei M, Hu Y, Martinuzzi R, Turner RJ Metal ions may suppress or enhance cellular differentiation in *Candida albicans* and *Candida tropicalis* biofilms. *Applied and environmental microbiology*, 2007. 73(15): p. 4940-4949.
110. Argemi X, Prévost G, Riegel P, Keller D, Meyer N, Baldeyrou M, Douiri N, Lefebvre N, Meghit K, Ronde Oustau C, Christmann D, Cianfèrani S, Strub JM, Hansmann Y. VISLISI trial, a prospective clinical study allowing identification of a new metalloprotease and putative virulence factor from *Staphylococcus lugdunensis*. *Clinical Microbiology and Infection*, 2017. 23(5): p. 334.e1-334.e8.
111. Frank KL, Reichert EJ, Piper KE, Patel R. In vitro effects of antimicrobial agents on planktonic and biofilm forms of *Staphylococcus lugdunensis* clinical isolates. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007;51(3):888-895.
112. Trampuz A, Maiolo EM, Winkler T, Perka C. Biofilm Formation on ceramic, metal and polyethylene bearing components from hip joint replacement systems. *Bone & Joint Journal Orthopaedic Proceedings Supplement*, 2016. 98-B: p. 80-80.
113. Bozic KJ, Lau EC, Ong KL, Vail TP, Rubash HE, Berry DJ. Comparative Effectiveness of Metal-On-Metal and Metal-On-Polyethylene Bearings in Medicare Total Hip Arthroplasty Patients. *The Journal of Arthroplasty*, 2012. 27(8, Supplement): p. 37-40.
114. Hipfl C, Winkler T, Janz V, Perka C, Müller M. Management of Chronically Infected Total Knee Arthroplasty With Severe Bone Loss Using Static Spacers With Intramedullary Rods. *The Journal of Arthroplasty*, 2019. 34(7): p. 1462-1469.
115. Sorlí L, Puig L, Torres-Claramunt R, González A, Alier A, Knobel H, Salvadó M, Horcajada JP. The relationship between microbiology results in the second of a two-stage exchange procedure using cement spacers and the outcome after revision total joint replacement for infection. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume*, 2012. 94-B(2): p. 249-253.
116. Esteban J, Gadea I, Pérez-Jorge C, Sandoval E, García-Cañete J, Fernandez-Roblas R, Blanco A, Prieto-Borja L, Cordero-Ampuero J., Diagnosis of spacer-associated infection using quantitative cultures from sonicated antibiotics-loaded spacers: implications for the clinical outcome. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases*, 2016. 35(2): p. 207-13.
117. Mariconda M, Ascione T, Balato G, Rotondo R, Smeraglia F, Costa GG, Conte M. Sonication of antibiotic-loaded cement spacers in a two-stage revision protocol for infected joint arthroplasty. *BMC musculoskeletal disorders*, 2013. 14: p. 193-193.

118. Askar M, Bloch B, Bayston R. Small-colony variant of *Staphylococcus lugdunensis* in prosthetic joint infection. *Arthroplasty today*, 2018. 4(3): p. 257-260.
119. Parvizi J, Zmistowski B, Berbari EF, Bauer TW, Springer BD, Della Valle CJ, Garvin KL, Mont MA, Wongworawat MD, Zalavras CG. New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clinical Orthopaedics and Related Research*, 2011. 469(11): p. 2992-2994.
120. Parvizi J. Reply to the Letter to the Editor: New Definition for Periprosthetic Joint Infection: From the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*, 2017. 475(1): p. 291-291.
121. Rosteius T, Jansen O, Fehmer T, Baecker H, Citak M, Schildhauer TA, Geßmann J. Evaluating the microbial pattern of periprosthetic joint infections of the hip and knee. *Journal of medical microbiology*, 2018. 67(11): p. 1608-1613.

## **7 Eidesstattliche Versicherung**

„Ich, Ann-Christin Nöh, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Sonikation von Endoprothesen- und Fremdmaterial bei periprothetischen Infektionen“/ „Sonication of different explanted biomaterials in patients with periprosthetic infection“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

### Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen und Präsentationen

Ann-Christin Nöh hatte folgenden Anteil an den folgenden Präsentationen:

Köster S., Nöh A., Rakow A., Winkler T., Trampuz A., Perka C, Müller M.

#### **„Unterschiedliches bakterielles Besiedelungsverhalten von Fremdmaterial in der Sonikation bei periprothetischen Infektionen“**

Vortrag: Deutscher Kongress für Orthopädie und Unfallchirurgie (DKOU 2019). Berlin, 22.-25.10.2019. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2019. DocAB13-516

Der Vortrag fasst die Studienergebnisse meiner Arbeit zusammen unter Verwendung von Tabellen und Abbildungen. Alle dort gezeigten Ergebnisse und Tabellen (S.4-10) sind aus der hier vorliegenden Studie entnommen.

---

Unterschrift, Datum und Stempel des erstbetreuenden Hochschullehrers

---

Unterschrift der Doktorandin

## **8 Curriculum vitae**

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

## **9 Danksagung**

An dieser Stelle ist es an der Zeit, mich bei all denjenigen Menschen zu bedanken, die mir die erfolgreiche Fertigstellung dieser Arbeit überhaupt ermöglicht haben.

Zunächst möchte ich mich ganz besonders bei meinem Doktorvater Herrn Priv.– Doz. Dr. med. Müller bedanken für die Überlassung dieses Themas und die geduldige und voranbringende Unterstützung des gesamten Projekts. Durch die stets konstruktiven Hilfestellungen und Gespräche, erhielt ich die Möglichkeit, mich in meinem wissenschaftlichen Arbeiten sowohl inhaltlich und als auch sprachlich weiterzuentwickeln. Dies wird auch zukünftig größten Wert für meine Arbeit haben. Vielen Dank dafür.

Dr. med. Köster und Dr. med. Rakow möchte ich danken, besonders für die Heranführung an die Thematik und die Einarbeitung in die Datenerhebung sowie im Verlauf für die weitere Unterstützung bei jeglichen Fragen.

Desweiteren möchte ich Dr. Nora Renz und Dr. Andrej Trampuz danken für das unkomplizierte und hilfreiche Bereitstellen von Arbeits- und Bildmaterial des Sonikationsverfahrens.

Mein tiefster Dank gilt meiner Familie, die zu jedem Zeitpunkt hinter meinen Entscheidungen stand und mir stets in jeder Hinsicht die größte Unterstützung geboten hat, die ich mir wünschen kann. Besonders meinen Eltern Hans-Joachim und Birgit Nöh, die mir diesen beruflichen Werdegang ermöglichten, sowie auch meinen Schwestern Nora-Sophie und Lara-Marie und meinem Freund Manuel. Diesen besonderen Menschen widme ich diese Arbeit als Dank für ihre Geduld, ihre Liebe und ihr Vertrauen in mich und für alles, was in der Zukunft noch folgen wird.