

Nuklearmedizinische Diagnostik bei schmerzhafter Knieprothese

Hintergrund

Bei schmerzhaften Knieprothesen kann eine treffsichere Unterscheidung zwischen septischer und aseptischer Lockerung einer Prothese oder postoperativen Beschwerden anderer Genese problematisch sein. Das klinische Beschwerdebild, Laboruntersuchungen, histologische Gewebeproben sowie konventionelle Röntgenbilder und zytologische Beurteilungen sind oft ohne wegweisende Aussagekraft, unspezifisch oder beides. Hochauflösende Schnittbildtechniken wie Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) sind auf Grund starker Artefaktbildungen durch das Prothesenmaterial nur eingeschränkt einsetzbar.

Die Skelettszintigraphie hat sich als „Screening“-Methode dagegen bewährt, da sie frei von Artefaktbildung ist, einfach in der Ausführung und universell einsetzbar. Die diagnostische Aussagekraft der Skelettszintigraphie beträgt zwar nur 50–70%, aber es ist allgemein akzeptiert, dass ein skelettszintigraphischer Normalbefund eine Prothesenlockerung ausschließt. Wird die Skelettszintigraphie in Dreiphasentechnik (Phase 1 und 2: arterielle und venöse Angiographie, Phase 3: spätstatische Untersuchung des Knochenstoffwechsels) eingesetzt, erhöht sich der negative prädiktive Wert der Skelettszintigraphie auf annähernd 100%. Problematisch bleiben aber Patienten, bei denen die ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD trotz normaler angiographischer Durchblutung einen erhöhten periprothetischen Knochenmine-

ralisationssaum aufzeigt. Eine Unterscheidung zwischen septischer und aseptischer Lockerung ist in einem solchen Fall sehr schwierig [2, 3, 7, 11, 16, 19, 20, 25].

Zur spezifischen Entzündungsdiagnostik hat die Immunentzündungsszintigraphie mit ^{99m}Tc-markierten ^{99m}Tc-anti-Granulozyten-Antikörpern (Behring-Werke, 250/183, Scintimun®, Granulocyte) mit 90% diagnostischer Treffsicherheit immer noch den höchsten Stellenwert unter allen bildgebenden Verfahren zur spezifischen Entzündungslokalisation. Genau wie bei der Verwendung von ^{99m}Tc-markierten autologen Granulozyten kommt es mit ^{99m}Tc-anti-Granulozyten-Antikörpern zur Lokalisation chemotaktisch aktivierter neutrophiler Leukozyten im Infektfokus. Auf Grund fehlender Chemotaxis neutrophiler Granulozyten in aseptischen Entzündungen und starker chemotaktischer Aktivierung in septischen Entzündungen ist die Immunentzündungsszintigraphie mit ^{99m}Tc-anti-Granulozyten-Antikörpern zur szintigraphischen Unterscheidung zwischen Entzündung und Infekt allgemein etabliert [16, 19, 20]. Trotz allem können diagnostische Schwierigkeiten bei Patienten mit so genannten „leichtgradigen“ Infekten (Infekte mit nur wenigen chemotaktisch aktivierten Granulozyten) auftreten, da eine treffsichere Unterscheidung zwischen aseptischer Lockerung mit begleitendem Reizerguss und Infekt mit nur geringer Anzahl von Granulozyten große Probleme aufwirft. Zudem kann ein immunentzündungsszintigraphischer Normalbe-

fund eine aseptische Lockerung nicht sicher ausschließen.

Erste Untersuchungen mit der Fluor-Deoxy-Glukose-Positronenemissionstomographie (FDG-PET) haben positive Ergebnisse zum Nachweis infektiöser Weichteilentzündungen erbracht. Bei Hüftprothesen wurde die FDG-PET ebenfalls erfolgreich zur Unterscheidung zwischen septischen und aseptischen Prothesenlockerungen eingesetzt, wogegen über falsch-positive Ergebnisse bei Patienten mit Knieprothesen berichtet wurde [26, 31].

Die vorliegende retrospektive Studie hat den diagnostischen Stellenwert sowohl der Dreiphasenskelettszintigraphie (^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD) als auch der Immunentzündungsszintigraphie mit ^{99m}Tc-anti-Granulozyten-Antikörpern (BW 250/183) bei Patienten mit schmerzhafter Knieprothese untersucht. Zudem sollte evaluiert werden, ob die Kombination aus beiden nuklearmedizinischen Untersuchungen einen weiteren diagnostischen Zugewinn ermöglichen würde.

Material und Methoden

Bei der retrospektiv evaluierten Studie handelt es sich um eine Multicenterstudie (3 Zentren) mit Patienten aus der Orthopädischen Klinik Bad Cannstatt, die in der Praxis für Nuklearmedizin Bad Cannstatt untersucht wurden. Statistische Bewertungen der Patientendaten wurden gemäß den Empfehlungen der Deklaration von Helsinki anonymisiert und an

Tab. 1 Beschreibung aller Patienten mit septischer Knieprothesenlockerung

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Fieber (Wochen)	CRP (mg/l)	BSG (mm/h)	Leukozytenzahl/mm ³	Keime	Blutpool	Lokalisierung	BW 250/183
1	8	M	-	71	68	11.300	Staph. epidermidis	+/+/+	Prothese	+/+/+
2	56	W	3	62	45	9800	Strept. viridans	+/+/-	Tibiakopf	+/+/-
3	54	W	11	44	36	8800	Staph. epidermidis	+/+/-	Tibiakopf	+/+/-
4	62	W	5	101	-	12.250	Strept. viridans	+/+/+	Prothese	+/+/-
5	78	M	-	105	72	13.200	E. coli	+/+/+	Prothese	+/+/+
6	62	W	4	-	52	-	Staph. epidermidis	+/+/-	Prothese	+/+/+
7	76	M	-	72	-	-	-	+/-/-	Tibiakopf	+/-/-
8	75	W	-	82	68	9400	Strept. viridans	+/+/+	Retro. Pat.	+/+/-
9	59	W	-	53	54	8300	Staph. aureus	+/+/+	Prothese	+/+/+
10	83	M	4	58	-	-	Staph. epidermidis	+/+/+	Retro. Pat.	+/+/-
11	84	W	-	71	66	-	Staph. aureus	+/+/+	Tibiakopf	+/+/-
Mittel	68,33		5,40	62,9	74,60	10.407				
x ± S.A.	8,18		1,10	10,1	15,22	1428,21				

CRP C-reaktives Protein,

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit,

Strept. Streptokokkus,

Staph. Staphylokokkus,

Blutpool Phase 1 und 2 der ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD, **Lokalisierung** Lokalisierung der Lockerung oder des Infekts, **Prothese** Kniegelenkprothese, **Tibiakopf** medialer/lateraler/posteriorer oder anteriorer Anteil des Tibiakopfes, **Retro. Pat.** Patellarrückfläche bzw. Abstand zum Gelenk, +/+/+ oder +/-/- Intensität des Blutpools, +/+ oder +/- Zunahme/Abnahme der BW-250/183-Aktivität über 24 h. Normalwerte: CRP ≤8,0 mg/l, Leukozyten 4,0–11,0×10⁹/l, BSG <15 mm/h.

Patient 7 hatte eine dezente Erhöhung des Blutpools, deutliche Zunahme der periprothetischen Knochenstoffwechselaktivität in Phase 3 der ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD und war mit BW 250/183 falsch-positiv.

der Philipps Universität Marburg ausgewertet. Untersucht wurden 87 Patienten (mittleres Alter 72±9 Jahre), 22 Männer und 65 Frauen mit schmerzhafter Knieprothese. Alle Patienten waren in Betreuung durch Kollegen der orthopädischen Klinik. Zwischen 2003 und 2007 erfolgten insgesamt 120 ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD-Untersuchungen (bei 8 Patienten wurde die ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD auf Grund wechselnder Beschwerdesymptomatik wiederholt). Bei 20 Patienten mit Verdacht auf septische Knieprothesenlockerung erfolgte zusätzlich eine Immuntzündungsszintigraphie mit ^{99m}Tc-anti-Granulozyten-Antikörpern (BW 250/183). Eine Operation erfolgte bei 46/87 (53%) Patienten mit anschließend histologischer Auswertung aller Präparate. Das mittlere Zeitintervall zwischen Operation und Beginn der Beschwerden betrug 11,5 Monate (Zeitraum zwischen 2 Monaten und 4 Jahren). Alle 87 Patienten wurden einer konventionellen radiologischen Untersuchung des Gelenks in 2 Ebenen unterzogen, zusätzlich gab es MRT-Untersuchungen bei 12/87 Patienten (13%) mit diagnostischen Unsicherheiten.

^{99m}Tc-Dreiphasenskelettszintigraphie (^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD)

Die ^{99m}Tc-Dreiphasenskelettszintigraphie (^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD) wurde in Phase 1 nach i.v.-Applikation von 600 MBq als angiographische arterielle Phase (0–60 s nach i.v.-Applikation), 1 min post injectionem als venöse Phase 2 und 3 h post injectionem als Phase 3 der Knochenstoffwechselphase durchgeführt. Bei allen Untersuchungen wurden dieselben technischen Rahmenbedingungen angewendet:

- Gammakamera Prism 2000, Picker, Cleveland, Ohio;
- Parallelloch;
- niedrig energetischer, hoch auflösender Kollimator (LEHR) mit einem Photopeak von 140 keV;
- Matrix 128×128;
- Aufnahmezeit 60 s direkt nach der Injektion, 3 min während der Blutpoolphase und 10 min/Bild bei den spätstatischen Einzelaufnahmen, 25 min/Bild bei den spätstatischen Ganzkörperaufnahmen.

Alle Aufnahmen wurden von 2 erfahrenen Fachärzten für Nuklearmedizin ausgewertet. Auf Grund eigener Erfahrungen [8]

erfolgte keine quantitative Bestimmung der ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD. Die Auswertung erfolgte in 2 Gruppen:

- normal – kein gesteigerter periprothetischer Mineralisationssaum oder Durchblutung bzw.
- anormal – erhöhter periprothetischer Mineralisationssaum oder Durchblutung.

Der Verdacht auf aseptische Lockerung wurde dann geäußert, wenn der periprothetische Mineralisationssaum knochenstoffwechselgesteigert war, die Durchblutung aber normal. Als septische Prothesenlockerung wurde ein erhöhter Knochenstoffwechsel bei gleichzeitig erhöhter periprothetischer Durchblutung definiert. In diesen Fällen wurde anschließend mit 3-tägiger Verzögerung eine Immuntzündungsszintigraphie mit dem ^{99m}Tc-anti-Granulozyten-Antikörper BW 250/183 durchgeführt.

Monoklonale anti-Granulozyten-Antikörper-Szintigraphie (BW 250/183)

Antikörperereigenschaften

Der murine monoklonale Antikörper (BW 250/183, CIS bio international,

France) ist ein IgG₁-Isotyp, der gegen das 180-kDa-Glykoprotein, nicht kreuz-reagierende Antigen (NCA-95) gerichtet ist, das auf der Oberfläche von Granulozyten, Myelozyten und Promyelozyten exprimiert wird [1].

Antikörpermarkierung und Applikation

Ein Milligramm des lyophilisierten intakten Antikörpers wurde mit 1850 MBq (50 mCi) ^{99m}Tc-Pertechnetat gemäß den Empfehlungen von Schwartz u. Steinsträsser [24] markiert. Die Inkubation erfolgte über 10 min bei Raumtemperatur. Nach der Inkubation wurde die zu applizierende Aktivität am „body mass index“ und dem Alter der Patienten berechnet. Die zu applizierende Aktivität betrug somit zwischen 550–750 MBq/Patient. Die Proteinantikörpermenge wurde pro Patient auf 200–250 µg des mit 550–750 MBq markierten Antikörpers begrenzt. Die Aktivität wurde langsam über einen Zeitraum von 2–3 min i.v. via Venenverweilkatheter verabreicht.

Ganzkörperaufnahmen erfolgten in anteriorer und posteriorer Sicht, Einzelaufnahmen dagegen in anteriorer, posteriorer und lateraler Sicht des Kniegelenks 4 und 24 h post injectionem (p.i.). Zur Anwendung kam eine Doppelkopf-kamera (Prism 2000, Picker, Cleveland, Ohio) mit einem Parallelloch, niedrig energetischem, hoch auflösendem (LEHR-)Kollimator, 140 keV ^{99m}Tc-Photopeak, 256×256 Matrix und eine vorgegebene Aufnahmezeit von 25 min/Bild bei Ganzkörperaufnahmen und 10 min/Bild bei Einzelaufnahmen.

Szintigraphische Bildauswertung

Die Auswertung erfolgte durch 2 Untersucher und die Beurteilung im Konsens. Computerisierte Auswertungen erfolgten zudem quantitativ gemäß den Empfehlungen von Klett et al. [16, 21]. Die gemessene Aktivität um die Kniegelenkprothese wurde mit der Region-of-interest- (ROI-)Technik eingegrenzt und mit der Aktivität des gesunden Knochenmarks verglichen. Die gemessenen Aktivitäten der frühen 4-h-p.i.-Bilder wurden im Verhältnis 1:1 auf die Bilder 24 h p.i. kopiert. Gemäß den Empfehlungen von Klett et al.

Zusammenfassung · Abstract

Radiologe 2008 DOI 10.1007/s00117-008-1703-0
© Springer Medizin Verlag 2008

S. Gratz · H. Höffken · J.W. Kaiser · T.M. Behr · H. Strosche · P. Reize

Nuklearmedizinische Diagnostik bei schmerzhafter Knieprothese

Zusammenfassung

Hintergrund. Ziel der vorliegenden Studie war die Bewertung der diagnostischen Treffsicherheit nuklearmedizinischer Untersuchungstechniken bei Patienten mit schmerzhafter Knieprothese.

Material und Methoden. Zwischen 2003 und 2007 wurden 87 Patienten mit schmerzhafter Knieprothese sowohl mit der ^{99m}Tc-Dreiphasenskelettszintigraphie (^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD; n=120) als auch mit ^{99m}Tc-anti-Granulozyten-Antikörpern (Behring-Werke 250/183; n=20) untersucht.

Ergebnisse. Ausgewertet wurden 87 Patienten mit 94 Knieprothesen mit Verdacht auf septische Prothesenlockerung. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert sowie die diagnostische Genauigkeit mit der ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD zur Unterscheidung zwischen septischer und aseptischer Knieprothesenlockerung betru-

gen 100, 85, 55, 100, 73 und bei BW 250/183 91, 66, 76, 85, 80%. Ein signifikanter Zugewinn an diagnostischer Genauigkeit mit entsprechend 94, 88, 89, 95 und 89% (p<0,001) konnte erreicht werden, wenn beide Methoden kombiniert ausgewertet wurden.

Schlussfolgerung. Beide Methoden alleine haben einen hohen negativen prädiktiven Aussagewert, aber die Kombination beider Methoden ergänzen sich, sodass ein signifikanter Zugewinn an diagnostischer Genauigkeit und positivem prädiktivem Aussagewert zum spezifischen Nachweis einer Knieprothesenlockerung erreicht werden kann.

Schlüsselwörter

Knieprothese · Nuklearmedizin · Entzündungsdiagnostik · Prothesenlockerung · Patella

Nuclear medical imaging in case of painful knee arthroplasty

Abstract

Rationale. The aim of the present study was to calculate the overall diagnostic accuracy of nuclear medical imaging in patients with painful knee arthroplasty.

Material and methods. This retrospective study of all patients (n=87) where a ^{99m}Tc-triple phase bone scintigraphy (TPBS; n=120) and ^{99m}Tc-anti-granulocyte scintigraphy (BW 250/183; n=20) for a painful knee arthroplasty was performed between 2003 and 2007.

Results. A total of 87 patients with 94 knee arthroplasties were examined to detect septic and aseptic loosening and to differentiate between them. The sensitivity, specificity, the positive and negative predictive value and accuracy of TPBS for the detection of septic knee arthroplasty loosening was 100%, 85%,

55%, 100%, 73% and for BW 250/183 was 91%, 66%, 76%, 85%, 80% for sepsis, respectively. A significant increase in diagnostic accuracy with 94%, 88%, 89%, 95% und 89% (p<0.001) could be achieved when both methods were used in combination.

Conclusion. Both methods alone have high negative predictive values, but the combination of both is complementary and significantly increases the diagnostic accuracy and positive predictive value for final diagnosis of knee arthroplasty loosening.

Keywords

Knee arthroplasty · Nuclear medical imaging · Infection diagnosis · Arthroplasty loosening · Patella

Tab. 2 Beschreibung aller Patienten mit falsch-positiv erhöhtem Blutpool, verursacht durch zu geringen Abstand der Patellarückfläche zum Prothesengleitlager (n=7) und aseptischer Lockerung der Kniegelenkprothese (n=2)

Patient	Alter (Jahre)	Geschlecht	Fieber (Wochen)	CRP (mg/l)	BSG (mm/h)	Leukozytenzahl/mm ³	Lokalisierung	Blutpool	BW 250/183
1	71	M	-	33	9	-	Retro. Pat.	+/+	+/-
2	85	M	-	44	7	-	Retro. Pat.	+/+	+/-
3	66	W	-	48	-	3500	Retro. Pat.	+/-	+/-
4	49	W	-	56	22	2800	Prothese	+/-	+/-
5	74	W	2	34	31	3600	Retro. Pat.	+/+	+/-
6	69	W	3	39	18	4200	Prothese	+/-	+/-
7	72	W	-	51	-	-	Retro. Pat.	+/+	+/-
8	81	M	-	39	-	-	Retro. Pat.	+/+	+/-
9	67	W	3	-	19	2500	Retro. Pat.	-	-
Mittel	70,34	-	2,6	-	17,6	3320	-	-	-
x ± S.A.	19,65	-	0,45	-	9,04	560,40	-	-	-

CRP C-reaktives Protein,

BSG Blutsenkungsgeschwindigkeit, **Retro. Pat.** zu geringer Abstand zwischen Patellarückfläche und Prothesengleitlager, **Blutpool** Phase 1 und 2 der ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD, +/+ oder -/- Intensität des Blutpools,

+/- oder +/- Zunahme/Abnahme der BW-250/183-Aktivität über 24 h. Normalwerte: CRP ≤8,0 mg/l, Leukozyten 4,0–11,0×10⁹/l, BSG <15 mm/h.

Tab. 3 Einzelstatistik für die beiden szintigraphischen Auswertungen von ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD und BW 250/183 bei Patienten mit Verdacht auf septische Lockerung der Kniegelenkprothese

	^{99m} Tc-Dreiphasen-DPD (%)	BW 250/183 (%)
Sensitivität	100	91
Spezifität	85	66
Positiver prädiktiver Wert	55	76
Negativer prädiktiver Wert	100	85
100/85%		
Diagnostische Treffsicherheit	73	80

Zur Diagnosesicherung wurden Biopsien, intraoperativer Keimnachweis und Histologie verwendet.

Tab. 4 Gesamtstatistik der Ergebnisse von ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD und BW 250/183 bei Patienten mit Verdacht auf septische oder aseptische Lockerung der Kniegelenkprothese

^{99m} Tc-Dreiphasen-DPD/BW 250/183	Gesamtstatistik (%)
Sensitivität	94
Spezifität	88
Positiver prädiktiver Wert	89
Negativer prädiktiver Wert	95
Diagnostische Treffsicherheit	89

[16] lag dann eine septische Prothesenlockerung vor, wenn eine ROI-Aktivitätszunahme über einen Zeitraum von 24 h von 10% oder mehr nachgewiesen werden konnte [16, 21]. Auf eine computerisierte Auswertung der ^{99m}Tc-Dreiphasenskelettszintigraphie wurde wie oben erwähnt bewusst verzichtet.

Ein korrekt positiver szintigraphischer Infektnachweis lag vor, wenn als Gegenprobe zur Szintigraphie eine positive Histologie oder Biopsie oder Besserung der Beschwerden nach spezifischer Antibiotikatherapie erbracht werden konnte. Ein falsch-positiver Befund lag vor, wenn bei der ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD ein erhöhter Blutpool, aber bei der Gegenprobe ein negatives Ergebnis vorlag.

Ein korrekt negativer Befund lag dann vor, wenn ein normaler periprothetischer Uptake bei normaler Gegenprobe vorlag. Ein falsch-negativer Befund lag vor, wenn bei der ^{99m}Tc-Dreiphasen-DPD ein normaler Blutpool, aber bei der Gegenprobe ein positives Ergebnis vorlag [16].

Histologische Beurteilung

Zur Anwendung kamen die Mirra-Empfehlungen [18]:

eine *schwergradige* Osteomyelitis lag vor bei Pus, Nekrose mit granulären Plasmazellen, lymphozytären Infiltraten oder nur Plasmazellen bzw. Lymphozyten alleine;

eine *mittelgradige* Osteomyelitis bei Plasmazellen, lymphoplasmazellulären Infiltraten, beginnendem Granulations- oder Narbengewebe;

eine *leichtgradige* Osteomyelitis bei geringgradigen lymphoplasmazellulären Infiltraten, überwiegend Sklerose und Narbengewebe.

Statistik

Werte für Sensitivität, Spezifität, positiven und negativen prädiktiven Wert sowie diagnostische Treffsicherheit wurden bei den Szintigraphien mit dem „One-way-analysis-of-variance“- (ANOVA-) Test berechnet, zur Anwendung kam die Software GraphPad InStat 3.00 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA). Die Ergebnisse wurden als Mittelwert und Standardabweichung $x \pm$ Standardabweichung definiert. In-vitro-Laborbefunde wurden auf Signifikanzen mittels des gepaarten Students t-Test untersucht.

Ergebnisse

Laborwerte

Mit zunehmendem Grad der CRP-Erhöhung konnte eine Zunahme der Bindungs-

aktivität im Infekt mit der BW-250/183-Szintigraphie nachgewiesen werden, so dass eine direkte Korrelation zwischen beiden besteht ($p > 0,001$). Bei Patienten mit leichtgradiger Osteomyelitis waren die Ergebnisse für Leukozyten im Blutserum überwiegend normal, wogegen BSG und CRP leichtgradig erhöht waren (■ **Tab. 1, 2**). Bei schwerer Osteomyelitis waren Leukozyten, BSG und CRP signifikant höher (■ **Tab. 1, 2**). Signifikante Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Entzündungsgraden konnten an Hand von CRP ($p < 0,001$) am besten nachgewiesen werden. Signifikante Unterschiede bestanden ebenfalls zwischen ($p > 0,0001$) BSG und Leukozyten im Fall einer leichten/mittelgradigen sowie schweren/mittelgradigen Infektion.

Auswertungen der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD-Gruppe

Bei 87 Patienten mit 94 Knieprothesen (symptomatisch 79, asymptomatisch 8) wurden insgesamt 120 ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD durchgeführt. Der Zeitraum zwischen Operation und Beginn der Beschwerden lag bei 2 Monaten bis 5 Jahren.

Ergebnisse

Bei 53 Patienten (61%) wurde ein Normalbefund und bei 34 Patienten (39%) ein pathologischer Befund mit Knieprothesenlockerung festgestellt. Bei 11/34 Patienten lag eine septische und bei 23/34 eine aseptische Knieprothesenlockerung vor; die Diagnosesicherung erfolgte operativ mit histologischer Bewertung. Bei 20 Patienten wurde eine erhöhte Blutpoolaktivität (Phase 1, 2 der Dreiphasen-DPD) festgestellt und als verdächtig auf septische Lockerung beschrieben. Bei diesen 20 Patienten wurde die ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD 38-mal durchgeführt. Die ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD zeigte richtig-positive Ergebnisse bei 11/20 Patienten (55%) und falsch-positive Ergebnisse bei 9/20 Patienten (45%). Der Grund für die falsch-positiven Ergebnisse war eine starke, entzündliche Reizung der Knieprothese auf Grund eines zu geringen Abstands der Patellarrückfläche und dem Prothesengleitlager bei 7 Patienten. Bei 2 Patienten lag



Abb. 1 ▲ 66-jährige Patientin mit erhöhtem Blutpool auf Grund eines zu geringen Abstands der Patellarückfläche zum Prothesengleitlager. Ein Infekt wurde richtig ausgeschlossen, die Erhöhung des Blutpools war nur gering und projizierte sich auf den Patellaoberpol bzw. den suprapatellaren Strecksehnenansatz. Die Immunentzündungszintigraphie zeigte eine Abnahme der Aktivität innerhalb 24 h von ROI 13 auf 5%

eine weiter vorangeschrittene aseptische Lockerung der Knieprothese vor.

Erkenntnisse

Insgesamt wurde in der vorliegenden Studie ein zu geringer Abstand zwischen der Patellarückfläche und dem Prothesengleitlager bei 32 von 87 Patienten beobachtet. Die ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD zeigte einen deutlich erhöhten Blutpool bei 7/32 Patienten in Höhe der Patellarückfläche (falsch-positives Ergebnis wie bereits oben beschrieben) und eine diskret erhöhte Blutpoolaktivität bei 25/32 Patienten. Gründe hierfür waren bei 9/32 Patienten eine inkomplette Revision der Patella, Patella bipartita bei 2/32 und ein zu geringer Abstand postoperativ zwischen Patellarückfläche und Prothesengleitlager bei 21/32 Patienten. Bei dieser Gruppe von Patienten wurde ein Infekt richtig-positiv bei 25/32 Patienten ausgeschlossen, da sich die erhöhte Blutpoolaktivität bei 16/25 Patienten entweder auf den oberen oder unteren Rand der Patella projizierte oder aber in Höhe der Patellarückfläche auftrat. Der Grund hierfür war jeweils ein zu geringer Abstand und eine dadurch aufgetretene Reizreaktion am Prothesengleitlager (■ **Abb. 1**). Bei 9/25 Patienten konn-

te kein Grund für die diskret erhöhte Blutpoolaktivität in Höhe der Kniegelenkprothese gefunden werden. Möglicherweise lag noch Restsynoviagewebe vor, oder aber kleinere Materialabriebe waren verantwortlich für die Entzündungen. Bei 9 dieser Patienten wurde als lokale Therapie erfolgreich eine Radiosynoviorthese mit 185 MBq ^{90}Y triumzitrat [9] durchgeführt.

Falsch-positive Befunde lagen bei Anwendung der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD vor, wenn eine diskret erhöhte Blutpoolaktivität in Höhe des medialen oder lateralen Tibiakopfaufsatzplateaus bei übergewichtigen Patienten mit Mikrofrakturen auftrat, bei statischer Fehlbelastung und/oder Überlastung der Knieprothese innerhalb der ersten 4–8 Wochen postoperativ ($n=6$; ■ **Abb. 2**). Bei 53 (61%) Patienten konnte mit spätstatischen Aufnahmen der Skelettszintigraphie eine Prothesenlockerung richtig-positiv ausgeschlossen werden, wenn 12–15 Monate postoperativ der knöcherne Einbau der Prothese abgeschlossen war. Zeichen einer beginnenden Knieprothesenlockerung dagegen waren bei 18/23 Patienten nachweisbar (■ **Abb. 3**; ■ **Tab. 3**), wenn 15 Monate postoperativ eine erhöhte Knochen-

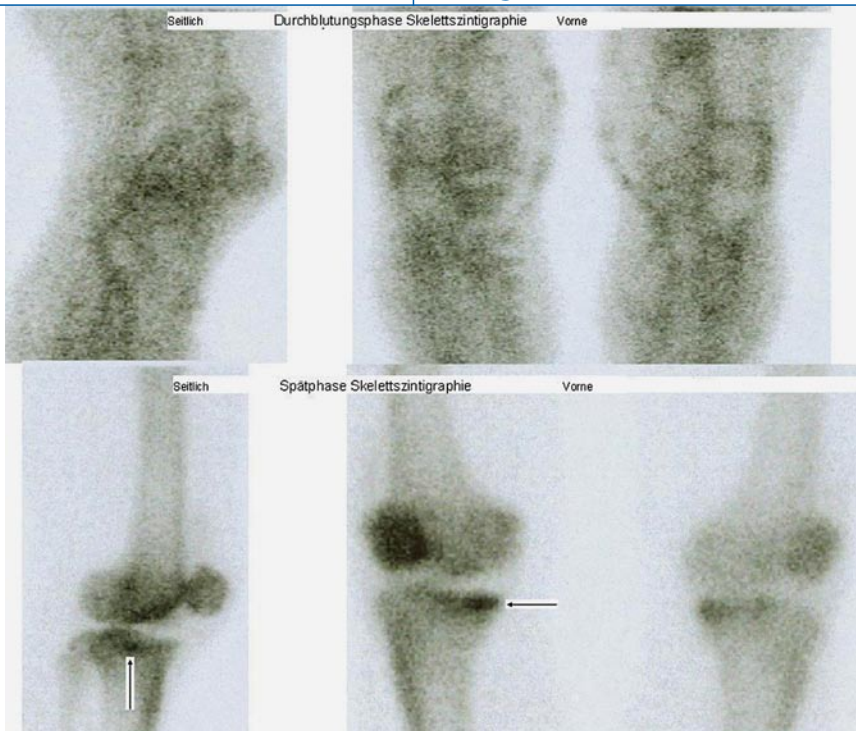


Abb. 2 ▲ Erhöhte Knochenstoffwechselaktivität in Phase 3 der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD im Bereich des medialen und posterioren Anteils des Tibiakopfes. Bei diesem 57-jährigen Patienten handelte es sich um Mikrofrakturen durch Übergewicht 5 Monate postoperativ

stoffwechselaktivität am medialen und posterioren Anteil des Tibiakopfes auftrat. Bei keinem Patienten wurde eine beginnende Lockerung im anterioren Teil des Tibiakopfes beobachtet. Bei 11 Patienten mit septischer Knieprothesenlockerung wurde eine erhöhte Knochenstoffwechselaktivität periprothetisch sowohl im tibialen als auch femoralen Kompartiment diagnostiziert.

Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert sowie die diagnostische Treffsicherheit der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD bei Patienten mit Verdacht auf septische Prothesenlockerung betragen 100/85/55/100/73%.

Auswertungen der BW-250/183-Gruppe

Bei 20 mit BW 250/183 untersuchten Kniegelenkprothesen gab es 8 positive und 12 negative histologische Ergebnisse. BW 250/183 erbrachte in 13 Fällen einen positiven und bei 7 einen negativen Befund. Von den 7 negativen Befunden handelte es sich in 6/7 Fällen um richtig-negative Ergebnisse: die quantitative Bestimmung der Aktivitätsmessungen über 24 h erbrachte überwiegend eine Abnahme der

Aktivität von 29% oder eine Zunahme von nur 6%. Zu einem falsch-negativen Ergebnis kam es bei einem Patienten, bei dem eine Zunahme von nur 7% gemessen wurde (und somit unterhalb des „cut off“ von 10% lag).

Bei 2 Patienten wurde eine aseptische Lockerung der Knieprothese mit BW 250/183 nicht erkannt. Von 10 positiven BW-250/183-Befunden waren 10 richtig-positiv: über 24 h kam es bei der quantitativen Auswertung zu einer Zunahme der Aktivität von 19–115% (■ **Abb. 4**). Drei positive BW-250/183-Ergebnisse waren falsch-positiv; die Zunahme der Aktivität im Untersuchungszeitraum betrug zwischen 12 und 35%.

Bei 2 Patienten mit aseptischer Lockerung der Knieprothese konnte BW 250/183 einen Infekt richtig-positiv ausschließen, zeigte jedoch keinen Hinweis auf Lockerung der Prothese. Sensitivität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert sowie die diagnostische Treffsicherheit von BW 250/183 zum Nachweis einer septischen Knieprothesenlockerung betrug 91/66/76/85/80%. Ein Ausschluss einer aseptischen Knieprothesenlockerung mit BW 250/183 alleine war nicht möglich, da mechanisch induzierte, endostale Kno-

chenveränderungen keine ausreichende Chemotaxis auf Granulozyten ausüben. Falsch-positive Ergebnisse traten mit BW 250/183 dann auf, wenn eine ausgeprägte synovitische Reizreaktion im Knieprothesengelenk vorlag. Bei 6 Patienten, die unter laufender antibiotischer Therapie standen, kam es mit BW 250/183 zu 4 richtig-positiven, einem richtig-negativen und einem falsch-negativen Ergebnis.

Kombination der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD- und BW-250/183-Gruppe

Ein statistisch signifikanter Zugewinn an diagnostischer Treffsicherheit der nuklearmedizinischen Diagnostik ($p < 0,001$) von über 90% konnte erreicht werden, wenn die szintigraphische Beurteilung einer septischen oder aseptischen Lockerung der Knieprothese durch das Kombinieren der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD- und BW-250/183-Gruppe vorgenommen wurde (■ **Tab. 4**). Alle Patienten ($n=9$), die mit der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD falsch-positive Ergebnisse einer septischen Lockerung gezeigt haben, wurden mit BW 250/183 richtig-negativ als aseptisch bewertet. Umgekehrt verhielt es sich bei Patienten mit aseptischer Lockerung ($n=2$), die mit BW 250/183 nicht erkannt, aber mit der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD richtig-positiv bewertet wurden (normale Durchblutung in den Frühphasen, gesteigerte periprothetische Mineralisation in der Spätphase).

Kräftige synovitische Reizreaktionen, die bei 3 Patienten zu falsch-positiven Ergebnissen mit BW 250/183 führten, konnten dagegen auf Grund einer nur leicht erhöhten Durchblutung mit der Dreiphasen-DPD in den Frühphasen als unwahrscheinlich eingestuft werden, sodass unter Einbezug klinischer Daten eine Sepsis richtig-negativ ausgeschlossen wurde. Ein Patient mit länger bestehender Antibiotikatherapie und „leichtgradigem“ Infekt wurde mit BW 250/183 nicht erkannt. Die Dreiphasen-DPD zeigte bei diesem Patienten eine normale Durchblutung in den beiden Frühphasen, aber eine starke periprothetische Knochenmineralisation in der Spätphase, sodass richtig-positiv der Befund einer chronisch septischen Knieprothesenlockerung mit der Dreiphasen-DPD geäußert wurde.

Schlussfolgerungen

Zehn Jahre nach einer Prothesenimplantation kommt es bei 50% aller radiologisch untersuchten Prothesen zu Auffälligkeiten, die auf eine Lockerung hindeuten. Bei 30% aller untersuchten Prothesen ist dann tatsächlich ein Prothesenwechsel notwendig [3, 12, 13]. Trotz besserer Materialien, die jetzt bei Prothesen zum Einsatz kommen, häufen sich trotz alledem Hinweise, dass Prothesenlockerungen überwiegend durch entzündliche Immunprozesse verursacht werden [17].

Man geht davon aus, dass es auf Grund von Metall- und Knochenfragmenten periprothetisch zu Rückständen („Debrisbildung“) kommt, die ihrerseits zur Aktivierung von Phagozyten führen. Ein enzymatischer Abbau dieser Rückstände ist nur inkomplett möglich und führt konsekutiv zu erneuten Phagozytenaktivierungen. Dadurch werden proinflammatorische Zytokine und proteolytische Enzyme stimuliert, die ihrerseits zu einer Schädigung von Knochen und Knorpel mit anschließender Induktion von Immunprozessen führen. Die so eingeleitete Entzündungsreaktion bewirkt die Bildung von Osteolysen und hierdurch verursachtem Knochenschwund mit anschließender Lockerung der Prothesen [17, 28, 30].

Die Infektionsrate nach Erstimplantationen beträgt bei Hüftprothesen 1% und bei Knieprothesen 2%. Nach Revisionsoperationen steigt die Wahrscheinlichkeit für eine Infektbildung bei Hüftprothesen auf 3% und bei Knieprothesen sogar auf 5% [10]. Etwa 1/3 dieser Infektionen findet innerhalb der ersten 3 Monate postoperativ statt, ein weiteres Drittel nach einem Jahr und alle anderen später [29]. Histopathologisch sind die entzündlichen Begleitreaktionen einer septischen und einer aseptischen Prothesenlockerung ähnlich, mit einem wichtigen Unterschied: neutrophile Granulozyten kommen bei einer aseptischen Lockerung so gut wie nicht vor, sind jedoch bei Infektionen in einer hohen Anzahl präsent [4, 29].

Es gibt viele Erfahrungen mit der nuklearmedizinischen Diagnostik von Patienten mit Hüftprothesen und dem Einsatz der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD, wenige und teilweise etwas widersprüchliche Informationen liegen dagegen für Patienten

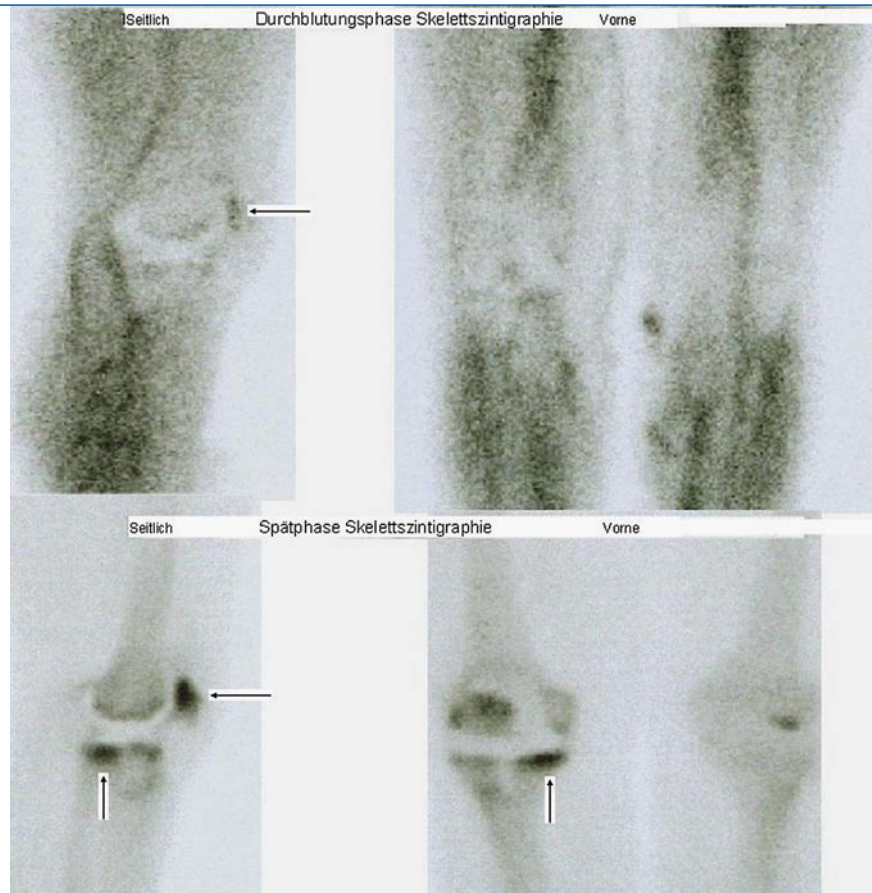


Abb. 3 ▲ Eine 77-jährige Patientin mit klinischem Verdacht auf aseptische Lockerung der Knieprothese. Die Spätaufnahmen Phase 3 der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD zeigen eine erhöhte Knochenstoffwechselaktivität am medialen und posterioren Tibiakopf. Die synovitische Begleitreaktion wurde überwiegend durch die Reizung der Patellarrückfläche und nicht durch die Lockerung verursacht

mit schmerzhaften Knieprothesen vor. Als hochgradig verdächtig auf eine septische Knieprothesenlockerung beschrieben sind Veränderungen der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD mit gesteigerter angiographischer Phase 1, 2 und gesteigertem periprothetischem Mineralisationssaum in Phase III. Eine aseptische Lockerung liegt dagegen vor, wenn Phase 1 und 2 normal, aber Phase 3 fokal z. B. an der Prothesenspitze gesteigert sind.

Problematisch sind aber Patienten mit Knieprothesen, die in den ersten 24 Monaten postoperativ untersucht werden. Nichtgeloockerte, asymptomatische Knieprothesen weisen innerhalb der ersten 12 Monate postoperativ bei 20% der Patienten einen erhöhten periprothetischen Mineralisationssaum in Phase 3 der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD auf und bei 12,5% innerhalb der ersten 24 Monate [5, 14]. Dagegen schließt ein normaler periprothetischer Mineralisationssaum in Phase 3 der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD eine aseptische oder

septische Prothesenlockerung auch bei symptomatischen Patienten aus [15].

In der vorliegenden Studie kam es zu einer erhöhten Anzahl von Untersuchungen mit leicht gesteigerter Durchblutung in Phase 1, 2 der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD und diskret erhöhter Mineralisation in Phase 3. Statistisch resultierten hieraus ein unbefriedigender positiver prädiktiver Wert und diagnostische Treffsicherheit der Untersuchungsmethode mit nur 55% und 76% zum Nachweis einer septischen Knieprothesenlockerung. Der Grund hierfür war bei 9/20 Patienten eine ausgeprägte Reizreaktion im Bereich der Patella, die zu eng am Knieprothesengleittlager zu liegen kam und gegen dieses Lager gedrückt wurde (ausgeprägter Abrieb mit Immunreizreaktion). Bei 6 Patienten dagegen kam es zu erhöhten Mineralisationsbauprozessen in Höhe des medialen oder lateralen Tibiakopfaufsatzplateaus der Prothese auf dem Boden von

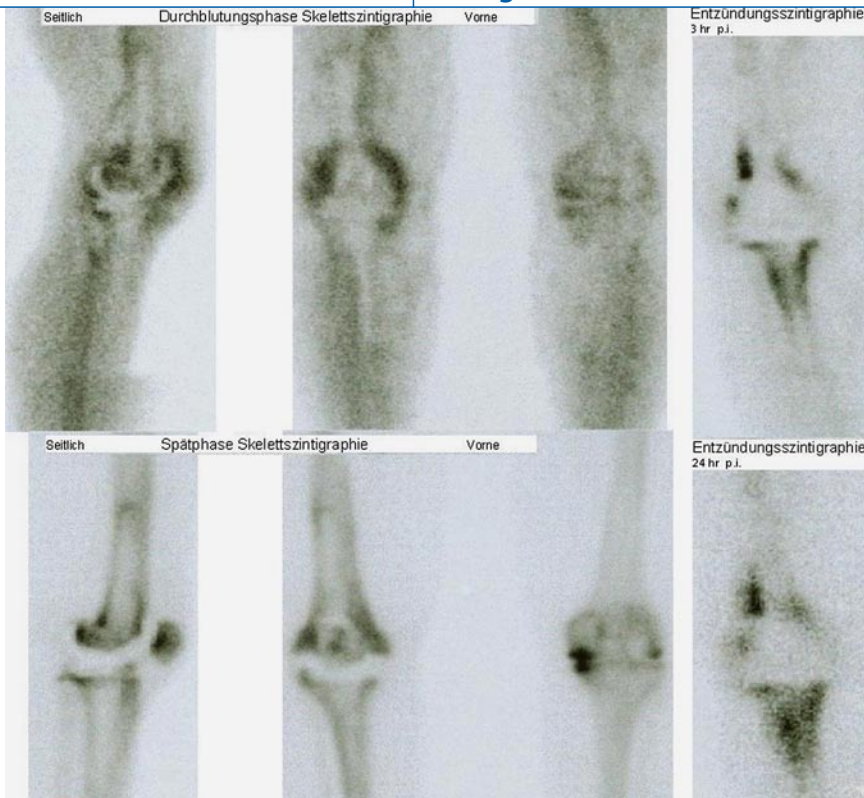


Abb. 4 ▲ 78-jährige Patientin mit septischer Lockerung der Kniegelenkprothese. Die Blutpoolaktivität in Phase 1 und 2 der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD sowie die periprothetische Knochenstoffwechselmineralisation in Phase 3 um die gesamte Prothese herum sind typischerweise erhöht. BW 250/183 zeigte in den quantitativen Aufnahmen eine Zunahme der Aktivität innerhalb von 24 h von ROI 46 auf 61%

Mikrofrakturen bei Übergewicht oder Überlastung zu früh nach der Operation.

Bei diesen Patienten war es dagegen möglich, eine septische Lockerung richtig-negativ auszuschließen, wenn zu einem späteren Zeitpunkt (3 Tage Zeitunterschied zur ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD) zusätzlich eine Immunentzündungsszintigraphie mit ^{99m}Tc -anti-Granulozyten-Antikörpern BW 250/183 durchgeführt wurde. BW 250/183 schloss richtig-negativ eine Infektion bei allen Patienten aus, bei denen entweder in der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD ein erhöhter Blutpool in Phase 1, 2 vorlag oder ein gesteigerter Mineralisationsaum in Phase 3. Der Grund hierfür erklärt sich durch den Autoimmunreizzustand bei aseptischen Lockerungen und dem histologisch niedrigen Anteil von weniger als 10% neutrophiler Granulozyten [30].

Die Entzündungsszintigraphie mit ^{99m}Tc -HMPAO-markierten autologen Leukozyten und ^{99m}Tc -anti-Granulozyten-Antikörpern bei Hüft- und Knieprothesen kommt seit kurzem verstärkt zur Anwendung [16, 21]. Eine treffsichere

Diagnose bei der Fragestellung septische oder aseptische Prothesenlockerung mit der Entzündungsszintigraphie ist ohne Zuhilfenahme radiologischer Untersuchungen oder skelettszintigraphischer Aufnahmen nur möglich, wenn die Speicherintensität der Entzündungsszintigraphie periprothetisch entweder mit dem Speicherverhalten eines Referenzpunktes des gesunden Knochenmarks an anderer Stelle verglichen wird oder aber quantitative Bestimmungen durchgeführt werden [6, 22].

Diagnostisch weit auseinander liegende Ergebnisse für Sensitivität und Spezifität mit 50–100% sowie 45–100% wurden berichtet [22]. Die diagnostische Treffsicherheit der Methode war insgesamt unbefriedigend niedrig. Eine Verbesserung der diagnostischen Aussagekraft konnte erreicht werden, wenn quantitative Bestimmungen der chemotaktisch aktivierten Granulozytenmigration durchgeführt wurden [1]. Bei diesen quantitativen Auswertungen wird die über 24 h zunehmende spezifische Anreicherung der chemotaktisch aktivierten, ^{99m}Tc -markierten

autologen Granulozyten oder ^{99m}Tc -markierten Antikörpern im Entzündungsherd mit dem abnehmenden Speicherverhalten im gesunden umgebenden Knochenmark verglichen. Trotz alledem konnte in der vorliegenden Studie mit dieser Auswertungsmethode nur eine Spezifität von lediglich 66% erreicht werden. Der Grund hierfür sind 3 Patienten, bei denen es auf Grund einer stark ausgeprägten unspezifischen synovialen Reizreaktion zu falsch-positiven Ergebnissen kam.

Betrachtet man die Ergebnisse für die ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD und BW 250/183 getrennt, kam es in der vorliegenden Studie bei beiden Untersuchungsmethoden zu einer relativ hohen Anzahl falsch-positiver Ergebnisse. Bei der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD waren es 9 und bei BW 250/183 drei falsch-positive Befunde. Statistisch ergaben sich hieraus niedrige Werte für den positiven prädiktiven Aussagewert der einzelnen Methode mit 55% für die ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD und 76% für BW 250/183. Die diagnostische Treffsicherheit beider Methoden betrug zwischen 73 und 80%. Ein signifikanter Zugewinn an positivem prädiktivem Aussagewert und diagnostischer Treffsicherheit von >90% konnte dagegen in der vorliegenden Studie dadurch erreicht werden, dass die Ergebnisse der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD und BW-250/183-Untersuchungen kombiniert und nicht getrennt ausgewertet wurden. Alle falsch-positiven Ergebnisse (n=9) der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD bei Patienten mit skelettszintigraphischem Verdacht auf septische Knieprothesenlockerung wurden mit BW 250/183 richtig-positiv als aseptisch beurteilt.

Aseptische Knieprothesenlockerungen (n=2) dagegen, die mit BW 250/183 nicht erkannt wurden, konnten mit den spätstatischen Phase-3-Bildern der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD auf Grund der anatomisch besseren Aussagekraft korrekt beurteilt werden. Falsch-positiv Ergebnisse (n=3) mit BW 250/183 bei Patienten mit ausgeprägter Reizreaktion und Synovitis zeigten in der Frühphase 1, 2 der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD nur einen diskret gesteigerten Blutpool, sodass ein septisches Geschehen unwahrscheinlich war. Bei einem Patient mit „leichtgradigem“ Infekt nach mehrjähriger, wiederholter Antibiotikatherapie kam es mit BW 250/183 zu einem

falsch-negativen Ergebnis. Die Spätphase 3 der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD zeigte aber eine deutlich gesteigerte periprotehtische Knochenmineralisation bei annähernd normalen Durchblutungsverhältnissen in den Frühphasen 1 und 2, sodass auf Grund dieser Bilder der richtige Verdacht auf chronisch septische Knieprothesenlockerung geäußert wurde.

Ähnlich gute Ergebnisse konnten neuerdings durch die Fusion nuklearmedizinischer und radiologischer Bildgebung mittels PET/CT [26] erzielt werden. Obwohl die PET/CT überragende diagnostische Bewertungen bei verschiedenen Krankheiten ermöglicht, ist deren Anwendung in der Praxis auf Grund einer fehlenden Ziffer im Kassenleistungskatalog bislang noch auf wissenschaftliche universitäre Zentren begrenzt.

Fazit für die Praxis

Die nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden mit der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD und ^{99m}Tc -anti-Granulozyten-Antikörpern (BW 250/183) haben auch bei Patienten mit schmerzhafter Knieprothese gute Ergebnisse bzgl. der Diagnosefindung gezeigt. Beide Untersuchungsmethoden alleine sind durch einen hohen negativen prädiktiven Aussagewert gekennzeichnet, da ein Normalbefund der ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD eine Lockerung und ein Normalbefund der BW 250/183 ein infektiöses Geschehen weitgehend ausschließt. Ein statistisch signifikanter Zugewinn an diagnostischer Aussagekraft und insbesondere positivem prädiktivem Vorhersagewert dieser nuklearmedizinischen Untersuchungsmethoden kann durch ein kombiniertes Auswerten der Untersuchungen deutlich gesteigert werden, da beide Methoden sich gegenseitig komplementär ergänzen. Es ist empfehlenswert, in der Praxis zuerst eine ^{99m}Tc -Dreiphasen-DPD durchzuführen und bei Verdacht auf ein septisches Geschehen eine ^{99m}Tc -anti-Granulozyten-Antikörper- (BW-250/183-)Szintigraphie im Abstand von 3 Tagen anzuschließen.

Korrespondenzadresse

PD Dr. Dr. S. Gratz



Praxis für Nuklearmedizin
und Radiologie,
Seelbergstr. 11, 70372 Stuttgart
Nuklearmedizin-Gratz@gmx.net

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Becker W, Dölkemeyer U, Gramatzki M et al. (1993) Use of immunoscintigraphy in the diagnosis of fever of unknown origin. *Eur J Nucl Med* 20: 1078–1083
2. Daniels AU, Tooms RE, Harkess JW (1998) Arthroplasty: introduction and overview. In: Canale ST (ed) *Campbell's operative orthopaedics*, 9th edn. Mosby, St Louis, pp 211–227
3. Deep infections of total joint replacement (1999) Publication no. PA-00-014, Bethesda, Md. National Institutes of Health, December 1999
4. Della Valle CJ, Bogner E, Desai P et al. (1999) Analysis of frozen sections of intraoperative specimens obtained at the time of reoperation after hip or knee resection arthroplasty for the treatment of infection. *J Bone Joint Surg [Am]* 81: 684–689
5. Duus BR, Boeckstyns M, Staegeger C (1990) The natural course of radionuclide bone scanning in the evaluation of total knee replacement – a 2 year prospective study. *Clin Radiol* 41: 341–343
6. Gomez-Luzuriaga MA, Galan V, Villar JM (1988) Scintigraphy with Tc, Ga and In painful total hip prosthesis. *Int Orthop* 12: 163–167
7. Guyton JL (1998) Arthroplasty of ankle and knee. In: Canale ST (ed) *Campbell's operative orthopaedics*, 9th edn. Mosby, St Louis, pp 232–285
8. Gratz S, Oestmann JW, Dörner J et al. (2000) Pretreated vertebral osteomyelitis: evaluation with gallium-67-citrate SPECT. *Nucl Med Comm* 21: 111–120
9. Gratz S, Göbel D, Behr TM et al. (1999) Correlation between the radiation dose, synovial thickness and the efficacy of radiosynoviothetosis. *J Rheumatol* 26: 1242–1249
10. Hanssen AD, Rand JA (1998) Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]* 80: 910–922
11. Harkess JW (1998) Arthroplasty of hip. In: Canale ST (ed) *Campbell's operative orthopaedics*, 9th edn. Mosby, St Louis, pp 296–456
12. Harris WH, Sledge CB (1990) Total hip and total knee replacement (1). *N Engl J Med* 323: 725–731
13. Harris WH, Sledge CB (1990) Total hip and total knee replacement (2). *N Engl J Med* 323: 801–807
14. Hofmann AA, Wyatt RW, Daniels AU et al. (1990) Bone scans after total knee arthroplasty in asymptomatic patients. Cemented versus cementless. *Clin Orthop Relat Res* 251: 183–188
15. Kantor SG, Schneider R, Insall JN, Becker MW (1990) Radionuclide imaging of asymptomatic versus symptomatic total knee arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 260: 118–123
16. Klett R, Kordelle J, Stahl U et al. (2003) Immunoscintigraphy of septic loosening of knee endoprosthesis: a retrospective evaluation of the antigenulocyte antibody BW 250/183. *EJNM* 30: 1463–1466
17. Maloney WJ, Smith RL (1995) Periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty: the role of particulate wear debris. *J Bone Joint Surg [Am]* 77: 1448–1461
18. Mirra JM, Marder MD, Amstutz HC (1982) The pathology of failed total joint arthroplasty. *Clin Orthop* 170: 175–183
19. Palestro CJ (1993) Scintigraphic evaluation of infected hip and knee replacements. In: Thrall JH (ed) *Current practice of radiology*. Mosby, St Louis, pp 367–371
20. Palestro CJ, Torres MA (1997) Radionuclide imaging in orthopedic infections. *Semin Nucl Med* 27: 334–345
21. Pelosi E, Baiocco C, Pennone M et al. (2004) Bisi G ^{99m}Tc -HMPAO-leukocyte scintigraphy in patients with symptomatic total hip or knee arthroplasty: improved diagnostic accuracy by means of semi-quantitative evaluation. *J Nucl Med* 45: 438–444
22. Pring DJ, Henderson RG, Rivett AG et al. (1986) Autologous granulocyte scanning of painful prosthetic joints. *J Bone Joint Surg [Br]* 68: 647–652
23. Schauwecker DS (1992) The scintigraphic diagnosis of osteomyelitis. *AJR* 158: 9–18
24. Schwartz A, Steinsträsser A (1987) A novel approach to Tc- 99m -labelled monoclonal antibodies. *J Nucl Med* 28: 721
25. Steinberg DR, Steinberg ME (2000) The early history of arthroplasty in the United States. *Clin Orthop* 374: 55–89
26. Stumpe KD, Nötzli HP, Zanetti M et al. (2004) FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. *Radiology* 231: 333–341
27. Sugawara Y, Braun DK, Kison PV et al. (1998) Rapid detection of human infections with F-18 fluorodeoxyglucose and positron emission tomography: preliminary results. *Eur J Nucl Med* 25: 1238–1243
28. Toubis CA, Kronick JL, Wooley PH, Nasser S (1997) Total joint arthroplasty and the immune response. *Semin Arthritis Rheum* 27: 44–47
29. Tsukayama DT, Estrada R, Gustilo RB (1996) Infection after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg [Am]* 78: 512–523
30. Wooley PH, Nasser S, Fitzgerald RH jr (1996) The immune response to implant materials in humans. *Clin Orthop* 326: 63–70
31. Zhuang H, Duarte PS, Pourdehnad M et al. (2001) The promising role of 18F-FDG PET in detecting infected lower limb prosthesis implants. *J Nucl Med* 42: 44–48