



TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
Nuklearmedizinische Klinik und Poliklinik  
Klinikum rechts der Isar München  
Direktor: Prof. Dr. Wolfgang Weber

**Diagnostische Wertigkeit qualitativer und quantitativer Parameter  
für die Diagnose von Aortenprotheseninfektionen mittels  
[<sup>18</sup>F] - FDG PET/CT**

Victor Frank Simon MERGEN

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München  
zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Medizin  
genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel

Prüfende der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Matthias Eiber
2. Priv. - Doz. Dr. Bernhard Voss

Die Dissertation wurde am 13.10.2020 bei der Technischen Universität eingereicht und durch  
die promotionsführende Einrichtung am 16.03.2021 angenommen

# Literaturverzeichnis

<b>Abkürzungen und Einheiten .....</b>	<b>3</b>
<b>1. Einleitung .....</b>	<b>4</b>
1.1 Aortenprothesen .....	4
1.1.1 Die Hauptindikation .....	4
1.1.2 Die Operationsverfahren .....	6
1.2 Komplikationen .....	9
1.2.1 Komplikationen nach endovaskulärer Aneurysmabehandlung .....	9
1.2.2 Komplikationen nach offener Aneurysmabehandlung .....	13
1.3 Aortenprotheseninfektionen .....	15
1.3.1 Epidemiologie und Pathophysiologie .....	15
1.3.2 Klinische Ausprägung und Management .....	17
1.4 Bildgebende Diagnostik der Aortenprotheseninfektion.....	19
1.4.1 Radiologische Bildgebungsmodalitäten .....	19
1.4.2 Nuklearmedizinische Untersuchungsmöglichkeiten .....	22
1.5 Grundlagen der Darstellung von Aortenprotheseninfektionen mit [ <sup>18</sup> F]-FDG PET/CT..	25
1.5.1 PET/CT .....	25
1.5.2 [ <sup>18</sup> F] - Fluorodesoxyglukose .....	26
1.5.3 Darstellung von Entzündungen mit [ <sup>18</sup> F] - Fluorodesoxyglukose .....	28
1.5.4 Standardised Uptake Value (SUV) .....	29
<b>2. Die Fragestellung.....</b>	<b>30</b>
<b>3. Patienten und Methoden .....</b>	<b>31</b>
3.1 Patienten.....	31
3.2 Protokoll der [ <sup>18</sup> F]-FDG PET/CT Untersuchung.....	32
3.3 Der Referenzstandard .....	33
3.4 Analyse der PET/CT Daten .....	35
3.4.1 Qualitative Auswertung: Visuelle Graduierungsskala.....	35
3.4.2 Quantitative Auswertung .....	37
3.4.3 Statistische Analyse .....	42

<b>4.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	<b>43</b>
4.1	Patienten.....	43
4.2	Qualitative Analyse.....	48
4.3	Quantitative Analyse.....	51
4.3.1	SUV <sub>max</sub> .....	51
4.3.2	Graft-to-background ratio Bloodpool (GBR <sub>BP</sub> ).....	54
4.3.3	Time-corrected graft-to-background ratio (GBR <sub>t</sub> ).....	55
4.3.4	Graft-to-background ratio bloodpool-corrected non-infected aortic wall (GBR <sub>NIAW</sub> ).....	56
4.3.5	Mittlere Blutpoolaktivität .....	58
4.3.6	Diagnostische Wertigkeit der quantitativen und qualitativen Parameter .....	59
4.4	Unterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt der Aortenprotheseninfektion.....	62
4.5	Einfluss von Antibiotika, Operationsverfahren und Aortenprothesen-Lokalisation auf die diagnostische Genauigkeit .....	64
4.5.1	Antibiotische Therapie.....	64
4.5.2	Operationsverfahren .....	65
4.5.3	Lokalisation der Aortenprothese.....	65
<b>5.</b>	<b>Diskussion</b> .....	<b>66</b>
5.1	Qualitative Analyse.....	67
5.2	Quantitative Analyse.....	69
5.3	Einfluss von Antibiotika auf die diagnostische Genauigkeit .....	71
5.4	Einfluss des Operationsverfahrens und der Aortenprothesenlokalisierung auf die diagnostische Genauigkeit .....	72
5.5	Unterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt der Aortenprotheseninfektion.....	73
5.6	Limitationen .....	74
5.7	Schlussfolgerung .....	75
<b>6.</b>	<b>Zusammenfassung</b> .....	<b>76</b>
<b>7.</b>	<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>78</b>
<b>8.</b>	<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>79</b>
<b>9.</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>80</b>
<b>10.</b>	<b>Danksagung</b> .....	<b>86</b>

## Abkürzungen und Einheiten

Abb.	Abbildung
AGI	Aortic graft infection
API	Aortenprotheseninfektion
AUC	Area under the curve
bzw.	beziehungsweise
cm	Zentimeter
CT	Computertomograph
DGG	Deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie
dL	Deziliter
EVAR	Endovascular Aortic Repair
FDG	<sup>18</sup> F-2-Fluor-2-deoxy-D-glukose
GBR	Graft-to-background ratio
IQR	Interquartile range, Interquartilabstand
MBq	Megabecquerel
MRA	Magnetic resonance angiography
mg	Milligramm
PET	Positronen - Emissions - Tomographie
ROC	Receiver - Operating - Curve
ROI	Region of interest
SUV	Standardised Uptake Value
TEVAR	Thoracic endovascular aortic repair
Tc-99m	Technetium 99m
VGS	Visuelle Graduierungsskala
VOI	Volume of interest
WBC SPECT	White blood cell single photon emission computer tomograph

# 1. Einleitung

## 1.1 Aortenprothesen

### 1.1.1 Die Hauptindikation

Aortenprothesen sind biologische oder synthetische Rohrsysteme, die dem Ersatz pathologisch veränderter Aortenabschnitte dienen.

Aortenaneurysmen stellen die Hauptindikation für die Implantation von Aortenprothesen dar. Kann die Aortenwand aufgrund pathologischer Veränderungen dem Druck des Blutflusses im Gefäßlumen nicht mehr adäquat standhalten, resultiert daraus eine Aufweitung und Ballonierung der Aorta. Ätiologisch kommt es hierzu am häufigsten im Rahmen degenerativer, atherosklerotischer Gefäßwandveränderungen. Aortenaneurysmen werden nach ihrer Lokalisation in thorakale und abdominelle Aortenaneurysmen unterteilt (Koeppel et al. 2010, Debus et al. 2018).

Der physiologische Aortendurchmesser variiert je nach Alter, Geschlecht und Körpergewicht. Laut S3 Leitlinie ist ein abdominelles Aortenaneurysma definiert als eine Erweiterung des transversalen Aortendurchmessers auf 30 mm oder mehr. Mit steigendem Aortendurchmesser steigt auch die Wahrscheinlichkeit der lebensgefährlichen Ruptur. Beträgt das jährliche Rupturrisiko bei einem abdominellen Aortendurchmesser kleiner als 5,0 cm noch weniger als 2%, steigt dieser Wert auf 3,5% bei Aortendurchmessern zwischen 5,5 und 6,0 cm und auf sogar 6,3% bei Aortendurchmessern größer als 7,0 cm. Handelt es sich um ein asymptomatisches Aortenaneurysma besteht eine Operationsindikation, sobald das Rupturrisiko das Operationsrisiko übersteigt. Es besteht ein Konsens zwischen den internationalen Fachgesellschaften, dass dies ab einem Durchmesser  $\geq 5,5$  cm der Fall ist. Da bei Frauen ein vierfach erhöhtes Rupturrisiko gegenüber Männern bei kleineren Aortenaneurysmen beobachtet werden konnte, sollte bei Frauen der operative Ersatz bereits ab Aortendurchmessern von 5,0 cm erwogen werden. Darüber hinaus sollen asymptomatische Aortenaneurysmen mit einer Größenzunahme um mehr als 1 cm innerhalb eines Jahres unabhängig vom Aortendurchmesser elektiv versorgt werden. Verursacht ein abdominelles Aortenaneurysma Rücken- oder Abdominalschmerzen oder kommt es bei Patienten zu embolischen Ereignissen wird es als symptomatisch

bezeichnet und es besteht eine dringliche Interventionsindikation um weitere Komplikationen zu verhindern (Koeppel et al. 2010, Daye et al. 2018, Debus et al. 2018).

Ein thorakales Aortenaneurysma ist definiert als eine Gefäßerweiterung größer als 150% des erwarteten Durchmessers. (Abbildung 1) Neben atherosklerotischen Veränderungen spielen auch hereditäre Bindegewebserkrankungen wie zum Beispiel das Marfan-Syndrom eine zentrale Rolle bei der Entstehung thorakaler Aortenaneurysmen. Eine Indikation zum Aortenersatz besteht bei degenerativen Aneurysmen ab einem Aortendurchmesser von 5,5 cm oder bei rascher Progredienz des aortalen Durchmessers um mehr als 0,5 cm pro Jahr. Ist die Erkrankung durch eine hereditäre Bindegewebserkrankung bedingt ist bereits ab Aortendurchmessern von 4,0 bis 5,0 cm ein elektiver Eingriff indiziert. Entwickeln Patienten Symptome wie Heiserkeit, Dysphagie oder Rückenschmerzen aufgrund des thorakalen Aortenaneurysmas kann dies ein Hinweis auf eine bevorstehende Ruptur sein und ein elektiver Eingriff sollte baldmöglichst vorgenommen werden (Hiratzka et al. 2010, Daye et al. 2018).

<b>Normal Adult Thoracic Aortic Diameters</b>			
Thoracic Aorta	Range of Reported Mean (cm)	Reported SD (cm)	Assessment Method
Root (female)	3.50 to 3.72	0.38	CT
Root (male)	3.63 to 3.91	0.38	CT
Ascending (female, male)	2.86	NA	CXR
Mid-descending (female)	2.45 to 2.64	0.31	CT
Mid-descending (male)	2.39 to 2.98	0.31	CT
Diaphragmatic (female)	2.40 to 2.44	0.32	CT
Diaphragmatic (male)	2.43 to 2.69	0.27 to 0.40	CT, arteriography

**Abbildung 1: Durchmesser der Aorta thoracalis**  
aus Hiratzka et al., 2010, Circulation

Zu den weiteren Indikationen, die einen operativen Aortenersatz indizieren, zählen sämtliche Erkrankungen des Formenkreises des akuten Aortensyndroms. Hierzu gehören das intramurale Hämatom, das penetrierende Aortenulcus, die akute Aortendissektion sowie die akute Aortenverletzung.

### 1.1.2 Die Operationsverfahren

Besteht eine Behandlungsindikation kann auf zwei Standardverfahren zurückgegriffen werden: die konventionelle, offen-chirurgische Operation oder die minimalinvasive-endovaskuläre Methode.

Den ersten erfolgreichen Ersatz eines abdominellen Aortenaneurysmas mittels einer homologen Aortenprothese führten Dubost et al. 1951 in Paris durch (Dubost et al. 1952). In den darauffolgenden Jahren waren es vor allem DeBakey und Cooley, die in Houston, USA dieses neuartige Therapieverfahren entscheidend weiterentwickelten und auch Operationen an der thorakalen Aorta etablierten (Livesay et al. 2005, Cooley 2013). Die Fortschritte der modernen Medizin ermöglichen es heutzutage diese hochkomplexen Operationen in spezialisierten Zentren mit einer überschaubaren Mortalität und Morbidität durchzuführen. Seit Ende der neunziger Jahre ist eine endovaskuläre Ausschaltung thorakaler Descendens- sowie abdomineller Aortenaneurysmen möglich. Neben diesen beiden Verfahren wurden in den letzten Jahren auch Hybrid-Operationstechniken entwickelt bei denen sowohl endovaskuläre als auch offen-chirurgische Verfahren kombiniert werden (Koeppel et al. 2010).

Erfordert das konventionelle, offen-chirurgische Verfahren einen offenen Zugangsweg und ein intraoperatives Abklemmen proximal sowie distal des erkrankten Aortensegments wird bei der endovaskulären, interventionell-radiologischen Vorgehensweise (endovascular aortic repair, EVAR) die Aortenprothese intraluminal in die erkrankte thorakale oder abdominelle Aorta eingebracht. Am Anfang der Intervention steht die Punktion eines arteriellen Zugangsgefäßes. Anschließend wird die Gefäßprothese, die sich bei der Einbringung in einem komprimierten Zustand befindet und von einer Schutzhülse umschlossen wird, bis in die Region des Aneurysmas vorgeschoben. Die Orientierung innerhalb des Situs erfolgt anhand multipler Durchleuchtungen und der Applikation von Röntgenkontrastmittel. Im nächsten Schritt wird die Prothese genau an der Stelle des Aneurysmas positioniert und aus ihrer Schutzhülse gelöst. Die Prothese entfaltet sich eigenständig und tritt mit der Aortenwand der Landungszonen in Kontakt. Die in ihrer Integrität gestörte Aortenwand wird vor dem intraluminalen Perfusionsdruck geschützt (Daye et al. 2018).

Die heutzutage verfügbaren Aortenprothesen werden aus unterschiedlichen Materialien hergestellt. Es kann sowohl auf biologische Gefäßprothesen aus homologem oder xenogenem Material als auch auf synthetische Fremdkörper aus z.B. Polyethylenterephthalat, Dacron® oder Polytetrafluorethylen, Teflon® zurückgegriffen werden. Die synthetischen Materialien überzeugen durch ihre lange Lebensdauer und ihre gute Verträglichkeit mit dem Organismus.

Mittlerweile ist die endovaskuläre Vorgehensweise die bevorzugte Therapie bei Eingriffen an der Aorta descendens. Das schonende Verfahren verursacht ein nur geringes Operationstrauma, welches mit überschaubaren, perioperativen Morbiditäts- und Mortalitätsraten einhergeht und dem Patienten somit eine schnelle Rekonvaleszenz ermöglicht. Birgt die endovaskuläre Therapie wenige periinterventionelle Komplikationen, erfordert sie allerdings eine enge Nachsorge, da Spätkomplikationen häufiger auftreten als beim offen-chirurgischen Vorgehen (Rückert et al. 2011). Laut einer Meta-Analyse von Bulder et al. reduziert das EVAR-Verfahren bei elektivem Ersatz der abdominellen Aorta die 30-Tages Mortalität signifikant von 3,27% auf 1,16% verglichen mit dem offenen Verfahren. In Hochrisikopatienten für einen offen-chirurgischen Aortenersatz sank die 30-Tages Mortalität sogar von 19,2% auf 4,2%. Nach einem Beobachtungszeitraum von 3, 5 und 10 Jahren waren jedoch keine signifikanten Unterschiede bezüglich des Überlebens mehr erkennbar (Daye et al. 2018, Bulder et al. 2019).

Bezüglich einer Empfehlung des einzusetzenden Therapieverfahrens stellen sowohl die deutsche Gesellschaft für Gefäßchirurgie als auch die American Heart Association bei Patienten mit abdominellem Aortenaneurysma und einer Lebenserwartung von mehr als zwei Jahren fest, die Wahl des Therapieverfahrens sei eine individuelle. In der Entscheidungsfindung sollten vor allem dem Patientenalter, der anatomischen Machbarkeit, dem Operationsrisiko sowie dem Patientenwillen nach adäquater Aufklärung große Bedeutung zukommen. Eine EVAR-Therapie setzt zusätzlich eine gesicherte, postoperative Langzeitüberwachung durch bildgebende Verfahren voraus. Besonders älteren und multimorbiden Patienten sollte aufgrund der deutlich geringeren perioperativen Ereignisse zum endovaskulären Verfahren geraten werden (Hiratzka et al. 2010, Rückert et al. 2011, Daye et al. 2018, Debus et al. 2018).



Bezüglich der Therapie des thorakalen Aortenaneurysmas existieren keine randomisierten kontrollierten Studien, die das offen-chirurgische Verfahren der endovaskulären Methode gegenüberstellen. Laut Meta-Analysen ist die Rate an perioperativen Komplikationen sowie die 30-Tages Letalität nach TEVAR (thoracic endovascular aortic repair) der Aorta descendens niedriger als nach einem offenen Eingriff. Im mittelfristigen Verlauf, nach 1, 2 und 3 Jahren ist aber kein statistisch signifikanter Unterschied mehr zu erkennen (Koeppel et al. 2010). Es gilt die Empfehlung Aneurysmen der Aorta descendens thoracalis bevorzugt mittels TEVAR zu behandeln, wenn die Gefäßanatomie es zulässt. Ist ein endovaskuläres Vorgehen nicht möglich, soll erst ab einem Aortendurchmesser  $\geq 6,0$  cm ein offen-chirurgischer Eingriff erfolgen. Junge Patienten mit einer hohen Lebenserwartung und einem Aneurysma der Aorta thoracalis im Rahmen einer Elastopathie sollen aufgrund exzellenter Langzeitergebnisse weiterhin mittels offen-chirurgischem Vorgehen therapiert werden. Eingriffe an der Aorta ascendens sowie am Aortenbogen werden gegenwärtig offen-chirurgisch behandelt (Koeppel et al. 2010, Erbel et al. 2014).

## **1.2 Komplikationen**

Der Ersatz eines pathologisch veränderten Aortenabschnitts stellt einen aufwendigen Eingriff mit einer Vielzahl an Risiken dar.

Im folgenden Abschnitt werden die Komplikationen, die nach einer Aortenprothesenimplantation auftreten können, erläutert. Hierbei werden zunächst die allgemeinen Komplikationen beschrieben und anschließend die den spezifischen Operationstechniken eigene Komplikationen vorgestellt. Zuletzt wird eine gefährliche Komplikation, die bei beiden operativen Verfahren eine schwerwiegende Rolle spielt, die Aortenprotheseninfektion näher beleuchtet.

Zu den allgemeinen Komplikationen des prothetischen Aortenersatzes zählen neben Wundheilungsstörungen im Bereich des Zugangswegs auch schwerwiegende Organschädigungen aufgrund einer veränderten postoperativen Perfusion. So kann es zum Schlaganfall, zum Myokardinfarkt, zur Niereninsuffizienz bis hin zu einer Paraplegie kommen. Eine weitere, gefährliche Komplikation, die einer raschen Diagnosestellung und Therapieeinleitung bedarf, ist die Aortenprotheseninfektion.

### **1.2.1 Komplikationen nach endovaskulärer Aneurysmabehandlung**

Eine von Daye et al. veröffentlichte Meta-Analyse zu Komplikationen nach endovaskulärer, abdomineller Aortenprothesenimplantation berichtet, dass in 16% bis 30% der Patienten mit endovaskulärem, abdominellem Aortenersatz Komplikationen auftreten und bis zu 19% der Patienten eine Re-Intervention benötigen. Nach thorakalem Aortenersatz entwickeln sogar bis zu 38% der Patienten Komplikationen und 24% benötigen eine Re-Intervention. Die Komplikationen können dabei sowohl peri- als auch postinterventionell auftreten (Daye et al. 2018).

Die perioperativen Komplikationen hängen alle mit der Implantationstechnik der Prothese zusammen. Besitzt das arterielle Zugangsgefäß, meistens die A. femoralis communis, einen atypischen anatomischen Verlauf oder pathologische Veränderungen, kann sich die Gefäßpunktion als kompliziert erweisen und es zu Verletzungen des Zugangsgefäßes kommen. Daraufhin können sich Hämatome, ein Aneurysma spurium oder arteriovenöse Fisteln ausbilden. Im schlimmsten Fall wird eine schwer beherrschbare, lebensbedrohliche arterielle Blutung verursacht.

Um dies zu verhindern muss die Planung des Eingriffes eine exakte, bildgebende Untersuchung des Verlaufes sowie der Beschaffenheit des Zugangsgefäßes beinhalten (Rückert et al. 2011, Kleinspehn et al. 2015).

Weitere arterielle Komplikationen entstehen entweder durch Embolisierung oder Überstentung von aortalen oder iliakalen Seitenästen. Das betroffene Stromgebiet ist minderperfundiert und es kommt zu Ischämien und Nekrosen. Solche ischämischen Komplikationen treten nach endovaskulärem Verfahren mit einer Inzidenz von 9% häufiger auf als nach offen-chirurgischem Vorgehen (Daye et al. 2018). Eine Überstentung kann aber auch beabsichtigt sein. So kann zur Mitbehandlung eines Aneurysmas der A. iliaca communis ein Stent bis in die A. iliaca externa platziert werden mit bewusster Überstentung der A. iliaca interna und konsekutiver Minderperfusion im entsprechenden Versorgungsgebiet. Daraufhin leiden 30% der Patienten unter glutealen Schmerzen beim Gehen und 17% der Männer unter neu aufgetretenen erektilen Dysfunktionen (Rückert et al. 2011).

Spinale Ischämien zählen zu den schwerwiegendsten Komplikationen. Diese entstehen bei der Verlegung von Lumbalarterien. Die klinische Symptomatik reicht von passageren, sensiblen Defiziten bis zur irreversiblen Paraplegie. Wird in bis zu 31% der Fälle nach einem thorakoabdominellen Eingriff eine spinale Ischämie beobachtet, liegt diese Rate bei nur 0,21% nach dem Ersatz der abdominalen Aorta. Es besteht ein enger Zusammenhang zwischen dieser Komplikation und der Lokalisation sowie der Länge des behandelten Aortensegments (Rückert et al. 2011, Dias et al. 2015, Sattah et al. 2018).

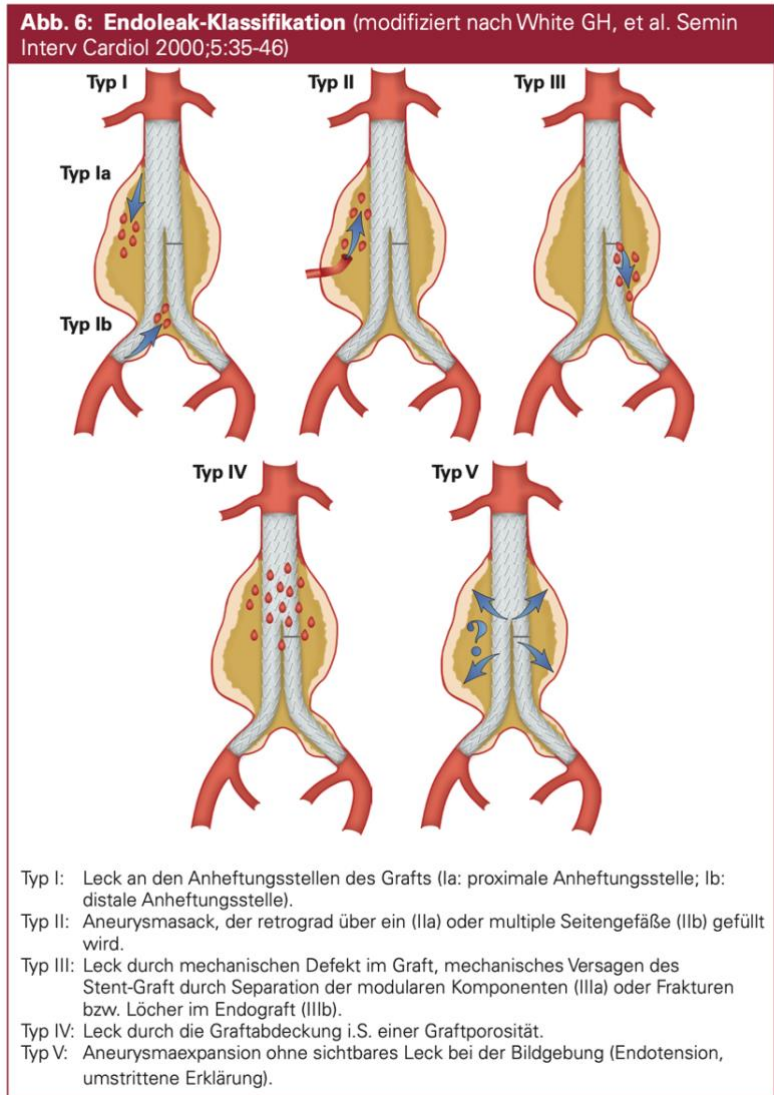
Ein partieller oder kompletter Verschluss der Nierenarterien ist ebenfalls möglich und methodenbedingt, da zur sicheren Ausschaltung eines infrarenalen Aortenaneurysmas eine Positionierung des Stents knapp unterhalb des Abgangs der Nierenarterien erforderlich ist. Diese Komplikation sollte schon intraprozedural erkannt und durch Stenteinlage in die betroffene Nierenarterie behoben werden. Postoperativ muss laborchemisch insbesondere auf die Nierenretentionsparameter geachtet werden. Die postinterventionelle Niereninsuffizienz ist nicht nur ein Indikator dieser Komplikation, sondern auch ein Prädiktor der periprozeduralen Mortalität. Diese kann sowohl durch eine postinterventionelle Minderperfusion der Nieren als auch durch eine Schädigung der Organfunktion durch applizierte nephrotoxische Röntgenkontrastmittel oder Muskelabbauprodukte bedingt sein. Diese fallen

insbesondere bei einer verlängerten Ischämiezeit der unteren Extremität gehäuft an (Rückert et al. 2011).

Bei der endovaskulären Implantation thorakaler Aortenprothesen muss gesondert auf Perikardtamponaden und auf Verletzungen der Aortenklappe durch den Katheter geachtet werden. Darüber hinaus birgt die TEVAR ein erhöhtes Risiko für zerebrovaskuläre Ereignisse wie Schlaganfälle. Schlaganfälle werden in 3 bis 6% der Fälle beobachtet, wovon 33% noch während des stationären Aufenthalts letal enden (Berg et al. 2001, Dias et al. 2015, Sattah et al. 2018).

Eine weitere Komplikation, die sich wenige Tage nach einer endovaskulären Aortenprothesenimplantation entwickeln kann, ist das Postimplantationssyndrom. Die genaue Pathophysiologie ist noch nicht vollständig verstanden. Es wird davon ausgegangen, dass es sich um eine unspezifische, systemische Reaktion des Körpers auf die Thrombosierung des ausgeschalteten Aneurysmasacks sowie den neu eingebrachten Fremdkörper handelt. Diese Reaktion wird in 13% bis 60% der Fälle nach einem endovaskulären Eingriff beobachtet. Klinisch leiden die Patienten an grippeähnlichen Symptomen. Laborchemisch sind eine Leukozytose sowie eine Erhöhung der Akute-Phase-Proteine (C-reaktives Protein, Tumor-Nekrose-Faktor alpha und Interleukin-6) nachweisbar (Daye et al. 2018).

Die häufigsten Spätkomplikationen des endovaskulären Aortenersatzes sind Endoleckagen der Typen I-V (Daye et al. 2018). (Abbildung 2) Ist auch nach der Prothesenimplantation immer noch ein Blutfluss zwischen der Endoprothese und der nativen Aortenwand nachweisbar, spricht man von einer Endoleckage. Endoleckagen können bei 25% der Patienten im Laufe der Nachsorge nachgewiesen werden. Der persistierende arterielle Blutdruck im falschen Lumen birgt die Gefahr einer Aneurysmaprogrezienz, die schließlich in einer Aortenruptur enden kann (Kleinspehn et al. 2015). Aus diesem Grund sind konsequente bildgebende Kontrollen postinterventionell unabdingbar. 66% aller notwendigen Re-Interventionen gehen auf Endoleckagen zurück (Rückert et al. 2011). Die Endotension stellt eine Sonderform der Endoleckage dar. Hier kommt es zu einer Erweiterung des Aneurysmasacks ohne eindeutig sichtbarem Bluteintritt in den Aneurysmasack (Kleinspehn et al. 2015, Wanhainen et al. 2019).



**Abbildung 2: Endoleckagen Typ I - V**  
 aus Erbel et al., 2014, ESC Pocket Guidelines

Weitere Spätkomplikationen sind die Prothesenmigration, die Knickbildung sowie der Prothesenschenkelverschluss. Nach korrekter Einbringung der Aortenprothese kommt es in aller Regel zu einer Thrombosierung des ausgeschalteten Aneurysmalumens und im Verlauf zu einer Gefäßremodellierung in dessen Rahmen es zu einem Prothesenschenkelverschluss kommen kann (Rückert et al. 2011, Daye et al. 2018, Wanhainen et al. 2019).

Die Komplikation mit der höchsten Letalität ist die Ausbildung von Fisteln. Die Aorta ist einer ständigen Dynamik ausgesetzt und es besteht Friktion zwischen der Aorta und dem umgebenden Gewebe. Dies kann eine Arrosion der benachbarten Strukturen herbeiführen. Thorakale Aortenprothesen induzieren dabei protheto-ösophageale oder protetho-bronchiale Fisteln und abdominelle Aortenprothesen protetho-enterale

Fistel. Fisteln können sowohl eine Aortenprotheseninfektion als auch eine Aortenruptur verursachen. Kommt es zu letzterer endet diese Komplikation in 90% der Fälle binnen kürzester Zeit letal (Rückert et al. 2011, Kleinspehn et al. 2015, Daye et al. 2018).

### **1.2.2 Komplikationen nach offener Aneurysmabehandlung**

Die Komplikationen nach offen-chirurgischer Aneurysmabehandlung werden auch in peri- und postoperative Ereignisse untergliedert.

Perioperativ kann es beim offen-chirurgischen Vorgehen während der Freilegung des pathologisch veränderten Aortensegments zu Organverletzungen kommen.

Analog zum endovaskulären Verfahren kann es auch bei der konventionell-offenen Operation bereits intraoperativ zu Organischämien kommen. Neben den bereits oben erläuterten Organminderperfusionen ist die Kolonischämie eine gefürchtete Komplikation. Diese tritt beim offen-chirurgischen Vorgehen in 1,9% der Fälle und damit deutlich häufiger als nach der endovaskulären Versorgung (0,5%) auf (Rückert et al. 2011). Ursächlich ist meistens eine Minderperfusion ausgehend von der A. mesenterica inferior. Ist die arterielle Kollateralisierung des Kolons nicht ausreichend, zeigt das Kolon bereits intraoperativ Ischämiezeichen und eine Reimplantation der A. mesenterica inferior an die Gefäßprothese sollte unbedingt angestrebt werden. Tritt eine Darmischämie auf ist diese mit einer deutlich erhöhten Letalität assoziiert. Die Patienten leiden unter stärksten abdominellen Schmerzen, Peritonismus, Diarrhöen, blutigen Stuhlabgängen sowie einer Hypotension. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Kolonischämie nach offen-chirurgischem Vorgehen zählen das Patientenalter, die Operationszeit, die aortale Klemmzeit, der intraoperative Blutverlust, die intraoperative Aortenruptur, die Ligatur der A. iliaca interna, eine bereits präoperativ bekannte Niereninsuffizienz sowie die Durchführung des Eingriffes an einem Krankenhaus mit nur geringen Fallzahlen (Rückert et al. 2011, Kleinspehn et al. 2015, Kudo 2019).

Ist beim endovaskulären Verfahren eine Überstentung der A. iliaca interna manchmal unvermeidbar, so muss dieses Gefäß auch beim konventionell-offenen Verfahren teilweise ligiert werden. Die resultierende arterielle Minderversorgung kann auch bei diesen Patienten eine Claudicatio beim Gehen sowie eine erektile Dysfunktion bei

Männern verursachen. Eine von Kudo et al. durchgeführte Studie zur Langzeitprognose dieser Beschwerden nach offener Aortenprothesenimplantation, zeigte eine kontinuierliche Besserung der Symptome über die Zeit. Sechs Monate nach der Operation gab die Mehrheit der Patienten nur noch leichte oder gar keine Schmerzen beim Gehen mehr an. Die erektile Dysfunktion nach offen-chirurgischem, prothetischem Aortenersatz kann sowohl vaskulär als auch neurogen bedingt sein. Muss die A. iliaca interna während des Eingriffs ligiert werden, wird die für die Erektion sehr wichtige A. pudenda interna von der Blutzufuhr getrennt. Eine mindestens unilaterale Blutversorgung sollte weiterhin gewährleistet sein. Ist dies nicht der Fall, kommt es in den meisten Fällen zur erektilen Dysfunktion. Intraoperativ verschleppte Mikroembolien, Plaquerupturen sowie Gefäßdissektionen können erschwerend dazu kommen. Zudem muss intraoperativ auf den Plexus hypogastricus inferior geachtet werden um Nervenschäden zu vermeiden (Kudo 2019).

Eine deutliche Verschlechterung der glomerulären Filtrationsrate wird auch nach offenem Verfahren häufig beobachtet. Im Verlauf sinken die Nierenretentionsparameter meistens wieder langsam und nähern sich den Werten der Patienten nach endovaskulärer Therapie an. So wird auch in diesem Fall von einer temporären Organdysfunktion ausgegangen, bedingt durch die anfallenden ischämiebedingten, nephrotoxischen Muskelabbauprodukte und erschwert durch das erhebliche Operationstrauma.

Zu den gefürchtetsten Spätkomplikationen nach offenem Verfahren gehören Nahtaneurysmen an den Verbindungsstellen zwischen der Aortenprothese und der nativen Aorta. An diesen Schwachstellen können sich kleine Aneurysmen ausbilden, die im schlimmsten Fall zu einer Aortenruptur mit äußerst schlechter Prognose führen.

Die Narbenhernie ist eine weitere Komplikation über die bei offenem Aortenersatz mittels Laparotomie aufgeklärt werden muss. Die Inzidenz liegt ein Jahr nach dem Eingriff bei 32%. Insbesondere bei Patienten mit einem BMI größer als 25 kg/m<sup>2</sup> wird diese Komplikation gehäuft beobachtet (Kleinspehn et al. 2015).

## **1.3 Aortenprotheseninfektionen**

### **1.3.1 Epidemiologie und Pathophysiologie**

Aortenprotheseninfektionen sind seltene, aber sehr gefürchtete Komplikationen da sie mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert sind (Reilly 2002, Perera et al. 2006, Vogel et al. 2008, Berger et al. 2012). Laut einer aktuellen Meta-Analyse von Argyriou et al. liegt die gemittelte Gesamtmortalität bei 46% (Argyriou et al. 2017). Die geringe Inzidenz von 0,19% nach einer offenen und 0,16% nach einer endovaskulären abdominellen Aortenprothesenimplantation, binnen zwei Jahren postoperativ, erschweren und verzögern oft die Diagnose (Vogel et al. 2008). Im schlimmsten Fall führt diese diagnostische Latenz zu einer Aortenruptur, einer Sepsis oder anderen lebensbedrohlichen systemischen Komplikationen. Die frühe Feststellung der Pathologie mithilfe konsequenter und zielführender Untersuchungen sowie eine optimale Therapie sind ausschlaggebend für die Prognose des Patienten.

Pathophysiologisch wurden mehrere Infektionsmechanismen beschrieben. Mikroorganismen fühlen sich an inertem Prothesenmaterial außerordentlich wohl. Insbesondere in den ersten Wochen nach dem Eingriff scheint die Prothese am vulnerabelsten zu sein. Nach der Implantation kommt es zu einer progredienten Pseudointimaproliferation die an den Rändern des Fremdmaterials beginnt und den Stent schließlich vollständig überwuchert. Diese neugebildete Pseudointima stellt einen gewissen Infektionsschutz gegenüber Mikroorganismen dar. Überbrückt die Prothese ein sehr langes Aortensegment kann eine vollständige Überwucherung ausbleiben (Murphy et al. 2013, Capoccia et al. 2016).

Ein erster möglicher Infektionsweg ist die Kontamination der Prothese während der Implantation. Wird die Prothese endovaskulär in die Aorta eingebracht, ist eine bakterielle Besiedlung während dieses Schrittes allerdings höchst unwahrscheinlich, da die Prothese erst intravaskulär aus ihrer Hülse gelöst wird. Dennoch empfiehlt die European Society of Vascular Surgery sowohl bei offener als auch bei endovaskulärer Aortenprothesenimplantation die systematische, perioperative Administration eines Breitspektrumantibiotikums zur antimikrobiellen Prophylaxe (Chakfe et al. 2020).



Eine Vielzahl an Aortenprotheseninfektionen scheint auf transiente Bakteriämien im Rahmen postoperativer, intravaskulärer sowie nicht vaskulärer Eingriffe zurückzuführen zu sein. Werden solche Eingriffe postoperativ vorgenommen muss auch hier auf eine ausreichende Antibiotikaprophylaxe geachtet werden um eine mögliche hämatogene oder lymphatische Keimverschleppung zu unterbinden. Bakteriämien müssen aber nicht immer iatrogen verursacht sein. Murphy et al. konnten in ihrer Studie nachweisen, dass Patienten oft im Zeitraum vor dem Nachweis einer Aortenprotheseninfektion unter einer sonstigen Infektion, wie zum Beispiel einer Pneumonie oder einer Harnwegsinfektion, litten. Sie gingen davon aus, dass die Aortenprotheseninfektion auf eine Keimverschleppung über die Blutbahn im Rahmen dieser anderweitigen Infektionen zurückzuführen war (Murphy et al. 2013, Chakfe et al. 2020).

Sehr schwerwiegende Komplikationen nach einem Aortenersatz sind Aortenfisteln. Kommt es zu einer solchen Fistel gerät das Fremdmaterial in direkten Kontakt mit möglichen Pathogenen, welche eine Aortenprotheseninfektion verursachen können. Nach offener Prothesenimplantation wird davon ausgegangen, dass der direkte Kontakt der Prothese mit dem umliegenden Gewebe eine Arrosion der Anastomosennaht oder der Prothese verursachen kann. Eine solche Arrosion bildet häufig die Grundlage einer Fistelbildung. Endovaskulär implantierte Prothesen haben keinen direkten Kontakt zum Gewebe, da sie von der ehemaligen aortalen Wand umgeben sind. Dennoch können Aortenfisteln auch nach einem endovaskulären Eingriff entstehen. Aufgrund der Rigidität der Prothese kann es zu einem vermehrten Druck auf den Aneurysmasack und das umliegende Gewebe kommen, wodurch eine Fistel entstehen kann (Murphy et al. 2013).

Darüber hinaus verursacht die Implantation der Prothese eine Inflammation der Aortenwand sowie des umliegenden Gewebes im Rahmen dessen es zu einer Fistelbildung kommen kann. Außerdem kann eine primäre Aortenprotheseninfektion zu einer signifikanten, perifokalen Entzündungsreaktion führen und somit eine Fistelbildung favorisieren. Je nach Lokalisation der Aortenprothese entstehen aorto-enterische, aorto-tracheale oder aorto-ösophageale Fisteln (Vogel et al. 2008, Heyer et al. 2009, Murphy et al. 2013, Capoccia et al. 2016, Smeds et al. 2016, Betz et al. 2017) s. auch Kapitel 1.2.1.

Mehrere Risikofaktoren konnten in Bezug auf Aortenprotheseninfektionen identifiziert werden. Notfallmäßig sowie in Röntgenabteilungen implantierte EVARs weisen ein erhöhtes Infektionsrisiko auf. Allgemein sind Patienten mit einem vorbestehendem Malignom, einer Immunsuppression oder Diabetes mellitus vermehrt gefährdet. Postoperativ muss besonders auf Wundinfektionen und intestinale Ischämien geachtet werden, da diese auch Risikofaktoren darstellen. Falls postoperativ weitere invasive Eingriffe notwendig sind, muss auf eine ausreichende antibiotische Abdeckung geachtet werden (Capoccia et al. 2016, Betz et al. 2017).

### **1.3.2 Klinische Ausprägung und Management**

Klinisch kann sich eine Aortenprotheseninfektion sehr unterschiedlich äußern. Eine unauffällige Klinik mit einer isolierten Erhöhung der Entzündungsparameter bis hin zu einer aktiven arteriellen Blutung oder einer fulminanten Sepsis sind möglich. Häufig weisen die Patienten nur unspezifische Symptome wie Schmerzen, Fieber, Gewichtsverlust, Abgeschlagenheit, Rücken-, Abdominalschmerzen oder eine erhöhte Blutungsneigung auf (Heyer et al. 2009, Cernohorsky et al. 2011, Kleinspehn et al. 2015, Smeds et al. 2016, Argyriou et al. 2017, Wanhainen et al. 2019).

Die akkurate Diagnose einer Aortenprotheseninfektion stellt jeden Kliniker vor eine große Herausforderung. Besteht der geringste Verdacht einer Aortenprotheseninfektion, muss dem Patienten zeitnah eine aussagekräftige Bildgebung zukommen und es müssen ein großes Blutbild sowie Blutkulturen abgenommen werden. Die radiologische Methode der Wahl ist die computertomographische Angiographie. Die Sensitivität der CT liegt jedoch in frühen Infektionsstadien nur bei 64% (Wanhainen et al. 2019). Die sichere Identifizierung eines pathogenen Keimes mittels Blutkultur ist auch hinsichtlich des Einflusses auf das Therapiekonzept anzustreben, gelingt jedoch nicht in allen Fällen. In einer von Smeds et al. untersuchten Kohorte hatten nur 63% der Patienten mit einer Aortenprotheseninfektion in der präantibiotisch abgenommenen Blutkultur einen positiven Befund (Smeds et al. 2016). Der Goldstandard zur finalen Diagnosesicherung stellt aber nach wie vor der mikrobiologische Erregernachweis dar. Hierzu sollte entweder intraoperativ asserviertes Material oder perkutan gewonnenes Aspirat periprothetischer Flüssigkeit analysiert werden.

Periprothetische Flüssigkeit oder Abszesse sind allerdings nicht immer vorhanden oder sind aufgrund ihrer anatomischen Lage einer Punktion nicht zugänglich. So bleibt die Diagnosestellung ein multifaktorielles Vorhaben, in dem der Bildgebung eine bedeutende Rolle zukommt (Lyons et al. 2016, Smeds et al. 2016, Betz et al. 2017, Chakfe et al. 2020).

Laut aktueller Studienlage ist eine schnelle Explantation des infizierten Fremdmaterials in toto die einzige Therapie, welche die Prognose des Patienten längerfristig verbessern kann. Dabei wird die infizierte Prothese über einen offenen Zugang entfernt, das nekrotische Gewebe vollständig debridiert, die Aorta rekonstruiert und schließlich mit autologem Gewebe plastisch gedeckt. Zur plastischen Deckung wird abdominell entweder Omentum majus oder Fascia lata, thorakal entweder Muskulatur oder Pleura visceralis verwendet. Das notwendige offen-chirurgische Verfahren ist sehr invasiv und fügt dem bereits geschwächten Organismus ein weiteres erhebliches Trauma zu. Dies erklärt das sehr hohe Komplikationsrisiko sowie die hohe periprozedurale Letalität. Die Rekonstruktion kann auf verschiedene Arten erfolgen. Ist eine anatomische Rekonstruktion möglich, sollte diese bevorzugt werden. Davon ausgenommen sind Befunde mit sehr starker Kontamination oder Infektion. Zum Ersatz der infizierten Prothese stehen kryopräservierte Allografts, das neoaortoiliakale System (NAIS) bei dem die aortoiliakale Strombahn durch die V. femoralis rekonstruiert wird, sowie xenogene Prothesen zur Verfügung. Die Auswahl des Verfahrens erfolgt für jeden Patienten individuell (Smeds et al. 2016, Betz et al. 2017, Wanhainen et al. 2019, Chakfe et al. 2020).

Obligat ist zusätzlich die Verabreichung eines Breitspektrumantibiotikums. Die erste Antibiotikagabe sollte erst nach Abnahme der Blutkulturen erfolgen damit die Therapie nach Erhalt des Antibiogramms Resistenz-gerecht angepasst werden kann. Eine alleinige konservative Therapie ist nur bei Patienten mit sehr hohem Operationsrisiko oder bei chirurgisch nicht sanierbarem Fokus vertretbar da in diesen Fällen eine deutlich schlechtere Prognose nachgewiesen wurde. Angenommen wird, dass aufgrund der insuffizienten Blutversorgung des Infektfokus keine ausreichenden Antibiotikaspiegel zur Bekämpfung des Erregers erreicht werden. Eine Übereinstimmung bezüglich Art und Anwendungsdauer des Antibiotikums besteht aktuell nicht (Betz et al. 2017, Wanhainen et al. 2019, Chakfe et al. 2020).

## **1.4 Bildgebende Diagnostik der Aortenprotheseninfektion**

Die genaue Bildgebung von Aortenprotheseninfektionen ist im klinischen Alltag von höchster Bedeutung.

Eine abwartende Herangehensweise ist bei diesem Krankheitsbild aufgrund der sehr hohen Mortalität und Morbidität nicht vertretbar. Darüber hinaus stellt die offene Explantation einer Aortenprothese ein Hochrisikoeingriff dar der einer äußerst sorgfältigen Diagnosestellung bedarf. Hierbei besteht insbesondere die Notwendigkeit einer bildgebenden Modalität die das Infektionsgeschehen visualisieren und bestenfalls auch quantifizieren kann. Kann die Ausdehnung der Infektion genau dargestellt werden, so ist nur eine partielle Entfernung des Fremdmaterials denkbar.

Die am häufigsten verwendeten bildgebenden Verfahren bei klinischem Verdacht einer Aortenprotheseninfektion sind die Duplex-Sonographie, die Computertomographie, insbesondere die computertomographische Angiographie sowie die Magnetresonanz-Angiographie. Zusätzlich ermöglichen die [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT sowie der WBCT SPECT/CT das Infektionsgeschehen näher zu lokalisieren (Chakfe et al. 2020).

Im Folgenden sollen die Vor- und Nachteile der unterschiedlichen Bildgebungsmodalitäten genauer erläutert werden.

### **1.4.1 Radiologische Bildgebungsmodalitäten**

#### **1.4.1.1 Duplex-Sonographie**

Laut S3 Leitlinie der DGG soll eine Ultraschalluntersuchung nach EVAR standardisiert durchgeführt werden (Debus et al. 2018). Die farbkodierte Duplex-Sonographie ermöglicht nicht nur den Blutfluss innerhalb der Prothese quantitativ-dynamisch zu visualisieren, sondern auch das umliegende Gewebe zu beurteilen. Darüber hinaus kann mit Hilfe der pw (pulsed wave) - sowie der cw (continuous wave) - Dopplersonographie das Flusssignal des Blutes innerhalb der Aorta gemessen werden. Die cw - Doppler - Technik bietet dabei die Möglichkeit Strömungsgeschwindigkeiten unbegrenzter Höhe zu messen, allerdings ist keine Zuordnung der Dopplersignale einer bestimmten Untersuchungstiefe möglich. Im Gegensatz hierzu misst die pw - Dopplersonographie Strömungssignale in einer

bestimmten Tiefe, allerdings sind die messbaren Strömungsgeschwindigkeiten begrenzt (Arning 2002, Katzenschlager et al. 2007).

Besteht der hochgradige Verdacht einer Aortenprotheseninfektion muss auf unterschiedliche Zeichen geachtet werden. Hierzu zählen Schwellungen der Weichteile, Pseudoaneurysmen, intraluminale Thromben, Abszesse, Serome sowie Blutungen an den Anastomosen.

Die hervorzuhebenden Vorteile dieser Bildgebungsmodalität sind die Möglichkeit der Visualisierung der Strukturen in Echtzeit, die nahezu ubiquitäre Verfügbarkeit an Sonographiegeräten, der Verzicht auf Röntgenstrahlung sowie geringe Kosten. Allerdings sind die betroffenen Strukturen mittels Ultraschalles aufgrund ihrer anatomischen Lage oft nur schwer einsehbar und die Infektzeichen sehr unspezifisch. Dazu kommen die untersucherabhängige Durchführung sowie die Anfälligkeit gegenüber Artefakten (Orton et al. 2000, Chakfe et al. 2020).

#### **1.4.1.2 Computertomographie (CT)**

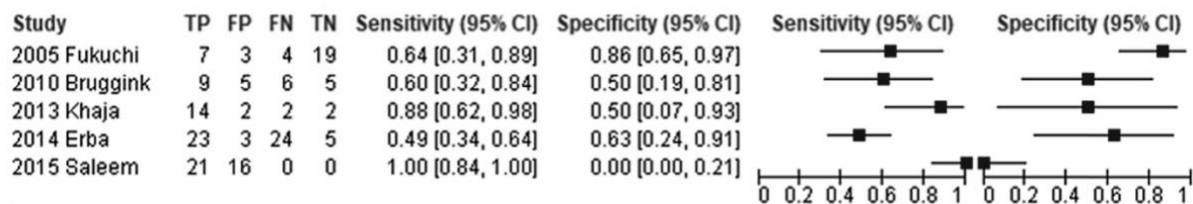
Goldstandard bei der Diagnostik von Aortenprotheseninfektion ist die computertomographische Angiographie (CTA). Die Schnittbildgebung ermöglicht wertvolle Informationen sowohl zur genauen anatomischen Lokalisation als auch zur Ausdehnung der Infektion zu gewinnen.

Mehrere Befunde sind suggestiv für eine Infektion. Hierbei gilt es neben hochsuspekten Befunden wie Abszessen, Fisteln oder periaortalen Luftansammlungen auch auf hinweisende Pseudoaneurysmen, prothesenassoziierte Thrombosen, periaortale Weichteilvermehrungen oder Flüssigkeitsansammlungen sowie Verdickungen der Darmwand zu achten.

Laut einer aktuellen Metaanalyse von Reinders Folmer et al. besitzt die CT-Angiographie alleine eine Sensitivität von 67% und eine Spezifität von 63% zur Diagnose von Gefäßprotheseninfektionen (Reinders Folmer et al. 2018). (Abbildung 3) Ist die diagnostische Genauigkeit bei fortgeschrittenen Infektionen höher so vermag die Computertomographie niedriggradige Infektionen allerdings nur mit einer geringen Sensitivität und Spezifität zu diagnostizieren. Bei der anspruchsvollen Unterscheidung zwischen unspezifischen post-operativen und pathologischen Befunden stößt das Auflösungsvermögen dieser Modalität an ihre

Grenzen. Beachtenswerte Vorteile der Computertomographie bleiben die schnelle Bildakquisition und die sehr verbreitete Verfügbarkeit von CT Geräten. Die Indikationsstellung sollte aber immer sorgfältig erfolgen da die CT nicht ohne erhebliche Strahlenbelastung auskommt (Orton et al. 2000, Fukuchi et al. 2005, Heyer et al. 2009, Bruggink et al. 2010, Reinders Folmer et al. 2018, Wanhainen et al. 2019, Chakfe et al. 2020).

a. CTA



**Abbildung 3:** Forest Plots zur Sensitivität sowie Spezifität der CT-Angiographie bei Gefäßprotheseninfektionen, Auszug aus der Originalpublikation von Reinders Folmer et al. 2018

### 1.4.1.3 Magnetresonanztomographie

Alternativ, beziehungsweise ergänzend zur Computertomographie, kann die Magnetresonanztomographie angewandt werden. Die Untersuchung wird standardmäßig als Magnetresonanz-Angiographie (MRA, Magnetic resonance angiography) mit Gadolinium-haltigen Kontrastmittel durchgeführt. In Analogie zu den radiologischen Zeichen in der Computertomographie sind auch der Nachweis von Abszessen, Fisteln, Seromen, Pseudoaneurysmen, periprothetischer Luft oder perifokalen Weichteilschwellungen mittels Magnetresonanztomographie hoch suggestiv für eine Aortenprotheseninfektion. Mittels T1- sowie T2-gewichteter Sequenzen kann die MRA das Gewebe um die Gefäßprothese genau charakterisieren, bereits kleine periprothetische Flüssigkeitsansammlungen oder frühe entzündliche Prozesse nachweisen und somit Entzündungen in noch frühen Stadien detektieren. Die Unterscheidung zwischen physiologischen, postinterventionellen Flüssigkeitsansammlungen und Flüssigkeitskolektionen im Rahmen von Infektionen bleibt aber eine Herausforderung.

Die Magnetresonanztomographie hat insbesondere bei Patienten mit Kontraindikationen gegen iodhaltiges CT-Kontrastmittel als Alternative zur CT einen bedeutenden Stellenwert. Darüber hinaus zeichnet sich die Bildgebungsmodalität durch die vernachlässigbare Nephrotoxizität der MR-Kontrastmittel sowie den Verzicht

auf radioaktive Strahlung aus. Die Untersuchung ist allerdings sehr artefaktanfällig und erfordert eine gute Kooperation des Patienten bei der langwierigen Bildakquisition. Zusätzlich führen Prothesen mit ferromagnetischen Anteilen zu Interferenzen. Weiter ist die Magnetresonanztomographie nach wie vor sehr kostenintensiv und bei weitem nicht ubiquitär verfügbar (Orton et al. 2000, Daye et al. 2018, Wanhainen et al. 2019, Chakfe et al. 2020).

#### **1.4.2 Nuklearmedizinische Untersuchungsmöglichkeiten**

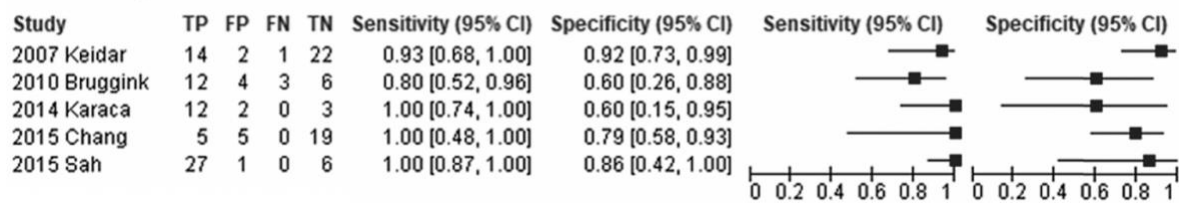
Nuklearmedizinische Bildgebung macht sich das Tracerprinzip zunutze, für welches Georg von Hevesy 1943 den Nobelpreis für Chemie erhielt: Ein instabiles und somit radioaktives Isotop wird an ein Zielmolekül irreversibel gebunden, so dass der Weg des Zielmoleküls - des sogenannten Tracers - im Organismus mit höchstmöglicher Sensitivität nachverfolgbar wird. Anhand dieses Prinzipes wird es möglich in vivo Stoffwechselprozesse oder Zelleigenschaften auf molekularer Ebene sichtbar zu machen.

Ein bedeutender Mehrwert stellt die Verwendung hybrider Bildgebung dar, bei der morphologische und funktionelle Bildgebung kombiniert zum Einsatz kommen.

##### **1.4.2.1 $[^{18}\text{F}]$ -FDG PET/CT**

Zahlreiche Studien konnten die hervorragende, diagnostische Wertigkeit der  $[^{18}\text{F}]$ -FDG PET/CT Untersuchung zur Diagnose von Gefäßprotheseninfektionen bereits darlegen.  $[^{18}\text{F}]$ -FDG wird hierbei vermehrt von aktivierten Entzündungszellen aufgenommen und ermöglicht so die Visualisierung des entzündlichen Geschehens (siehe auch Kapitel 1.5.3). Reinders Folmer et al. ermittelten in ihrer Meta-Analyse eine Sensitivität von 95% bei einer Spezifität von 80% (Reinders Folmer et al. 2018). (Abbildung 4) Neben der Bewertung computertomographischer Befunde suggestiv für eine Aortenprotheseninfektion ermöglicht die Fusion morphologischer und funktioneller Bildgebung zu Hybridbildern eine sehr genaue Lokalisation und Bestimmung der Ausdehnung infektiöser Foci. Zusätzlich können das Muster der Traceraufnahme beurteilt und quantitative Messungen durchgeführt werden, um so die Infektionsaktivität zu bestimmen.

c. FDG-PET/CT



**Abbildung 4:** Forest Plots zur Sensitivität sowie Spezifität der [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT bei Gefäßprotheseninfektionen, Auszug aus der Originalpublikation von Reinders Folmer et al. 2018

PET Zeichen hinweisend auf eine Aortenprotheseninfektion sind entweder eine fokale Mehranreicherung von [<sup>18</sup>F]-FDG im Bereich der Prothese oder ein starkes diffuses Aufnahmemuster entlang des gesamten Fremdkörpers. Ist eine fokale Traceranreicherung in der visuellen Analyse sehr stark hinweisend auf eine Infektion, sollte eine diffuse Radionuklidaufnahme mit Vorsicht bewertet werden. Nachdem ein pathologisch verändertes Aortensegment durch eine Prothese ersetzt wurde reagiert der Organismus hierauf mit lokalen, entzündlichen Veränderungen. Diese sind in den Wochen nach der Implantation besonders stark ausgeprägt und klingen anschließend wieder ab. In Analogie zu einer Infektion kommt es auch in dem Fall zu einer Ansammlung und Aktivierung von Immunzellen mit erhöhtem Glukoseverbrauch. Es zeigt sich eine diffuse Traceraufnahme entlang der Aortenprothese, welche eine Infektion vortäuschen kann. Ein weiterer Vorteil der [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT ist die Identifikation von niedriggradigen Infektionen. Auch wenn in der Computertomographie noch keine Befunde hinweisend auf eine Infektion erkennbar sind, kann es bereits zu einer Ansammlung von Entzündungszellen gekommen sein, die der Bildgebung mittels [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT zugänglich ist.

Zu den allgemeinen Nachteilen der PET/CT gehören die relativ lange Akquisitionszeit der PET Datensätze (1,5 - 3 min Scanzeit pro Bettposition), der Einsatz von radioaktiven Tracern und radioaktiver Strahlung, die hohen Untersuchungskosten sowie die beschränkte Verfügbarkeit der notwendigen Gerätschaften (Fukuchi et al. 2005, Balink et al. 2007, Bruggink et al. 2010, Jamar et al. 2013, Keidar et al. 2014, Berger et al. 2015, Sah et al. 2015, Saleem et al. 2017, Wanhainen et al. 2019).

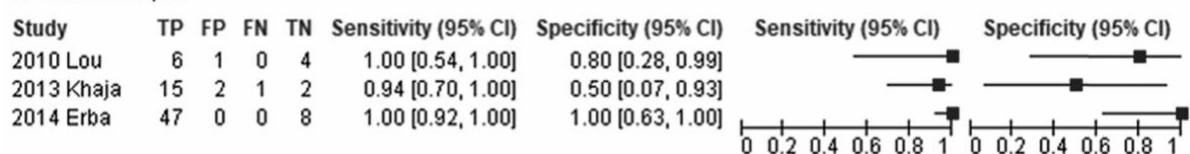


### 1.4.2.2 White blood cell scintigraphy / SPECT

Ein weiteres nuklearmedizinisches Verfahren zum Nachweis von Infektionen ist das Markieren von autologen Leukozyten mit einem radioaktiven Tracer. Hierzu werden in einem ersten Schritt Leukozyten aus dem Körper des Patienten isoliert. Die Zellen werden anschließend so behandelt, dass Tc-99m HMPAO (Technetium 99m Exametazime) die Zellmembran penetriert und in den Zellen verbleibt. Der  $\gamma$ -Strahler Tc-99m ist ein metastabiles Isomer von Technetium 99. Die markierten Leukozyten reichern sich am Ort der Infektion an und können visualisiert werden. Die Darstellung des Tracerzerfalls erfolgt durch einen oder mehrere Gamma-Kameraköpfe die um den Körper rotieren und die eintreffenden Photonen registrieren. Diese Szintigraphien aus unterschiedlichen Projektionen können anschließend zu Schnittbilder rekonstruiert werden. Die Bildakquisition erfolgt an mindestens zwei verschiedenen Zeitpunkten, meistens nach 2 - 4 und nach 20 - 24 Stunden nach der Injektion der radioaktiv markierten Leukozyten. Kommt es während dieses Zeitraums zu einer Zunahme der Intensität sowie zu einer Vergrößerung des anreichernden Fokus ist die Untersuchung als positiv für eine Infektion zu werten. Um eine genaue morphologische Korrelation der Befunde zu erreichen, wird das Verfahren heutzutage meistens mit einer Computertomographie zu einer hybriden SPECT/CT Untersuchung (Single photon emission computer tomography) kombiniert.

In der von Reinders Folmer et al. durchgeführten Meta-Analyse erreichte die WBC SPECT zum Nachweis von Aortenprotheseninfektionen eine exzellente Sensitivität von 99% bei einer guten Spezifität von 82% (Reinders Folmer et al. 2018). (Abbildung 5) Die Evidenz zum Einsatz dieser Bildgebungsmodalität bleibt jedoch schwach und die bestehenden Studien sind sehr heterogen. Darüber hinaus ist die Aufbereitung der Leukozyten sehr aufwendig und die Untersuchung äußert zeitaufwendig. Somit bleibt der Stellenwert dieser nuklearmedizinischen Untersuchungsmethode in Bezug auf Aortenprotheseninfektionen unklar (de Vries et al. 2010, Reiser et al. 2017, Chakfe et al. 2020).

e. WBC SPECT/CT



**Abbildung 5:** Forest Plots zur Sensitivität sowie Spezifität der WBC SPECT/CT bei Gefäßprotheseninfektionen, Auszug aus der Originalpublikation von Reinders Folmer et al. 2018

## 1.5 Grundlagen der Darstellung von Aortenprotheseninfektionen mit [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT

### 1.5.1 PET/CT

Die Positronenemissionstomographie/Computertomographie ist eine hybride Bildgebungsmodalität, die es ermöglicht gleichzeitig Morphologie und Stoffwechselaktivität des Körpers, beziehungsweise eines einzelnen Organs, darzustellen. Hierbei wird die hohe räumliche Auflösung der CT mit der funktionellen Bildgebung der PET kombiniert.

Die Computertomographie beruht auf dem physikalischen Prinzip der Abschwächung von Röntgenstrahlung durch Materie. In den heutzutage vorwiegend verwendeten Computertomographen rotiert die Röntgenröhre bei kontinuierlichem Tischvorschub ständig um den Patienten und beschreibt dadurch eine spiralförmige Bahn. Die Detektoren sind in mehreren Reihen in einem Vollkreis um den Patienten angeordnet und detektieren die auftreffende Strahlung. Je nach Dichte des durchdrungenen Gewebes werden die Röntgenstrahlen unterschiedlich stark geschwächt. Dank der Spiralakquisition erfolgt die Datenerfassung sehr schnell und die benötigte Röntgenstrahlung, die Bewegungsartefakte sowie die verwendete Kontrastmittelmenge können reduziert werden. In einem letzten Schritt wird der Rohdatensatz an generierten Bildern computergestützt rekonstruiert.

Die Positronenemissionstomographie (PET) ermöglicht die in-vivo Darstellung von biologischen Prozessen. Um dies zu erreichen werden dem Patienten geringe Mengen eines Radionuklids intravenös injiziert und die Untersuchung nach einer bestimmten Aufnahmezeit gestartet. Die Aufnahmezeit sollte bei [<sup>18</sup>F]-FDG mindestens eine Stunde betragen um eine adäquate Biodistribution des Tracers in den unterschiedlichen Kompartimenten oder Geweben zu erreichen. Bei der PET werden  $\beta^+$ -Strahler verwendet, die nach Abgabe eines Positrons zu stabilen Isotopen werden. Die Positronen treffen unmittelbar nach ihrer Ausstoßung mit einem Elektron des Körpers zusammen und werden unter Abgabe von zwei Photonen vernichtet. Die dabei entstehende Strahlung wird als Vernichtungsstrahlung bezeichnet. Die beiden  $\gamma$ -Quanten mit einer charakteristischen Energie von 511 keV werden in einem Winkel von im Wesentlichen 180° zueinander ausgesendet. Während der PET Bildakquisition befindet sich ein Detektorring zur Registrierung dieser Photonen um

den Patienten. Beide  $\gamma$ -Quanten treffen nahezu zeitgleich, koinzident auf ein Detektionskristall und werden vom Gerät wahrgenommen. Mit Hilfe der örtlichen Registrierung sowie dem gering versetzten Auftreffen der Photonen, kann auf den Ort des Zerfalls rückgeschlossen und ein dreidimensionales Bild erstellt werden. Eine genaue Identifikation der anreichernden, anatomischen Struktur nur anhand des PET-Bildes erweist sich allerdings meistens als schwierig.

Aus diesem Grund wird die Positronenemissionstomographie heutzutage nur noch in Kombination mit der Computertomographie eingesetzt. Die Anwendung von Hybrid-Bildgebungssystemen überzeugt mit zahlreichen Vorteilen. Die Tatsache, dass die von den Radionukliden emittierte Strahlung von den verschiedenen Geweben unterschiedlich stark geschwächt wird, macht eine entsprechende Korrektur der PET Bilder erforderlich. Bei PET/CTs erfolgt diese Korrektur mithilfe des CT Datensatzes. Darüber hinaus ermöglicht die Co-Registrierung der Bilder auf dem gleichen Gerät eine relativ kurze Untersuchungszeit und ein präzises Alignment der Bilder. Insbesondere ist aber die Fusionierung der funktionellen und morphologischen Bildgebung von unermesslichem Wert. So können in-vivo biologische Prozesse nicht nur visualisiert, sondern die Traceranreicherung auf einzelne anatomische Strukturen genau zurückgeführt werden (Townsend et al. 2004, Lonsdale et al. 2010, Jamar et al. 2013, Reiser et al. 2017).

### **1.5.2 [<sup>18</sup>F] - Fluorodesoxyglukose**

Glukose stellt eines der bedeutendsten Substrate lebender Organismen dar. Es fungiert als Hauptenergielieferant in metabolischen Prozessen und liefert die Kohlenstoffatome für körpereigene Syntheseprozesse. Mit einem spezifischen Molekulgewicht von 180 kDa kann Glukose nicht frei die Zellmembran überwinden. Um ins Zellinnere zu gelangen werden zwei verschiedene Transportmechanismen unterschieden. Neben Glukosetransportern vom GLUT-Typ, die eine erleichterte Diffusion der Glukosemoleküle entlang eines Konzentrationsgradienten ermöglichen existieren aktive, energiekonsumierende Glukosetransporter.

Das aktuell meistverwendete Radionuklid zur Darstellung funktioneller Prozesse in vivo mittels Positronenemissionstomographie ist [<sup>18</sup>F]-2-deoxy-2-fluoro-d-Glukose. Es handelt sich hierbei um ein modifiziertes Glukosemolekül bei dem die

Hydroxylgruppe (-OH) in Position 2 durch ein radioaktives, metastabiles [<sup>18</sup>F] - Atom ersetzt wurde.

Initial wurde [<sup>18</sup>F]-FDG 1977 zur Messung des zerebralen Glukoseverbrauchs entwickelt. 1980 stellten Som et al. in Tierexperimenten fest, dass FDG auch vermehrt in Tumorzellen akkumuliert und sich zur Darstellung maligner Prozesse hervorragend eignet (Som et al. 1980). Heutzutage ist gewusst, dass manche karzinomatöse Zellen aufgrund ihrer hohen Zellproliferation einen ausgeprägten Glukosemetabolismus haben, [<sup>18</sup>F]-FDG in ihnen vermehrt anreichert und maligne Prozesse so sichtbar gemacht werden können. Erst mehrere Jahre später stellte sich heraus, dass der unspezifische Tracer [<sup>18</sup>F]-FDG auch hervorragend zur Darstellung entzündlicher und infektiöser Prozesse geeignet ist (Zhuang et al. 2002). Aktuell ist [<sup>18</sup>F]-FDG der meistverwendete Tracer weltweit und hat sich für zahlreiche Fragestellungen bewährt.

[<sup>18</sup>F]-FDG hat viele Eigenschaften eines idealen PET - Radiopharmazeutikums. Es handelt sich bei [<sup>18</sup>F] im Gegensatz zum nicht-radioaktiven [<sup>19</sup>F] um einen annähernd reinen β<sup>+</sup>-Emitter mit einer relativ langen und für viele Prozesse praktikablen Halbwertszeit von 109,771 Minuten. Aufgrund der im Vergleich zu anderen natürlich vorkommenden radioaktiven Isotopen kurzen Halbwertszeit ist jedoch keine relevante natürliche Hintergrundaktivität von [<sup>18</sup>F] zu erwarten. Zusätzlich gilt die Verbindung zwischen dem Fluor- (F) und dem Kohlenstoffatom (C) als sehr stabil. Physiologisch gelangt das Radionuklid über transmembranäre Glukosetransporter in die Zelle und wird analog zur nicht-fluorierten Glukose von der relativ unspezifischen Hexokinase in Position 6 phosphoryliert. Dabei entsteht 2-Deoxy-2-fluoro-D-Glukose-6-Phosphat, welches aufgrund sehr restriktiver struktureller und geometrischer Anforderungen der anschließenden Enzyme der Glykolyse nicht weiterverarbeitet werden kann und im Zytosol akkumuliert. Solange es phosphoryliert ist, ist auch ein Rücktransport über die Glukosetransporter ausgeschlossen. Zusammenfassend erfolgt eine vom Besatz der Glukosetransporter wie auch von der Hexokinase-Aktivität abhängige intrazelluläre Akkumulation ohne relevante Rückdiffusion, das [<sup>18</sup>F]-FDG wird intrazellulär gefangen ('trapping').

Die Biodistribution von [<sup>18</sup>F]-FDG wird sehr stark durch den Blutglukosespiegel beeinflusst, da [<sup>18</sup>F]-FDG mit physiologischer Glukose um Bindungsstellen an Orten erhöhter Glykolyse konkurriert. Aus diesem Grund sollten Patienten vor der [<sup>18</sup>F]-FDG

Administration mindestens 4-6 Stunden fasten um die [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG Aufnahme in die Zellen zu optimieren und zu standardisieren.

Ausgeschieden wird das Radionuklid vorwiegend über die Niere. Während dieses Schrittes unterscheidet sich [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG deutlich von herkömmlicher Glukose bezüglich seiner physiologischen Eigenschaften. Die Glukosetransporter der Niere haben nämlich nur eine sehr geringe Affinität zu [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG, so dass nahezu keine Rückresorption stattfindet und das Radionuklid rasch über die ableitenden Harnwege ausgeschieden werden kann (Gallagher et al. 1978, Elgazzar 2006).

### **1.5.3 Darstellung von Entzündungen mit [ $^{18}\text{F}$ ] - Fluorodesoxyglukose**

Entzündungsreaktionen sind komplexe Antworten des Gewebes auf eine Schädigung. Diese können durch pathogene Mikroorganismen, autoimmun oder weitere physikalische Einflüsse verursacht werden. Die unspezifische Entzündungsreaktion dient in erster Linie dazu, den Gewebeschaden abzuwenden und die Integrität des Organismus wiederherzustellen. Im Zuge einer solchen Gewebeantwort werden eine Vielzahl an Entzündungsmediatoren ausgeschüttet. Auf zellulärer Ebene kommt es zur Chemotaxis und Ansammlung von Immunzellen am Ort der Läsion.

Erste Versuche Infektionen mit Hilfe eines Radionuklids sichtbar zu machen, wurden mit [ $^{67}\text{Ga}$ ]-Citrat unternommen. Gallium akkumulierte in den Leukozyten und ermöglichte somit Entzündungsherde szintigraphisch sichtbar zu machen. Aufgrund einer eingeschränkten Sensitivität und einer hohen Strahlendosis, konnte sich dieser Tracer aber nicht durchsetzen. Weiter wurden humane Antikörper, welche mit den radioaktiven Elementen  $^{99\text{m}}\text{Tc}$  oder  $^{111}\text{In}$  markiert waren sowie radioaktiv markierte Leukozyten zur szintigraphischen Darstellung von Entzündungsherden evaluiert. In den 1990er Jahren kristallisierte sich das Potential des PET-Tracers [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG zur Darstellung von Infektionen mehr und mehr heraus. [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG überzeugte durch eine ausgeprägte Anreicherung am Ort der Infektion und eine höhere räumliche Auflösung der PET gegenüber der Szintigraphie (Wagner 2006).

Während der Entzündungskaskade spielt Glukose eine zentrale Rolle. Spezifische Zytokine sowie Wachstumsfaktoren aktivieren die Entzündungszellen und bedingen einen vermehrten Einbau von Glukosetransportern in die Zellmembran.

Zusätzlich erhöhen sie die Substrataffinität der Glukosetransporter über intrazelluläre Prozesse. In den monozytären Immunzellen dient Glukose als Hauptenergielieferant zur Phagozytose und intrazellulären Lyse von Mikroorganismen.

Somit sind Entzündungen der Visualisierung durch das Radionuklid [<sup>18</sup>F]-FDG zugänglich. Besonders Herde mit hohen Konzentrationen an aktivierten, monozytären Entzündungszellen, wie neutrophile Granulozyten oder Makrophagen lassen sich sehr gut darstellen (Stumpe et al. 2000, Zhuang et al. 2002, Elgazzar 2006, Balink et al. 2007, Jamar et al. 2013).

#### 1.5.4 Standardised Uptake Value (SUV)

Der Standardised Uptake Value, abgekürzt SUV, ist ein Parameter, der zur klinischen Quantifizierung einer Traceranreicherung verwendet wird. Die gemessene Aktivitätskonzentration  $\lambda(t)$  einer morphologischen Struktur wird dabei auf die zerfallskorrigierte Aktivität  $D_{inj}(t)$  zum Zeitpunkt  $t$  pro Gramm Körpergewicht ( $KG$ ) bezogen.

$$SUV [g/mL] = \frac{\lambda(t)[Bq/mL]}{D_{inj}(t) [Bq] / KG [g]}$$

Der SUV, mit der Einheit g/mL, stellt somit eine Bildnormierung dar. Wenn sich die applizierte Aktivität im Körper des Patienten ubiquitär gleichförmig verteilen würde, ist der Wert so definiert, dass jegliche Volumeneinheit die gleiche Aktivitätskonzentration annehmen würde. In dem Fall würde jedes Bildvoxel den SUV - Wert 1 annehmen. Besitzt ein Voxel einen SUV - Wert größer als 1 stellt dies eine Mehranreicherung dar. Wird ein SUV - Wert kleiner als 1 gemessen liegt eine Minderanreicherung vor (Lonsdale et al. 2010, Schlegel et al. 2018).

## 2. Die Fragestellung

[<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT Untersuchungen scheinen anhand der bislang vorliegenden Datenlage zur Diagnose von Aortenprotheseninfektionen vielversprechend.

Die PET/CT Untersuchung ermöglicht nicht nur das Aufnahmemuster und die Infektionsausdehnung zu visualisieren, sondern auch die Aktivität der Infektion zu quantifizieren. Eine besondere Herausforderung bei der Interpretation der Bilder bleibt die Unterscheidung zwischen einer unspezifischen Fremdkörperreaktion nach Prothesenimplantation und einer veritablen Infektion.

Aktuelle Bestreben zielen darauf ab die Sensitivität sowie die Spezifität der PET/CT zur Diagnose von Aortenprotheseninfektionen zu optimieren. Ein Konsens bezüglich der qualitativen oder quantitativen Bildinterpretation existiert derzeit nicht. Darüber hinaus behandelt die Mehrheit der zu diesem Thema publizierten Studien sehr heterogene Patientenkollektive (Reinders Folmer et al. 2018, Rojoa et al. 2019).

In folgender Arbeit sollen verschiedene qualitative und quantitative Parameter in einem homogenen Patientenkollektiv zur Diagnose einer Aortenprotheseninfektion mittels [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT systematisch miteinander verglichen und evaluiert werden.

## 3. Patienten und Methoden

### 3.1 Patienten

Alle Patientinnen und Patienten<sup>1</sup> mit einer einliegenden Aortenprothese, die im Zeitraum von Januar 2009 bis Februar 2017 im Institut für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München ein [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT erhielten, wurden retrospektiv identifiziert. Die Bilddaten wurden gesammelt. Diese retrospektive Studie wurde beim Ethikkomitee der Technischen Universität München angezeigt (Erlaubnis RN5729/13).

Anhand der Untersuchungsprotokolle, der Befunde, der Arztbriefe sowie der laborchemischen Ergebnisse wurden folgende Informationen zusätzlich zusammengetragen:

- Epidemiologische Daten: Geschlecht, Alter
- Datum der PET/CT Untersuchung
- Laborchemische Daten: CRP, Leukozyten, Erythrozyten, Hämoglobin, Thrombozyten, Kreatinin
- Blutzuckerwert vor der Untersuchung
- Verabreichte Dosis an [<sup>18</sup>F]-FDG (MBq)
- PET Aufnahmezeit
- Datum der Operation
- Operationstechnik: offene oder endovaskuläre Vorgehensweise
- Material des implantierten Prothesenmaterials
- Medikation zum Untersuchungszeitpunkt
- Kardiovaskuläres Risikoprofil: Nikotinabusus, arterielle Hypertonie, Diabetes, Hyperlipidämie

---

<sup>1</sup> Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Arbeit der Begriff „Patient“ ausschließlich in der männlichen Form verwendet. Der Begriff umschließt jederzeit beide Geschlechter.



### **3.2 Protokoll der [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT Untersuchung**

Alle Patienten erhielten eine Ganzkörper - Positronenemissionstomographie gepaart mit einer Computertomographie nach der Injektion des Radionuklids [<sup>18</sup>F]-2-deoxy-2-fluoro-d-Glukose. Vor der Untersuchung musste ein Fasten von mindestens sechs Stunden eingehalten werden (Wasser und ungezuckerte Flüssigkeiten waren erlaubt). Der Blutzuckerspiegel wurde vor der Radionuklidinjektion gemessen und lag bei allen Patienten unter 150 mg/dl. Die administrierte Dosis an [<sup>18</sup>F]-FDG wurde anhand der Körperoberfläche ermittelt. Letztere wurde aus dem Gewicht und der Größe des Patienten berechnet. Die Patienten befanden sich während der Untersuchung in Rückenlage mit elevierten Armen. Sämtliche Empfehlungen der EANM/SNMMI Leitlinie zur Bildgebung von Infektionen oder Entzündungen mittels [<sup>18</sup>F]-FDG wurden berücksichtigt (Jamar et al. 2013).

Die Untersuchungen wurden von Januar 2009 bis Dezember 2012 an einem Biograph True Point 64 PET/CT (n=27) und von Januar 2013 bis Februar 2017 an einem Biograph mCT PET/CT (n=35), beide Geräte der Firma Siemens Medical Solutions, heute Siemens Healthineers, Erlangen, durchgeführt.

Die Ganzkörper-Emissionstomographie wurde im 3D Modus mit einer Akquisitionszeit von 1-4 min pro Bettposition durchgeführt. Anschließend wurde nach klinischer Maßgabe und Sichtung der Vorbildgebung entweder eine kontrastmittelverstärkte diagnostische Computertomographie nach der intravenösen Injektion von Imeron 300 (1,5 mL/kg Körpergewicht) oder eine low-dose Computertomographie durchgeführt. Die Schwächungskorrektur erfolgte mit Hilfe des CT Datensatzes. Weiter wurden die PET-Datensätze für die Streustrahlung, die zufälligen Koinzidenzen und die Totzeit korrigiert. Die Bilder wurden anschließend mithilfe eines iterativen Algorithmus rekonstruiert. Hierzu wurden jeweils 4 Iterationen und 8 Subsets als Referenz ausgewählt. Als Gauss-Filter wurden 4 mm verwendet mit einem Zoom-Faktor von 1. Die Auswertung der PET/CT Bilder erfolgte auf einer Syngo Workstation der Firma Siemens Medical Solutions, Siemens Healthineers, Erlangen.

### 3.3 Der Referenzstandard

Der mikrobiologische Erregernachweis einer potentiellen Aortenprotheseninfektion ist im klinischen Alltag oft nicht ohne Weiteres möglich. Die Diagnose bleibt somit ein multifaktorielles Vorhaben basierend auf klinischen, radiologischen, laborchemischen und mikrobiologischen Befunden (Cernohorsky et al. 2011, Laohapensang et al. 2017, Reinders Folmer et al. 2018).

Mit dem Ziel die Diagnose der Aortenprotheseninfektion zu vereinheitlichen und zu vereinfachen hat die „Management of Aortic Graft Infection Collaboration“, abgekürzt „MAGIC“, im Jahr 2016 die „MAGIC-Kriterien“ ausgearbeitet und veröffentlicht (Lyons et al. 2016). Diese Arbeitsgruppe besteht aus erfahrenen Gefäßchirurgen, Infektiologen, Mikrobiologen sowie Radiologen mit zahlreichen Jahren an Erfahrung in der Diagnose und Therapie von Aortenprotheseninfektionen.

Im Mittelpunkt dieses Konzepts steht die Unterteilung definierter Befunde aus drei verschiedenen Kategorien in Major - und Minor - Kriterien. Die drei Kategorien sind klinische und/oder chirurgische Befunde, radiologische Zeichen sowie mikrobiologische und/oder laborchemische Ergebnisse. Lediglich die Kriterien mit der höchsten Sensitivität für diese spezifische Diagnose wurden berücksichtigt.

Abbildung 6, Tabelle aus der Originalpublikation von Lyons et al., erörtert um welche Kriterien es sich handelt (Lyons et al. 2016).

	CLINICAL / SURGICAL	RADIOLOGY	LABORATORY
MAJOR CRITERIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pus (confirmed by microscopy) around graft or in aneurysm sac at surgery</li> <li>• Open wound with exposed graft or communicating sinus</li> <li>• Fistula development e.g. aorto-enteric or aorto-bronchial</li> <li>• Graft insertion in an infected site e.g. fistula, mycotic aneurysm or infected pseudoaneurysm</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peri-graft fluid on CT scan <math>\geq</math> 3 months after insertion</li> <li>• Peri-graft gas on CT scan <math>\geq</math> 7 weeks after insertion</li> <li>• Increase in peri-graft gas volume demonstrated on serial imaging</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Organisms recovered from an explanted graft</li> <li>• Organisms recovered from an intra-operative specimen</li> <li>• Organisms recovered from a percutaneous, radiologically-guided aspirate of peri-graft fluid</li> </ul>
MINOR CRITERIA	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Localized clinical features of AGI e.g. erythema, warmth, swelling, purulent discharge, pain</li> <li>• Fever <math>\geq</math>38°C with AGI as most likely cause</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Other e.g. suspicious peri-graft gas/fluid/soft tissue inflammation; aneurysm expansion; pseudoaneurysm formation; focal bowel wall thickening; discitis/osteomyelitis; suspicious metabolic activity on FDG PET/CT; radiolabelled leukocyte uptake</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Blood culture(s) positive and no apparent source except AGI</li> <li>• Abnormally elevated inflammatory markers with AGI as most likely cause e.g. ESR, CRP, white cell count</li> </ul>

**Abbildung 6: Darstellung der Minor- und Major - Kriterien**

Auszug aus der Originalpublikation von Lyons et al., 2016, Eur J Vasc Endovasc Surg

Die MAGIC-Kriterien unterscheiden zwischen dem hochgradigen Verdacht einer Aortenprotheseninfektion und einer gesicherten Aortenprotheseninfektion:

- Der Verdacht einer Aortenprotheseninfektion besteht, wenn ein Major - Kriterium oder zwei Minor - Kriterien aus zwei der drei Kategorien auf den Patienten zutreffen.
- Die Aortenprotheseninfektion gilt als bestätigt, wenn der Patient ein Major - Kriterium und zusätzlich mindestens ein weiteres Major - oder Minor - Kriterium einer anderen Kategorie aufweist.

Laut aktueller Leitlinie der European Society of Vascular Surgery (ESVS) sollen die MAGIC-Kriterien bei einem klinischem Verdacht einer Aortenprotheseninfektion zur Evaluation und Diagnostik angewendet werden (Chakfe et al. 2020).

Die MAGIC - Kriterien stellten den Referenzstandard dar. Die Bewertung der Kriterien erfolgte ohne die Kenntnis der PET/CT Befunde. Die PET/CT Befunde wurden bei der Diagnosestellung nicht berücksichtigt.

### 3.4 Analyse der PET/CT Daten

Die Analyse der Bilder erfolgte ohne Kenntnis der klinischen Daten oder Parameter.

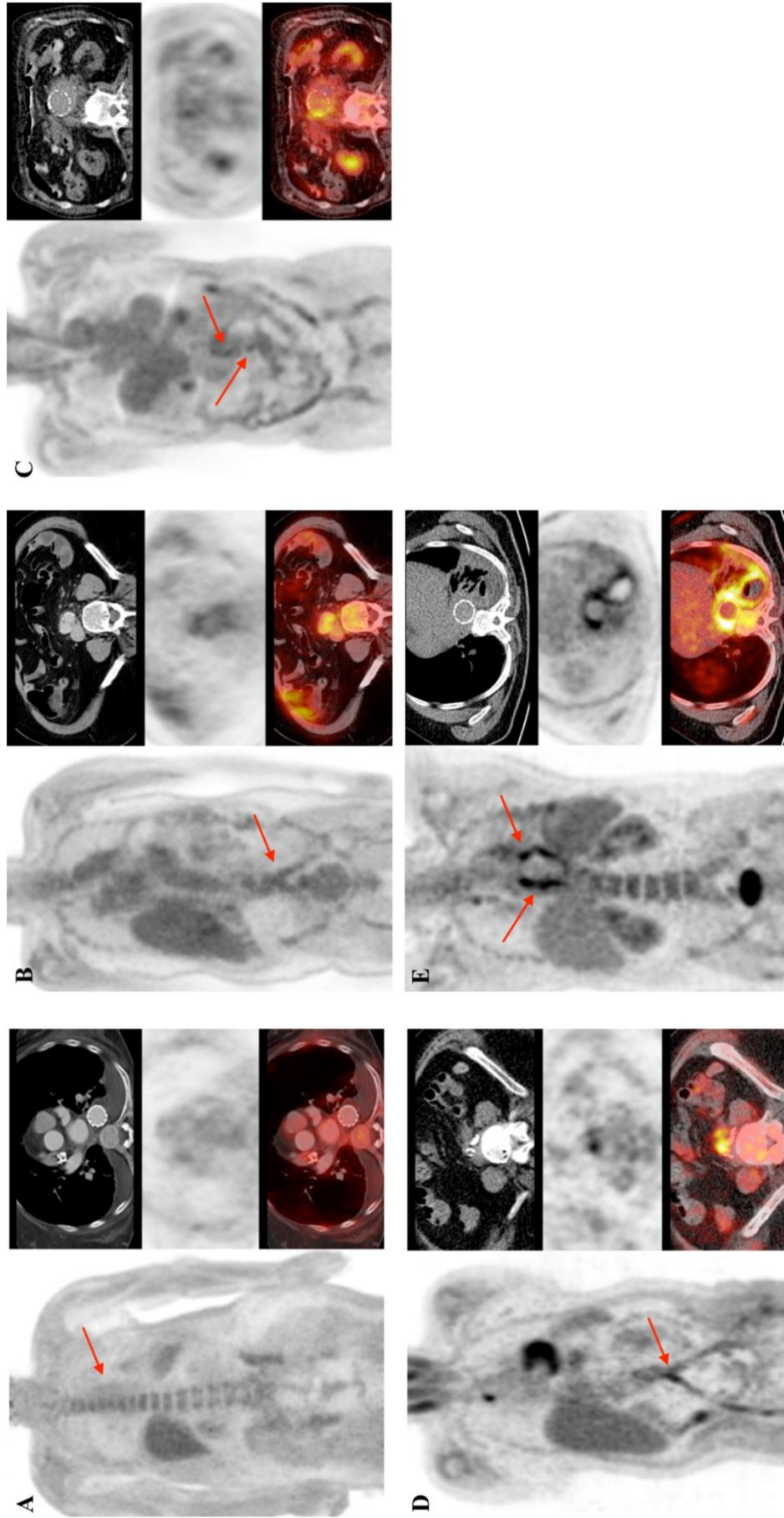
#### 3.4.1 Qualitative Auswertung: Visuelle Graduierungsskala

Die qualitative Analyse erfolgte anhand einer 5 - Punkt visuellen Graduierungsskala (VGS) durch zwei erfahrene Fachärzte für Nuklearmedizin.

Die Aktivität der Aortenwand im Abschnitt der einliegenden Aortenprothese sowie des unmittelbar angrenzenden Gewebes wurden beurteilt. Die fünf Grade des VGS waren wie folgt definiert:

- Grad 1: Normale Hintergrundaktivität im Bereich der Aortenprothese
- Grad 2: Diffuse [<sup>18</sup>F]-FDG Aufnahme entlang der Aortenprothese, geringer oder gleich der Leberaufnahme
- Grad 3: Fokale [<sup>18</sup>F]-FDG Aufnahme, geringer oder gleich der Leberaufnahme oder diffuse [<sup>18</sup>F]-FDG Aufnahme höher als die Leberaufnahme im Bereich der Aortenprothese
- Grad 4: Fokale [<sup>18</sup>F]-FDG Aufnahme höher als die Leberaufnahme, gegebenenfalls mit begleitender diffuser [<sup>18</sup>F]-FDG Aufnahme gleich oder höher der Leberaufnahme im Bereich der Aortenprothese
- Grad 5: Gleiche Kriterien wie Punkt 4 mit zusätzlichem Nachweis eines Flüssigkeitsverhalts oder einer Abszessformation die computertomographisch der Prothese zugeordnet werden konnte

Abbildung 7 illustriert die jeweiligen Grade der 5 - Punkt visuellen Graduierungsskala mittels repräsentativen Bildbeispielen aus der hier präsentierten Patientenkohorte. Die visuelle Graduierungsskala ermöglicht eine integrative Analyse, wobei sowohl die Intensität als auch das Aufnahmemuster des Radiopharmakons mit computertomographischen Zeichen im Hinblick auf eine mögliche Aortenprotheseninfektion korreliert und bewertet werden.



**Abbildung 7: Bildbeispiele der 5 - Punkt visuellen Graduierungsskala**

Grad 1 (A, roter Pfeil); Grad 2 (B, roter Pfeil); Grad 3 (C, rote Pfeile); Grad 4 (D, rote Pfeile); Grad 5 (E, rote Pfeile)  
 Die fokale Mehranreicherung von [<sup>18</sup>F]-FDG im Mediastinum im Bild D war durch einen entzündlichen Thrombus an der Spitze eines zentralvenösen Katheters bedingt.

Diese qualitative Auswertungsmethode wurde, angelehnt an die von Sah et al. publizierte visuelle Graduierungsskala, ausgearbeitet (Sah et al. 2015). In dieser Studie wählten die Autoren die doppelte Blutpoolaktivität in der aufsteigenden Aorta als visuelle Referenzaktivität, um zwischen pathologischer und noch physiologischer Traceraufnahme unterscheiden zu können. Van den Hoff et al. zeigten allerdings, dass die Blutpoolaktivität des  $[^{18}\text{F}]$ -FDG mit der Zeit auf exponentielle, hyperbolische Art langsam abnimmt (van den Hoff et al. 2014). Wird die Referenzaktivität im Blutpool definiert, birgt dies das Risiko solche Patienten, die zu einem späteren Zeitpunkt untersucht wurden, als falsch positiv zu bewerten. Im Gegensatz hierzu unterliegt die Aktivität des Leberparenchyms 60 bis 120 Minuten nach der Tracerinjektion nur sehr geringen Schwankungen und eignet sich somit sehr gut als visuelle Referenzaktivität (Sorensen et al. 2011).

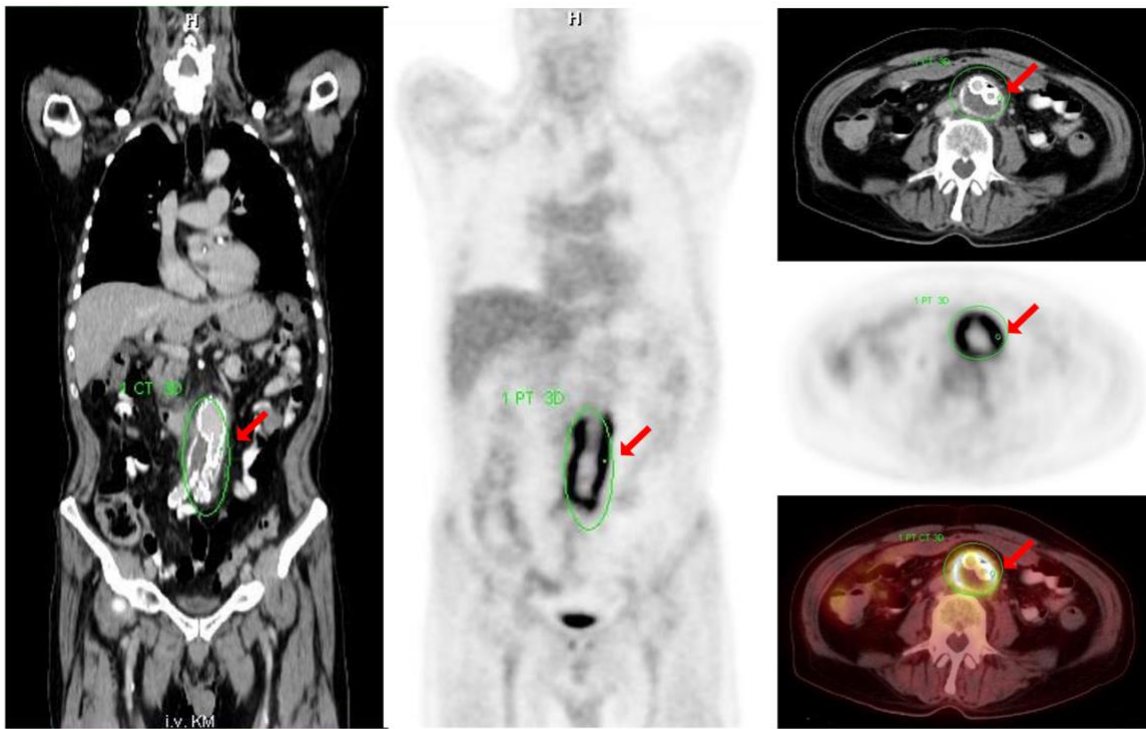
Aus diesem Grund wurde in dieser Arbeit die  $[^{18}\text{F}]$ -FDG - Leberaktivität als visuelle Referenzaktivität verwendet.

Neben der rigorosen Applikation der VGS wurde bei den Patienten nach alternativen Befunden gesucht, die der entsprechenden Klinik ursächlich sein konnten. Zu diesen Pathologien zählten weitere Entzündungsherde außerhalb der Aortenprothese oder Malignome.

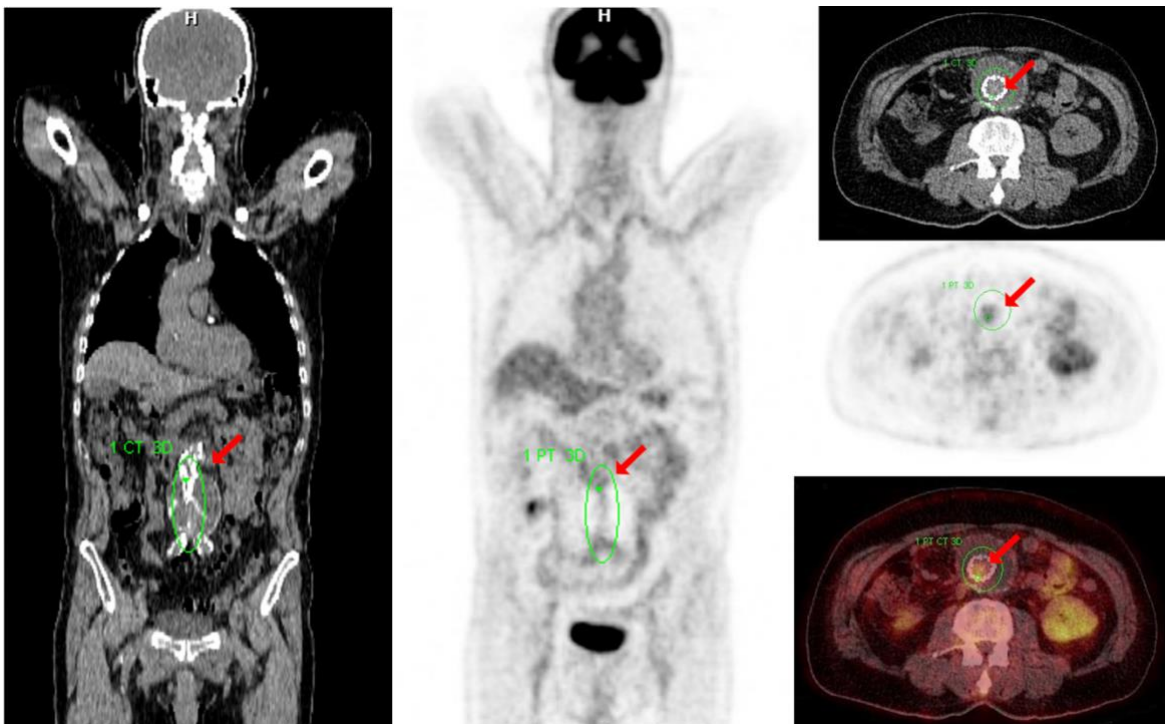
### **3.4.2 Quantitative Auswertung**

#### **3.4.2.1 Bestimmung des Aortenprothesen-assoziierten $\text{SUV}_{\text{max}}$**

Um die Aktivität des Gewebes rund um die Aortenprothese zu quantifizieren, wurde der Aortenprothesen-assoziierte maximale SUV - Wert ( $\text{SUV}_{\text{max}}$ ) bestimmt. Dazu wurde ein „Volume of interest“ (VOI) um die gesamte Aortenprothese platziert und innerhalb dieses Volumens das Voxel mit dem höchsten SUV - Wert identifiziert. Konnte dieser Wert bei zweimaliger Messung verifiziert werden wurde er angenommen. Abbildung 8 zeigt die Identifikation des  $\text{SUV}_{\text{max}}$  im Falle einer  $[^{18}\text{F}]$ -FDG Mehranreicherung entlang der Aortenprothese. Abbildung 9 zeigt die Identifikation im Falle eines unauffälligen PET/CT Bildes.



**Abbildung 8:** Identifikation des  $SUV_{max}$  im Falle einer Mehranreicherung entlang der Aortenprothese  
Der  $SUV_{max}$  betrug 9,5.

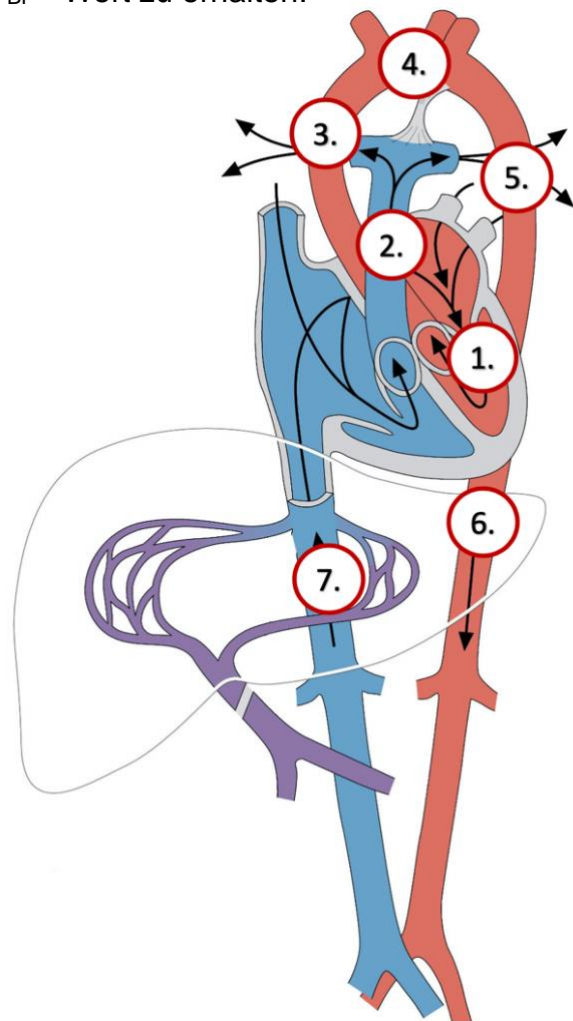


**Abbildung 9:** Identifikation des  $SUV_{max}$  im Falle einer unauffälligen Untersuchung  
Der  $SUV_{max}$  betrug 3,5.

### 3.4.2.2 Bestimmung des $SUV_{mean}$ des Blutpools

Im nächsten Schritt sollte die mittlere SUV - Aktivität ( $SUV_{mean}$ ) des Blutpools bestimmt werden. Da hierzu keine konsensfähigen praktischen Richtlinien vorliegen und gewisse Variabilitäten hinsichtlich des FDG-Uptakes insbesondere in Plaque-assoziierten Gefäßwandabschnitten zu erwarten sind, wurde ein System zur Evaluation des regulären Blutpools entwickelt. Folglich wurden mehrere VOIs in unterschiedlichen Regionen des Blutkreislaufsystems platziert. Abbildung 10 gibt eine Übersicht über die berücksichtigten Regionen. In diesen streng intraluminalen VOIs mit genau einem Zentimeter Durchmesser wurde der mittlere SUV - Wert ( $SUV_{mean}$ ) der Blutpoolaktivität ermittelt. (Abbildung 11) Bei der Messung wurde besonders darauf geachtet weder Teile der Aortenwand noch des Myokards miteinzuschließen. Aus diesen sieben erhobenen  $SUV_{mean}$  - Werten wurde schließlich ein Mittelwert gebildet um einen repräsentativen  $SUV_{mean BP}$  - Wert zu erhalten.

Segmente	
1.	Linker Ventrikel
2.	Truncus pulmonalis
3.	Aorta ascendens
4.	Aortenbogen
5.	Aorta descendens supradiaphragmatica
6.	Aorta descendens infradiaphragmatica
7.	Vena cava inferior



**Abbildung 10: Unterteilung der Aorta und der Vena cava in mehrere Segmente**  
Modifizierte Abbildung aus Gilroy, Atlas of Anatomy, 3rd edition, 2016,  
Georg Thieme Verlag, Stuttgart





**Abbildung 11:** Exemplarische Darstellung der Messung des  $SUV_{mean}$  in der Aorta ascendens  
Originalbild sowie vergrößerter Bildausschnitt.

### **3.4.2.3 Bestimmung des Blutpool-korrigierten $SUV_{max}$ in nicht infizierten Aortenabschnitten**

Auch im nicht entzündeten Zustand besitzt die Aortenwand eine intrinsische, glukosekonsumierende Aktivität. Um diese Aktivität zu bestimmen wurde ein Segment der Aorta ausgesucht in dem sich weder die Aortenprothese noch CT-morphologisch abgrenzbare, atherosklerotische Plaques befanden. Anschließend wurden in drei übereinanderliegenden Schnittebenen zweidimensionale „Regions of interest“ (ROI) um die Aorta inklusive Aortenwand gelegt. Konnte der  $SUV_{max}$  - Wert mit der Aortenwand assoziiert werden wurde er berücksichtigt. Aus den drei erhobenen Werten wurde ein Mittelwert gebildet.

Solche quantitativen Messungen sehr kleiner Strukturen bergen allerdings das Risiko durch Partialvolumeneffekte verfälscht zu werden. Partialvolumeneffekte treten vermehrt auf, wenn die zu messende Struktur kleiner als das räumliche Auflösungsvermögen der PET/CT ist. In folgendem Fall trifft dies, bei einer Breite der Aortenwand von 1,5 mm bis 2,5 mm und einem räumlichen Auflösungsvermögen der

PET/CT bei circa 5 mm, zu. Aus diesem Grund wurde eine Korrektur der ermittelten  $SUV_{max}$  - Werte der nicht infizierten Aortenwand durchgeführt. Wie von Blomberg et al. beschrieben, wurde der Blutpool-korrigierte  $SUV_{max}$  - Wert ( $cSUV_{max}$ ) der Aortenwand berechnet (Blomberg et al. 2015). Die Korrektur erfolgte durch Subtraktion des Blutpool  $SUV_{mean}$  - Wertes vom  $SUV_{max}$  - Wert der Aortenwand.

$$cSUV_{max} = SUV_{max} \text{ der Aortenwand} - SUV_{mean} \text{ BP}$$

#### 3.4.2.4 Berechnung der Graft-to-background ratios

Schließlich wurden aus dem Aortenprothesen-assoziierten  $SUV_{max}$  - Wert, dem  $cSUV_{max}$  - Wert und dem  $SUV_{mean} \text{ BP}$  - Wert unterschiedliche Verhältnisse gebildet, sogenannte „graft-to-background“ Ratios (GBR). Beim  $GBR_{BP}$  handelt es sich um den Quotienten aus dem Aortenprothesen-assoziiertem  $SUV_{max}$  und dem  $SUV_{mean}$  des Blutpools (BP).

$$GBR_{BP} = \frac{SUV_{max} \text{ der Aortenprothese}}{SUV_{mean} \text{ BP}}$$

Dieses Verhältnis wurde zusätzlich zeitkorrigiert. Die zeitkorrigierte  $GBR_t$  (time-corrected graft-to-background ratio) basiert auf der von Van den Hoff et al. etablierten Formel unter Verwendung des in der entsprechenden Studie ermittelten Korrekturfaktors (van den Hoff et al. 2014).

$$GBR_t = \left(\frac{T_0}{T}\right)^b \cdot \frac{SUV_{max}(t) \text{ der Aortenprothese}}{SUV_{mean}(t) \text{ BP}}$$

$T_0$ : Referenzzeit (75 min),  $T$ : Akquisitionszeit,

b: Korrekturfaktor, festgelegt auf 0.313 (van den Hoff et al. 2014)

Ein weiteres Verhältnis wurde aus dem Aortenprothesen-assoziierten  $SUV_{max}$  und dem korrigierten  $SUV_{max}$  der nicht infizierten Aortenwand gebildet.

$$GBR_{NIAW} = \frac{SUV_{max} \text{ der Aortenprothese}}{cSUV_{max} \text{ NIAW}}$$

### 3.4.3 Statistische Analyse

Die diagnostischen Aussagekräfte der VGS, des  $SUV_{max}$  sowie der verschiedenen GBRs wurden mit Receiver-Operating-Characteristics (ROC) Analysen bestimmt. Die Cut-off Werte wurden mit dem Ziel der höchsten Diagnosegenauigkeit festgelegt. Der Mann-Whitney-U und Chi-squared Test für unverbundene Stichproben wurden durchgeführt, um Unterschiede in der Verteilung der metrischen und kategorischen Variablen zu untersuchen. Inter- und intra-observer Agreement der VGS wurden mit dem Kohen's Kappa Test bewertet. Die Werte des Kohen's Kappa Test wurden wie folgt interpretiert: schlechte Übereinstimmung ( $k < 0$ ), geringe ( $k = 0-0,20$ ), ausreichende ( $k = 0,21-0,40$ ), moderate ( $k = 0,41-0,60$ ), substantielle ( $k = 0,61-0,80$ ) sowie fast perfekte ( $k = 0,81-1$ ) Übereinstimmung. Ein p-Wert kleiner als 0,05 wurde als signifikant angesehen. Alle statistischen Tests wurden mit MedCalc (Version 18.10.2) durchgeführt.

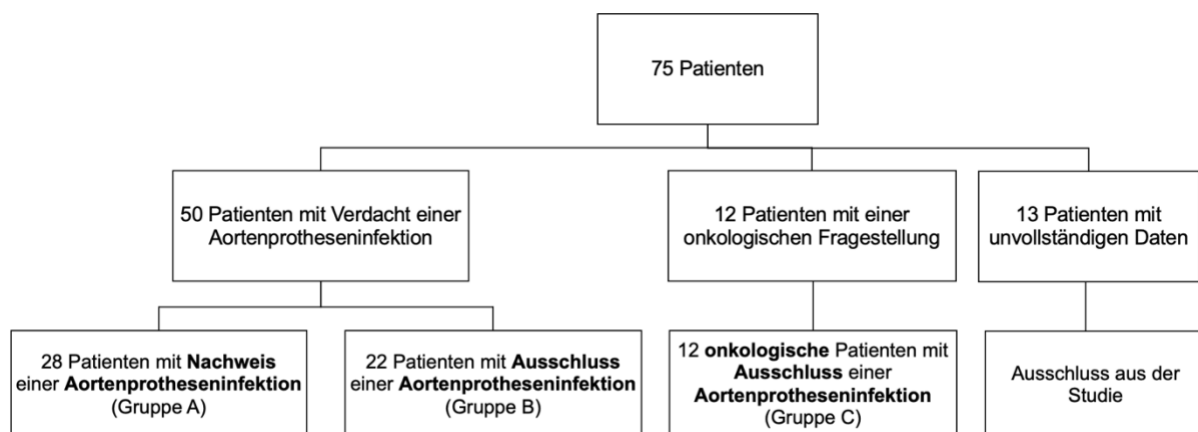
## 4. Ergebnisse

### 4.1 Patienten

Im Zeitraum von Januar 2009 bis Februar 2017 wurden 75 Patienten mit einer Aortenprothese im Institut für Nuklearmedizin des Klinikums rechts der Isar München mittels einer Positronen-Emissions-Tomographie/Computertomographie untersucht.

13 Patienten mussten aufgrund von fehlendem Bildmaterial ausgeschlossen werden. Bei 50 Patienten war die ausschlaggebende Indikation zur Bildgebung der hochgradige Verdacht einer Aortenprotheseninfektion. Weitere 12 Patienten, welche aufgrund einer onkologischen Fragestellung untersucht wurden und auch eine Aortenprothese besaßen, wurden in die Studie miteingeschlossen. (Abbildung 12)

Laut dem Referenzstandard konnte bei 28 Patienten die Aortenprotheseninfektion bestätigt werden (Gruppe A) während sich in 22 Fällen kein entzündliches Geschehen zeigte (Gruppen B). In der onkologischen Kohorte konnte bei keinem Patienten eine Infektion nachgewiesen werden (Gruppe C). In Gruppe A konnte anhand der MAGIC Kriterien bei 9 Patienten eine Aortenprotheseninfektion diagnostiziert werden und in 19 Fällen der hochgradige Verdacht einer solchen geäußert werden. Tabelle 1 präsentiert eine Übersicht der Ergebnisse der MAGIC-Kriterien sowie der mikrobiologischen Untersuchungen.



**Abbildung 12:** Flowchart der Patientenpopulation

	<b>Bestätigte API (Gruppe A)</b>	<b>Ausgeschlossene API (Gruppe B)</b>	<b>Onkologische Kohorte (Gruppe C)</b>
<b>Diagnose einer Aortenprotheseninfektion</b> durch die MAGIC Kriterien: Ein Major-Kriterium sowie ein weiteres Kriterium (Major- oder Minor-Kriterium) einer anderen Kategorie (%)	9/28 (32,1)	0/22 (0)	k.A.
<b>Verdacht einer Aortenprotheseninfektion</b> durch die MAGIC Kriterien: Ein isoliertes Major-Kriterium (%) Zwei oder mehr Minor-Kriterien aus unterschiedlichen Kategorien (%)	0/28 (0) 19/28 (67,9)	0/22 (0) 0/22 (0)	k.A. k.A.
<b>Mikrobiologie:</b> positiv (%) negativ (%)	15/20 (75)* 5/20 (25)*	0/6 (0)* 0/6 (0)*	k.A. k.A.

**Tabelle 1: MAGIC Kriterien und mikrobiologische Ergebnisse**

\* Bei 8 Patienten der Gruppe A und 16 Patienten der Gruppe B wurden keine mikrobiologischen Untersuchungen durchgeführt.

Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 68 Jahren (Standardabweichung 9,6 Jahre). Der jüngste Patient war 42 und der älteste 87 Jahre alt. Das Kollektiv bestand aus 44 Männern (71%) und 18 (29%) Frauen.

Der mittlere Blutzuckerspiegel lag bei den Patienten vor der Untersuchung bei 102,4 mg/dL. Den Patienten wurde im Schnitt 361 MBq an [<sup>18</sup>F]-Fluorodesoxyglucose administriert. Die PET Aufnahmezeit betrug durchschnittlich 81 Minuten.

Tabelle 2 listet die demographischen Parameter sowie die Variablen der PET/CT Akquisition auf.

	<b>Bestätigte API (Gruppe A)</b>	<b>Ausgeschlossene API (Gruppe B)</b>	<b>Onkologische Kohorte (Gruppe C)</b>
<b>Demographische Daten</b>			
Patientenanzahl	28	22	12
Alter in Jahren (min - max; IQR)	70 (48 - 87; 61 - 75)	69 (42 - 83; 61 - 72)	74 (55 - 80; 68 - 78)
Männlich (%)	18 (64,3)	16 (72,7)	10 (83,3)
Weiblich (%)	10 (35,7)	6 (27,3)	2 (16,7)
BMI in kg/m <sup>2</sup> (min - max; IQR)	24 (18 - 36; 23 - 30)	24 (18 - 32; 22 - 28)	24 (22 - 32; 23 - 28)
<b>Variablen der PET/CT</b>			
Blutzucker in mg/dL (min - max; IQR)	95 (63 - 145; 86 - 102)	109 (49 - 156; 96 - 121)	105 (87 - 117; 100 - 109)
Dosis in MBq (min - max; IQR)	331 (228 - 484; 306 - 423)	373 (257 - 473; 334 - 425)	330 (292 - 467; 309 - 344)
Aufnahmezeit in min (min - max; IQR)	82 (57 - 108; 72 - 90)	79 (60 - 116; 72 - 92)	75 (60 - 115; 66 - 83)

**Tabelle 2: Demographische Daten**

Die Werte entsprechen dem Median. (IQR: interquartile range, Interquartilabstand)

Der häufigste kardiovaskuläre Risikofaktor war die arterielle Hypertonie in 62,9% der Fälle gefolgt von Nikotinabusus (43,5%). Tabelle 3 stellt die Prävalenzen der kardiovaskulären Risikofaktoren in den drei Gruppen dar. Zwischen der Gruppe A und der Kontrollgruppe (Gruppen B und C) bestand bezüglich der Prävalenzen der kardiovaskulären Risikofaktoren kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p > 0,05$ ).

Kardiovaskuläre Risikofaktoren	Bestätigte API (Gruppe A)	Ausgeschlossene API (Gruppe B)	Onkologische Kohorte (Gruppe C)
Nikotinabusus (%)	12 (42,9)	13 (59,1)	2 (16,7)
Diabetes mellitus (%)	7 (25,0)	4 (18,2)	1 (8,3)
Arterielle Hypertonie (%)	19 (67,9)	17 (77,3)	3 (25,0)
Hyperlipidämie (%)	10 (35,7)	12 (54,5)	0 (0)

**Tabelle 3: Prävalenzen der kardiovaskulären Risikofaktoren**

Bei den Patienten der Gruppen A und B lagen zusätzlich laborchemische Parameter vor. Zwischen den laborchemischen Parametern der beiden Gruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. Das C-reaktive Protein lag im Median bei 9,0 mg/dL und die Leukozytenzahl bei 9,0 G/L. (Tabelle 4)

Laborchemische Parameter	Bestätigte API (Gruppe A)	Ausgeschlossene API (Gruppe B)	p-Wert
CRP in mg/dL	10,4 (1,0 - 23,8; 7,2 - 15,2)	7,6 (0,3 - 29,0; 2,9 - 12,0)	0,706
Leukozyten in G/L	9,0 (2,6 - 22,1; 8,0 - 10,4)	8,8 (4,0 - 25,6; 6,7 - 11,1)	0,500
Erythrozyten in T/L	4,1 (3,0 - 9,9; 3,4 - 4,4)	4,0 (2,4 - 11,3; 3,2 - 4,4)	0,819
Hämoglobin in g/dL	10,6 (8,2 - 16,5; 9,9 - 13,0)	11,5 (7,8 - 15,8; 9,3 - 12,8)	0,915
Thrombozyten in G/L	268,0 (109,0 - 456,0; 207,0 - 364,3)	193,0 (93,0 - 388,0; 144,0 - 246,0)	0,050
Kreatinin in mg/dL	1,0 (0,6 - 4,1; 0,8 - 1,3)	1,2 (0,7 - 3,6; 0,9 - 1,4)	0,398

**Tabelle 4: Laborchemische Parameter**

Die Werte entsprechen dem Median (min - max; IQR).

Am häufigsten besaßen die Patienten eine abdominelle Aortenprothese (74,2%). In Gruppe A wurden 61,9% offen-chirurgisch operiert und in Gruppe B wurde bei 62,5% der Patienten die Aortenprothese endovaskulär eingebracht. Die Zeitspanne zwischen der Operation und der Bildgebung betrug in Gruppe A im Median 5,4 Monate und in Gruppe B 13,2 Monate (p=0,312).

Tabelle 5 gibt Aufschluss bezüglich der Prothesenlokalisierung, des Operationsverfahrens, des Prothesenmaterials sowie der Zeitspanne zwischen der Implantation und der Bildgebung.

	<b>Bestätigte API (Gruppe A)</b>	<b>Ausgeschlossene API (Gruppe B)</b>	<b>Onkologische Kohorte (Gruppe C)</b>
<b>Lokalisation der Aortenprothese</b>			
Aorta thoracalis (%)	9 (32,1)	5 (22,7)	2 (16,7)
Aorta abdominalis (%)	19 (67,9)	17 (77,3)	10 (83,3)
<b>Operationsverfahren</b>			
endovaskuläre Implantation*	8/21 (38,1)*	10/16 (62,5)*	k.A.
offene Operation*	13/21 (61,9)*	6/16 (37,5)*	k.A.
<b>Prothesenmaterial**</b>			
Dacron (%)	6/13 (46,1)	1/10 (10)	k.A.
Teflon (%)	4/13 (30,8)	0/10 (0)	k.A.
Polyester (%)	1/13 (7,7)	8/10 (80)	k.A.
Biologische Prothese (%)	2/13 (15,4)	1/10 (10)	k.A.
<b>Zeitspanne zwischen der Prothesenimplantation und der Bildgebung</b>			
Zeitspanne in Monaten (min - max; IQR)	5,4 (0,5 - 119,9; 2,0 - 24,5)	13,2 (0,2 - 152,0; 2,6 - 42,7)	k.A.

**Tabelle 5: Lokalisation der Aortenprothesen, Operationsverfahren, Prothesenmaterial und Zeitspanne zwischen der Prothesenimplantation und der Bildgebung**

Die Werte der Zeitspanne zwischen der Prothesenimplantation und der Bildgebung entsprechen dem Median.

\* Fehlende Daten bei 7 Patienten der Gruppe A und 6 Patienten der Gruppe B

\*\* Fehlende Daten bei 15 Patienten der Gruppe A und 12 Patienten der Gruppe B



## 4.2 Qualitative Analyse

Die qualitative Analyse wurde anhand der 5 - Punkt visuellen Graduierungsskala durchgeführt. Der Median der visuellen Graduierungsskala betrug bei Patienten in der Gruppe A den Wert 5, in der Gruppe B den Wert 1 und in der Gruppe C den Wert 1,5. Tabelle 6 fasst die Ergebnisse zusammen.

Visuelle Graduierungsskala	Bestätigte API (Gruppe A)	Ausgeschlossene API (Gruppe B)	Onkologische Kohorte (Gruppe C)
Median	5	1	1,5
Standardabweichung	0,6	0,8	1,1
Minimum - Maximum	3 - 5	1 - 4	1 - 4
Interquartilabstand	4 - 5	1 - 2	1 - 2

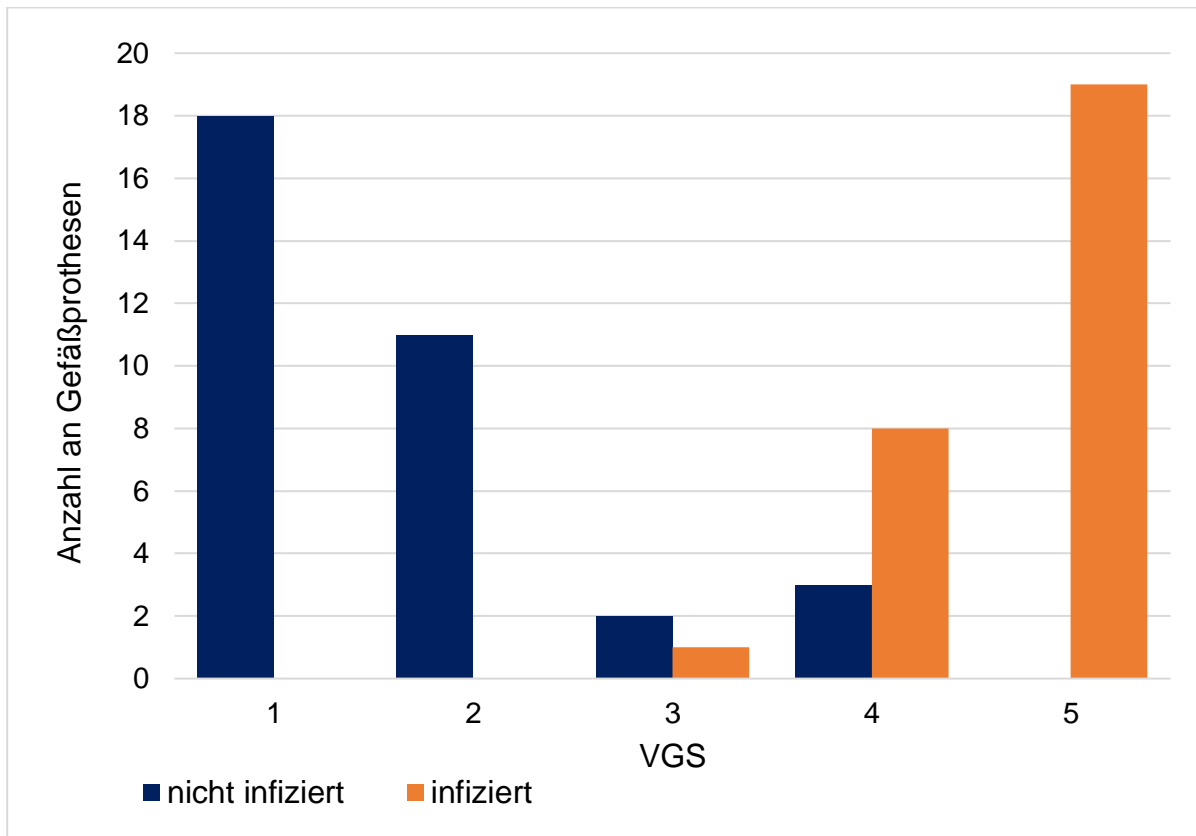
**Tabelle 6: Ergebnisse der qualitativen Analyse**

Zwischen den Werten der Patienten der Gruppen B und C bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,567$ ). Die Gruppen B und C wurden somit zu einer Kontrollgruppe zusammengeschlossen. (Tabelle 7)

Statistische Analyse	A vs. B	A vs. C	B vs. C	A vs. B + C
p - Wert	< 0,001	< 0,001	0,567	< 0,001

**Tabelle 7: Statistische Auswertung der qualitativen Ergebnisse**

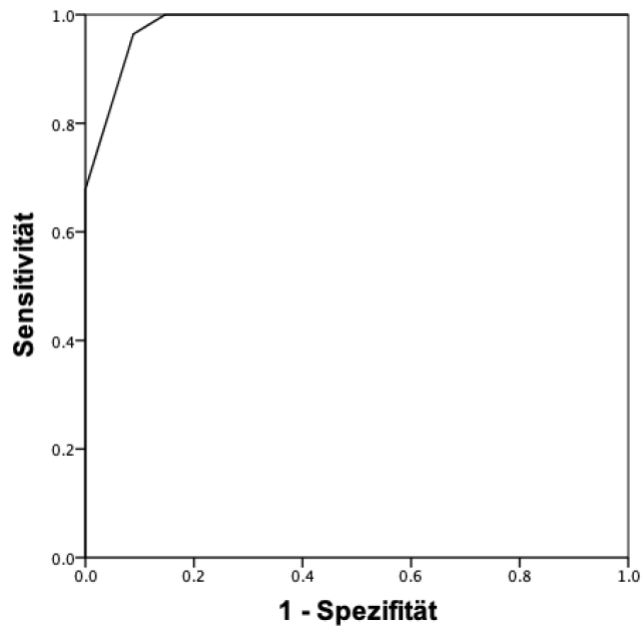
Das folgende Diagramm zeigt die Verteilung der VGS - Werte der Patienten mit bestätigter Aortenprotheseninfektion (Gruppe A) und der Kontrollgruppe (Gruppen B + C). (Abbildung 13)



**Abbildung 13:** Säulendiagramm zur Darstellung der Verteilung der Ergebnisse der VGS

Das inter-observer Agreement war nahezu perfekt mit  $k = 0,92$ . Das intra-observer Agreement war exzellent mit einem ICC - Wert (Intra-Class Correlation) von 0,955 (95% - Konfidenzintervall 0,927 - 0,973) für Gutachter 1 und einem ICC - Wert von 0,933 (95% - Konfidenzintervall 0,888 - 0,959) für Gutachter 2.

Die ROC Analyse ergab eine AUC von 0,983 (95% - Konfidenzintervall 0,960 - 1,000). (Abbildung 14) Für die ROC Analyse wurden die Gruppen B und C zu einer Kontrollgruppe zusammengeschlossen.



**Abbildung 14: ROC Analyse der visuellen Graduierungsskala**

## 4.3 Quantitative Analyse

### 4.3.1 SUV<sub>max</sub>

Der Median des SUV<sub>max</sub> der Gruppe A betrug 8,4; der Gruppe B 3,6 und der Gruppe C 3,2. Tabelle 8 fasst die Ergebnisse zusammen.

SUV <sub>max</sub>	Bestätigte API (Gruppe A)	Ausgeschlossene API (Gruppe B)	Onkologische Kohorte (Gruppe C)
Median	8,4	3,6	3,2
Standardabweichung	3,9	0,8	0,8
Minimum - Maximum	4,6 - 23,8	1,8 - 5,0	2,4 - 4,9
Interquartilabstand	6,9 - 10,3	3,3 - 4,0	2,7 - 4,2

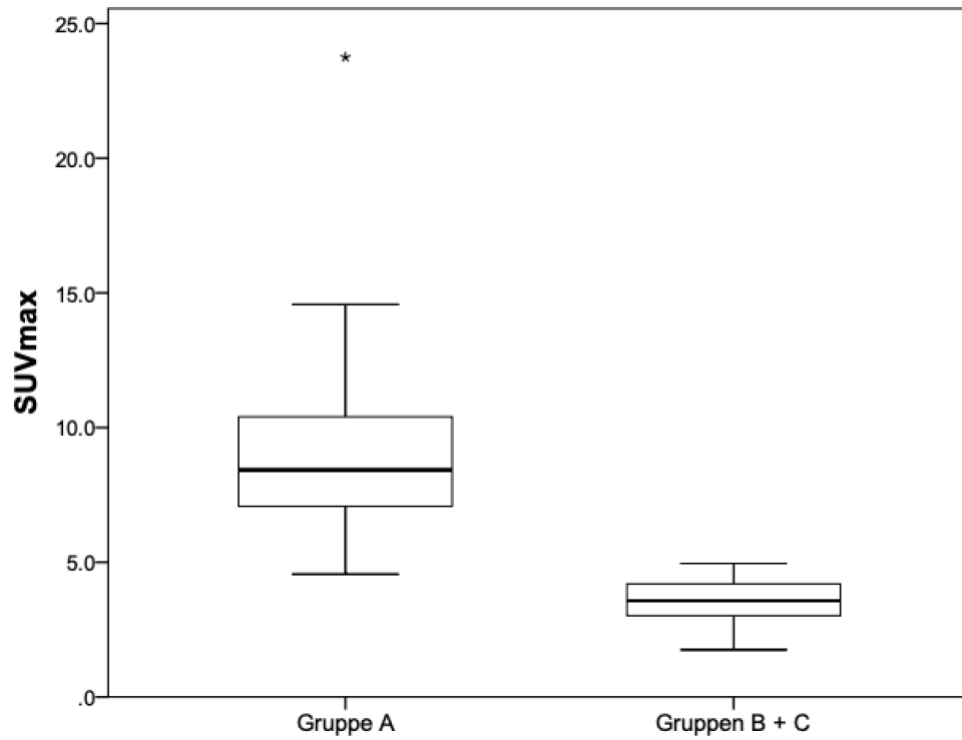
**Tabelle 8:** Ergebnisse der SUV<sub>max</sub> Auswertung

Zwischen den Gruppen B und C bestand kein statistisch signifikanter Unterschied ( $p = 0,482$ ) somit wurden diese Gruppen zu einer Kontrollgruppe zusammengefasst. (Tabelle 9)

Statistische Analyse	A vs. B	A vs. C	B vs. C	A vs. B + C
p - Wert	< 0,001	< 0,001	0,482	< 0,001

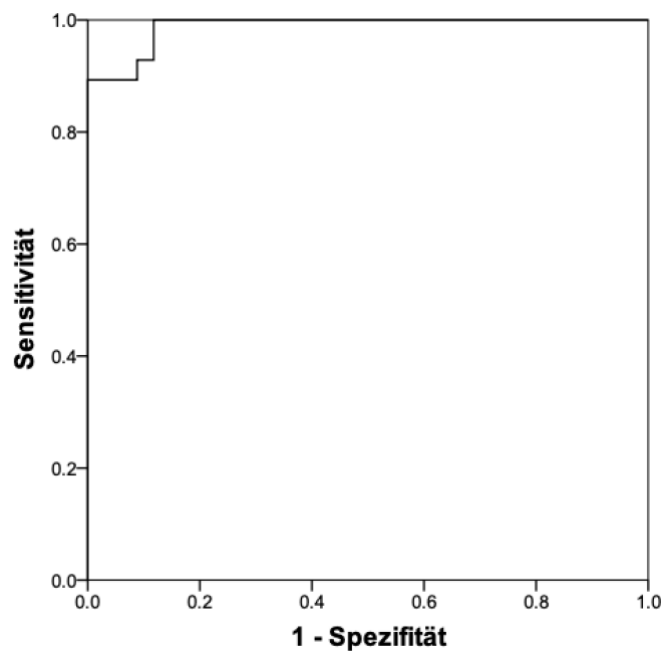
**Tabelle 9:** Statistische Auswertung der SUV<sub>max</sub> Ergebnisse

Die SUV<sub>max</sub> - Werte der Patienten mit bestätigter Aortenprotheseninfektion und der Patienten mit ausgeschlossener Aortenprotheseninfektion waren statistisch signifikant unterschiedlich ( $p < 0,001$ ). (Abbildung 15)



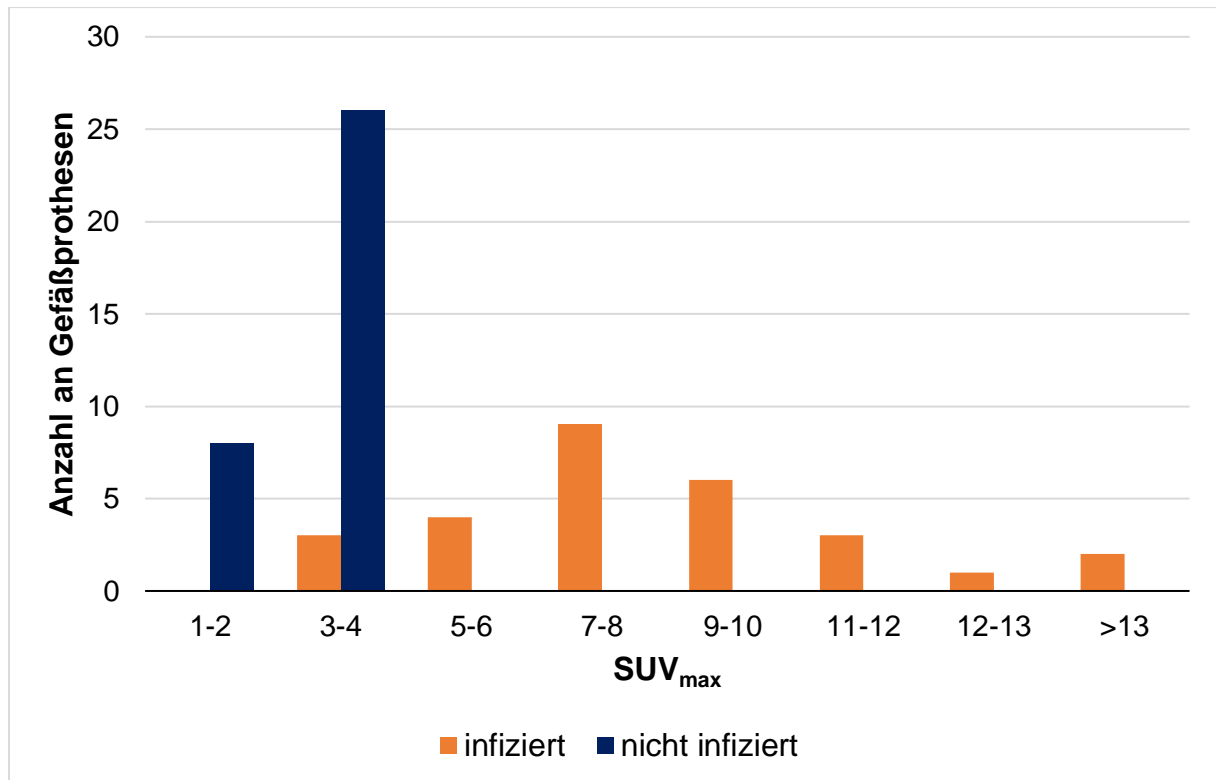
**Abbildung 15: Boxplot der SUV<sub>max</sub> Werte**  
 Median SUV<sub>max</sub> Gruppe A 8,4; Gruppen B + C 3,6

Die ROC Analyse ergab eine AUC von 0,988 (95%-Konfidenzintervall 0,971 - 1,000).



**Abbildung 16: ROC Analyse der SUV<sub>max</sub> Werte**

Abbildung 17 bildet die Verteilung der  $SUV_{max}$  - Werte der Patienten mit bestätigter sowie mit ausgeschlossener Infektion ab.



**Abbildung 17:** Säulendiagramm zur Darstellung der Verteilung der  $SUV_{max}$  Werte

### 4.3.2 Graft-to-background ratio Bloodpool (GBR<sub>BP</sub>)

Der Median der GBR<sub>BP</sub> der Gruppe A betrug 5,1; der Gruppe B 2,2 und der Gruppe C 1,8. Tabelle 10 fasst die Ergebnisse zusammen.

GBR <sub>BP</sub>	Bestätigte API (Gruppe A)	Ausgeschlossene API (Gruppe B)	Onkologische Kohorte (Gruppe C)
Median	5,1	2,2	1,8
Standardabweichung	2,1	0,5	0,7
Minimum - Maximum	2,6 - 12,2	1,4 - 3,3	1,3 - 3,3
Interquartilabstand	4,1 - 5,9	1,9 - 2,3	1,5 - 2,3

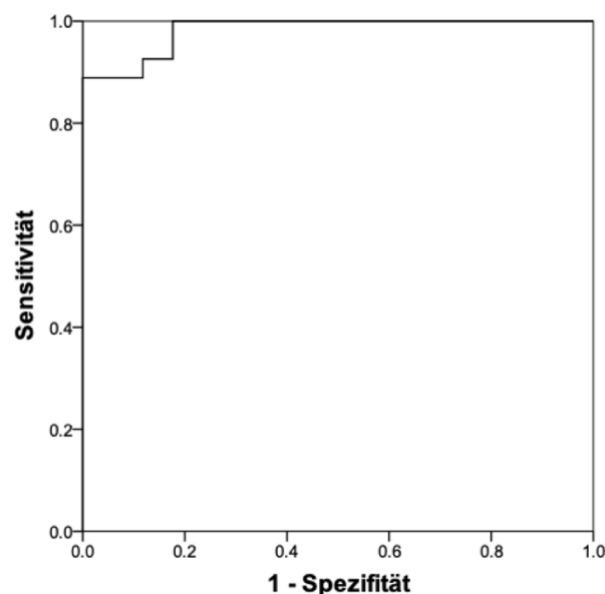
**Tabelle 10: Ergebnisse der GBR<sub>BP</sub> Auswertung**

Zwischen den Gruppen B und C bestand kein statistisch signifikanter Unterschied.

Statistische Analyse	A vs. B	A vs. C	B vs. C	A vs. B + C
p - Wert	< 0,001	< 0,001	0,341	< 0,001

**Tabelle 11: Statistische Auswertung der GBR<sub>BP</sub> Ergebnisse**

Die ROC - Analyse ergab eine AUC von 0,983 (95%-Konfidenzintervall 0,959 - 1,000).



**Abbildung 18: ROC Analyse des GBR<sub>BP</sub>**

### 4.3.3 Time-corrected graft-to-background ratio (GBR<sub>t</sub>)

Der Median der GBR<sub>t</sub> der Gruppe A betrug 5,0; der Gruppe B 2,1 und der Gruppe C 1,8. (Tabelle 12)

GBR <sub>t</sub>	Bestätigte API (Gruppe A)	Ausgeschlossene API (Gruppe B)	Onkologische Kohorte (Gruppe C)
Median	5,0	2,1	1,8
Standardabweichung	2,0	0,5	0,6
Minimum - Maximum	2,6 - 11,5	1,4 - 3,3	1,2 - 3,2
Interquartilabstand	3,9 - 6,0	1,8 - 2,3	1,6 - 2,3

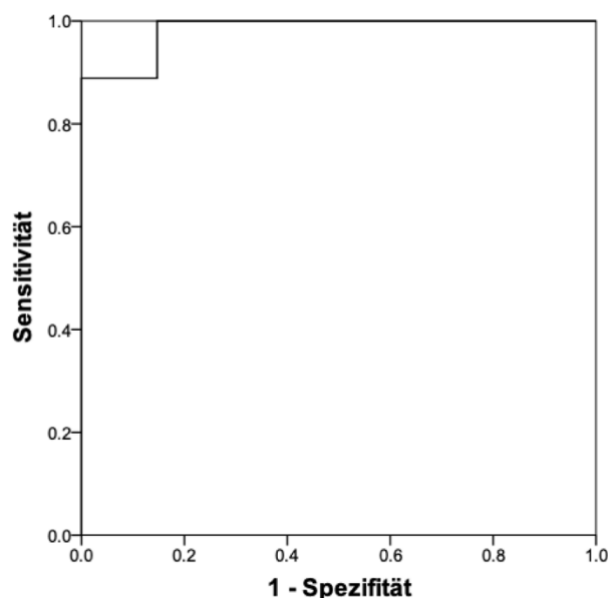
**Tabelle 12:** Ergebnisse des GBR<sub>t</sub>

Zwischen den Gruppen B und C bestand kein statistisch signifikanter Unterschied (p=0,431). (Tabelle 13)

Statistische Analyse	A vs. B	A vs. C	B vs. C	A vs. B + C
p - Wert	< 0,001	< 0,001	0,431	< 0,001

**Tabelle 13:** Statistische Analyse der GBR<sub>t</sub> Ergebnisse

Die ROC Analyse ergab eine AUC von 0,984 (95% - Konfidenzintervall 0,961 - 1,000).



**Abbildung 19:** ROC Analyse der GBR<sub>t</sub>



#### 4.3.4 Graft-to-background ratio bloodpool-corrected non-infected aortic wall (GBR<sub>NIAW</sub>)

Der Median der GBR<sub>NIAW</sub> der Gruppe A betrug 10,3; der Gruppe B 4,4 und der Gruppe C 4,2. (Tabelle 14)

GBR <sub>NIAW</sub>	Bestätigte API (Gruppe A)	Ausgeschlossene API (Gruppe B)	Onkologische Kohorte (Gruppe C)
Median	10,3	4,4	4,2
Standardabweichung	7,6	1,3	3,9
Minimum - Maximum	4,4 - 32,4	2,4 - 6,2	3,1 - 15,4
Interquartilabstand	6,3 - 16,5	3,1 - 4,9	3,5 - 5,8

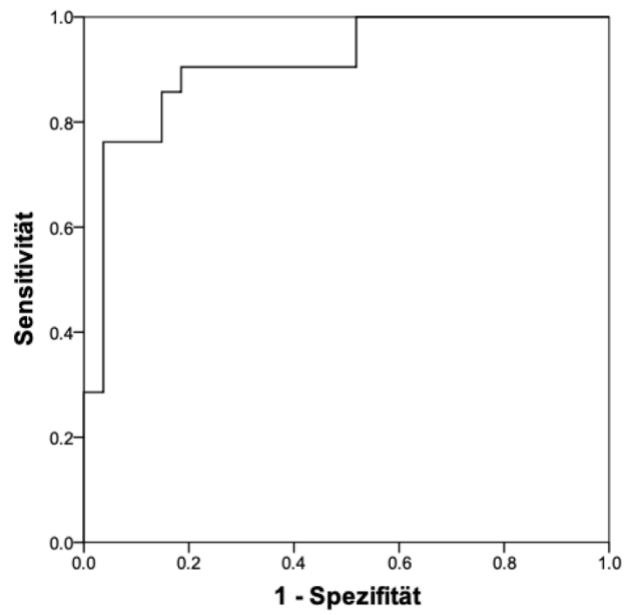
**Tabelle 14:** Ergebnisse des GBR<sub>NIAW</sub>

Zwischen den Gruppen A und C sowie den Gruppen B und C bestanden keine statistisch signifikanten Unterschiede. (Tabelle 15)

Statistische Analyse	A vs. B	A vs. C	B vs. C	A vs. B + C
p - Wert	< 0,001	0,022	0,165	< 0,001

**Tabelle 15:** Statistische Analyse der GBR<sub>NIAW</sub> Ergebnisse

Die ROC Analyse ergab eine AUC von 0,910 (95% - Konfidenzintervall 0,825 - 0,995).



**Abbildung 20:** ROC Analyse des GBR<sub>NIAW</sub>

### 4.3.5 Mittlere Blutpoolaktivität

Der Median der mittleren Blutpoolaktivität der Gruppe A betrug 1,7; der Gruppe B 1,8 und der Gruppe C 1,6. (Tabelle 16)

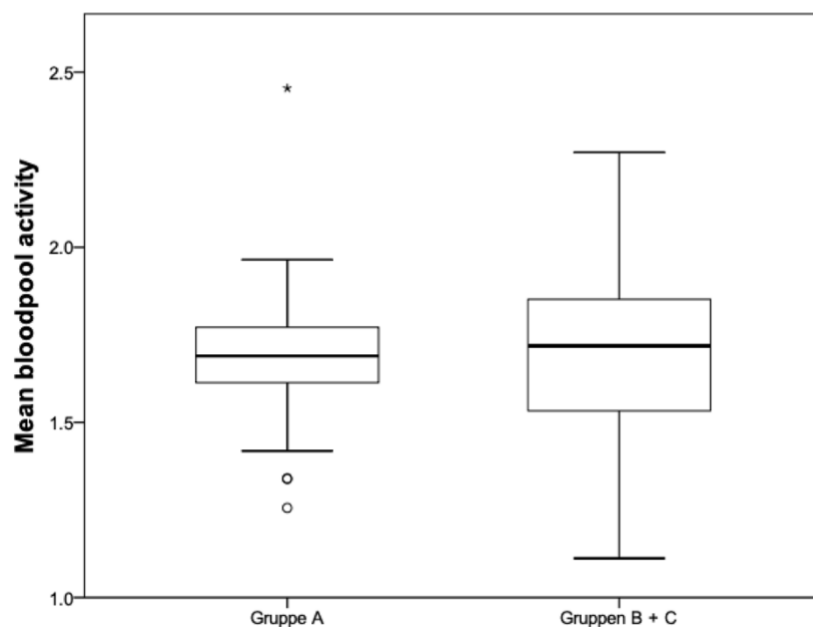
GBR <sub>BP</sub>	Bestätigte API (Gruppe A)	Ausgeschlossene API (Gruppe B)	Onkologische Kohorte (Gruppe C)
Median	5,1	2,2	1,8
Standardabweichung	2,1	0,5	0,7
Minimum - Maximum	2,6 - 12,2	1,4 - 3,3	1,3 - 3,3
Interquartilabstand	4,1 - 5,9	1,9 - 2,3	1,5 - 2,3

**Tabelle 16:** Ergebnisse der mittleren Blutpoolaktivität

Zwischen den Werten der drei Gruppen bestand kein statistisch signifikanter Unterschied. (Tabelle 17)

Statistische Analyse	A vs. B	A vs. C	B vs. C	A vs. B + C
p - Wert	< 0,001	< 0,001	0,341	< 0,001

**Tabelle 17:** Statistische Analyse der Ergebnisse der mittleren Blutpoolaktivität

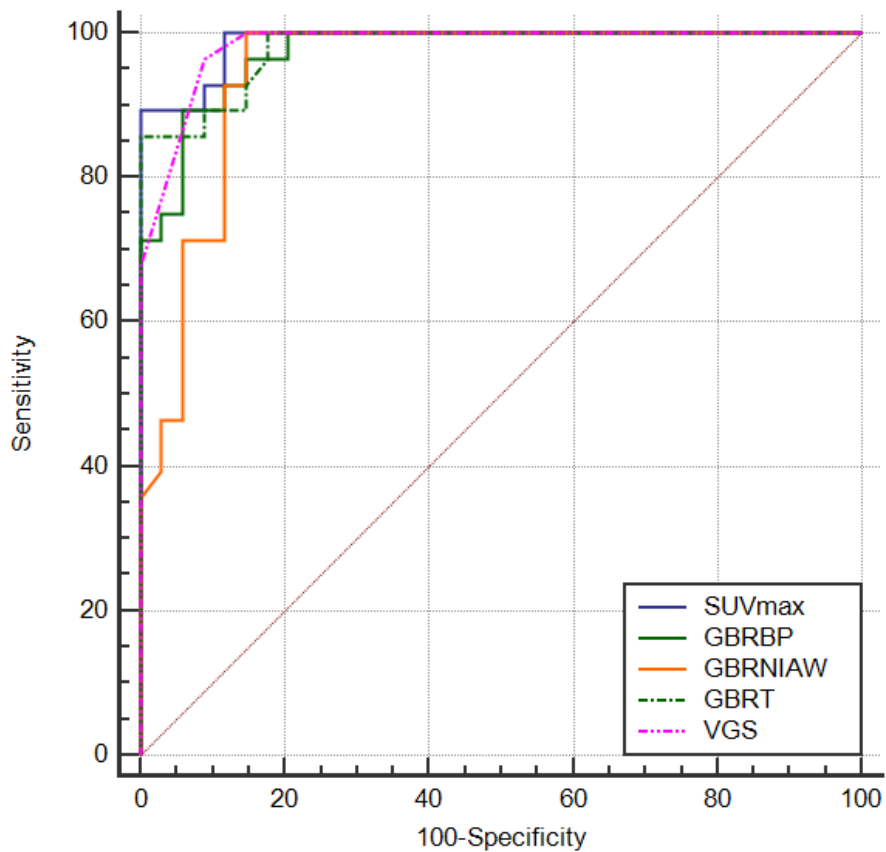


**Abbildung 21:** Boxplot der mittleren Blutpoolaktivität

#### 4.3.6 Diagnostische Wertigkeit der quantitativen und qualitativen Parameter

Tabelle 18 fasst die diagnostische Wertigkeit der qualitativen und quantitativen Parameter zusammen. Zur Bestimmung der AUCs wurden die Gruppe B und C jeweils zu einer Kontrollgruppe zusammengefasst.

Die ROC Analysen aller gemessener bzw. berechneter Parameter zeigten ausgezeichnete Area-under-the-curve ohne signifikante Unterschiede. (Abbildung 22)



**Abbildung 22: Vergleich der verschiedenen AUC**

PET/CT Parameter	AUC	Cut off*	TP	FP	TN	FN	PPV	NPV	Sensitivität	Spezifität	Genauigkeit
VGS	0,983	$\geq 3$	28	5	29	0	84,8	100	100	85,3	91,9
SUV <sub>max</sub>	<b>0,988</b>	$> 4,96$	28	0	31	3	100	91,2	89,3	100	95,2
GBR <sub>BP</sub>	9,983	$> 2,99$	25	2	32	3	92,6	91,4	89,3	94,1	91,9
GBRt	0,984	$> 3,24$	24	0	34	4	100	89,5	85,7	100	93,5
GBR <sub>NIAW</sub>	0,910	$> 6,21$	23	1	33	5	95,8	86,8	82,1	97,1	90,3

**Tabelle 18: Darstellung der diagnostischen Wertigkeiten der qualitativen und quantitativen Parameter**

\* Die Cut off - Werte wurden mit dem Ziel der höchsten diagnostischen Genauigkeit festgelegt.

TP = true positive, richtig positiv FP = false positive, falsch positiv TN = true negative, richtig negativ

FN = false negative, falsch negativ PPV = positive predictive value, positiv prädiktiver Wert

NPV = negative predictive value, negativ prädiktiver Wert

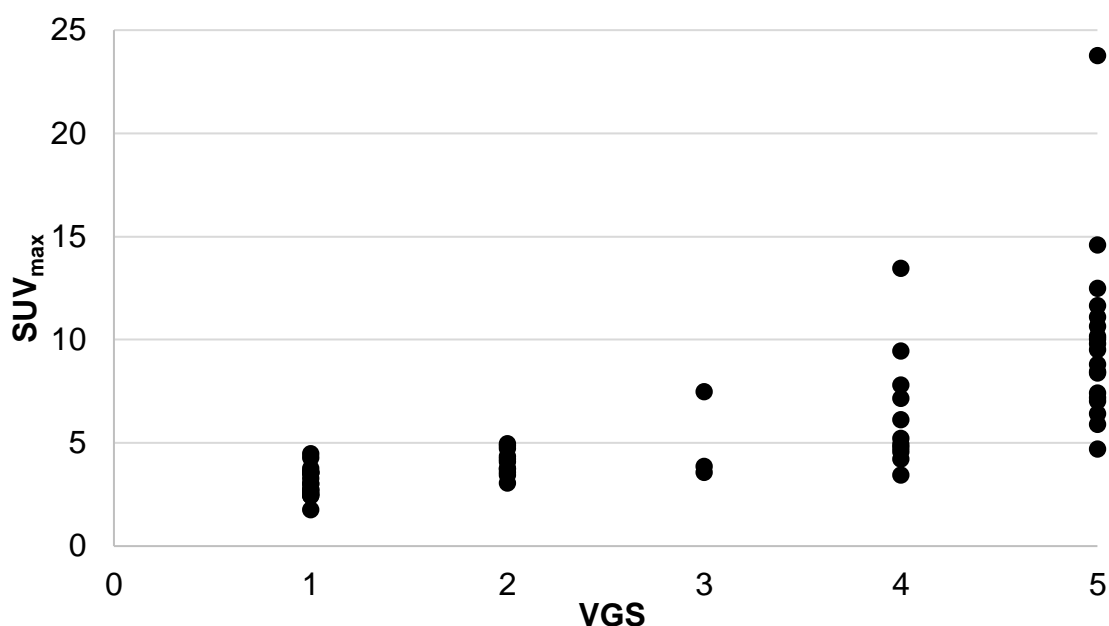
Bezüglich der quantitativen Analyse war der  $SUV_{max}$  der aussagekräftigste Parameter mit einer AUC von 0,988. Die ROC Analyse ergab einen optimalen Cut-off Wert ab einem  $SUV_{max}$  - Wert größer als 4,96. Mit diesem ermittelten Wert wurde eine Sensitivität von 89,3%, eine Spezifität von 100%, ein positiv prädiktiver Wert von 100%, ein negativ prädiktiver Wert von 91,2% und eine Genauigkeit von 95,2% erzielt.

Die ROC Analyse der VGS ermittelte einen optimalen Cut-off Wert von größer oder gleich 3. Dieser Cut-off Wert ging mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 85,3%, einem positiv prädiktiven Wert von 84,8%, einem negativ prädiktiven Wert von 100% und einer Genauigkeit von 91,9% einher.

Lediglich 3 von 62 Patienten (4,8%) wurden anhand des  $SUV_{max}$  als falsch negativ eingestuft ( $SUV_{max}$  - Werte 4,6; 4,7 und 4,8) währendem die VGS diese Patienten richtig einstuft.

Die VGS wertete 5 Patienten als falsch positiv (VGS - Werte 3, 4, 3, 4, 4). In diesen Fällen konnte der  $SUV_{max}$  die Patienten korrekt als nicht infiziert identifizieren. 54 Patienten wurden vom  $SUV_{max}$  und der VGS korrekt, kongruent und gleichsinnig entweder als richtig positiv oder richtig negativ klassifiziert. Die Sensitivität sowie die Spezifität lagen somit bei 100% in dieser Patienten - Subgruppe.

Abbildung 23 visualisiert das Verhältnis des  $SUV_{max}$  zur VGS. Ein deutlicher Trend zu höheren  $SUV_{max}$  - Werten bei höheren VGS - Werten ist erkennbar.



**Abbildung 23:** Verhältnis der  $SUV_{max}$  Werte zu den Ergebnissen der VGS

CT-morphologisch hochsuggestive Befunde für eine Aortenprotheseninfektion sind der Nachweis von periprothetischer Flüssigkeit oder von Abszessformationen. Diese Befunde konnten in 19 Fällen nachgewiesen werden. Die Patienten erhielten daraufhin einen VGS Punktwert von 5.

Neben dem Ausschluss einer Aortenprotheseninfektion ermöglichte die PET/CT Untersuchung bei fünf Patienten weitere Entzündungsherde zu identifizieren. Hierbei wurde eine Cholezystitis, ein Leberabszess sowie in drei Fällen eine Pneumonie nachgewiesen. Somit führte die PET/CT Untersuchung in 33/50 (66%) Patienten zu einer finalen Diagnosestellung.

#### **4.4 Unterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt der Aortenprotheseninfektion**

Um Unterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt der Aortenprotheseninfektion zu untersuchen, wurden die Patienten der Gruppe A in drei Kohorten unterteilt. Es wurde zwischen frühen Infektionen mit einem Auftreten binnen 3 Monaten nach der Implantation, späten Infektionen mit einem Auftreten binnen 3 bis 12 Monaten nach der Implantation sowie sehr späten Infektionen mit einem Auftreten nach mehr als 12 Monaten nach der Implantation unterschieden.

Der mediane  $SUV_{max}$  - Wert der Patienten mit einer frühen Aortenprotheseninfektion war mit 10,3 höher als der  $SUV_{max}$  - Wert der Patienten mit einer späten oder sehr späten Infektion (7,1 bzw. 8,8). Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant. Der mediane Wert der VGS war in allen drei Kohorten gleich und betrug jeweils 5. Die statistische Auswertung der unterschiedlichen graft - to - background ratios ergab auch keine statistisch signifikanten Unterschiede. (Tabelle 19)

	<b>Frühe Infektion</b> (early infection, EI; <b>&lt;3 Monate</b> )	<b>Späte Infektion</b> (late infection, LI; <b>3-12 Monate</b> )	<b>Sehr späte Infektion</b> (very late infection, VI; <b>&gt; 12 Monate</b> )	EI vs. LI p-Wert	EI vs. VI p-Wert	LI vs. VI p-Wert
<b>Patientenzahl</b>	8	9	9	-	-	-
<b>SUV<sup>max</sup></b> (range, IQR)	10,3 (5,2-13,4; 7,4-11,4)	7,1 (4,7-14,6; 6,1-8,4)	8,8 (5,9-23,8)	0,188	0,853	0,262
<b>GBR<sub>BP</sub></b> (range, IQR)	5,6 (4,1-8,0; 4,6-6,7)	3,8 (2,6- 9,2; 3,6-5,5)	5,1 (3,5-12,2; 4,3-5,6)	0,214	0,937	0,302
<b>GBR<sub>t</sub></b> (range, IQR)	5,4 (4,1-7,2; 4,5-6,8)	3,7 (2,8-9,6; 3,5-5,2)	5,1 (3,6-11,5; 4,3-5,3)	0,274	0,959	0,359
<b>GBR<sub>NIAW</sub></b> (range, IQR)	8,5 (6,3-23,2; 7,0-13,7)	8,2 (4,4-32,4; 5,7-21,0)	11,0 (4,4-18,5; 8,1-18,6)	0,592	0,819	0,636
<b>VGS</b> (range, IQR)	5 (4-5; 4,8-5)	5 (4-5, 4-5)	5 (3-5; 5-5)	0,434	0,781	0,710

**Tabelle 19:** Darstellung der quantitativen und qualitativen Parameter der Patienten der Gruppe A in Bezug auf den Zeitpunkt der Aortenprotheseninfektion  
Angabe der Werte als Median



## 4.5 Einfluss von Antibiotika, Operationsverfahren und Aortenprothesen-Lokalisation auf die diagnostische Genauigkeit

### 4.5.1 Antibiotische Therapie

Zum Zeitpunkt der [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT Untersuchung erhielten 16/28 (57,1%) der Patienten der Gruppe A und 8/22 (36,4%) Patienten der Gruppe B eine antibiotische Therapie. Für Gruppe C lagen keine Informationen vor. (Tabelle 20)

	Mit Antibiotikatherapie	Ohne Antibiotikatherapie	p-Wert
<b>Gruppe A (n=28)</b>	<b>n=16</b>	<b>n=12</b>	
VGS (range, IQR)	5 (4 - 5; 4,6 - 5,4)	5 (3 - 5; 4,3 - 5,7)	0,295
SUV <sub>max</sub> (range, IQR)	8,4 (5,2 - 13,4; 5,9 - 10,9)	8,1 (4,6 - 23,8; 2,8 - 13,5)	0,883
<b>Gruppe B (n=22)</b>	<b>n=8</b>	<b>n=14</b>	
VGS (range, IQR)	2 (1 - 4; 1 - 3)	1 (1 - 3; 0,4 - 1,6)	0,047
SUV <sub>max</sub> (range, IQR)	3,6 (1,8 - 4,9; 2,7 - 4,5)	3,6 (2,4 - 5,0; 2,8 - 4,3)	0,611

**Tabelle 20:** Darstellung der VGS und des SUV<sub>max</sub> in Abhängigkeit der antibiotischen Therapie

Die diagnostische Genauigkeit wurde mit Hilfe der zuvor festgelegten Cut-off Werte untersucht ( $VGS \geq 3, SUV_{max} > 4,96$ ).

Diagnostische Genauigkeit	Mit Antibiotikatherapie	Ohne Antibiotikatherapie
<b>Gruppe A (n=28)</b>		
VGS (%)	16/16 (100)	12/12 (100)
SUV <sub>max</sub> (%)	16/16 (100)	9/12 (75)
<b>Gruppe B (n=22)</b>		
VGS (%)	5/8 (62,5)	14/14 (100)
SUV <sub>max</sub> (%)	8/8 (100)	14/14 (100)

**Tabelle 21:** Einfluss von Antibiotika auf die diagnostische Genauigkeit

Findet der ermittelte SUV<sub>max</sub> Cut-off Wert Verwendung, so konnten Patienten der Gruppe A die zum Zeitpunkt der Untersuchung eine antibiotische Therapie erhielten mit einer höheren Genauigkeit identifiziert werden als Patienten ohne medikamentöse Therapie (100% vs. 75%). In Gruppe B wiederum war die diagnostische Genauigkeit gleich (100% vs. 100%).

### 4.5.2 Operationsverfahren

In der Gruppe A wurde bei 62% der Patienten die Aortenprothese offen-chirurgisch implantiert. In Gruppe B dominierte die endovaskuläre Aortenprothesenimplantation (63%). Tabelle 22 gibt einen Überblick über die diagnostische Genauigkeit in Bezug auf das Operationsverfahren. Die statistische Auswertung ergab keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Kohorten.

Diagnostische Genauigkeit	Offene Aortenprothesenoperation	Endovaskuläre Aortenprothesenimplantation
<b>Gruppe A (n=21)*</b>		
VGS (%)	13/13 (100)	8/8 (100)
SUV <sub>max</sub> (%)	11/13 (84,6)	7/8 (87,5)
<b>Gruppe B (n=16)*</b>		
VGS (%)	5/6 (83,3)	8/10 (80)
SUV <sub>max</sub> (%)	6/6 (100)	10/10 (100)

**Tabelle 22: Einfluss des Operationsverfahrens auf die diagnostische Wertigkeit**

\* Fehlende Angaben bei 7 Patienten der Gruppe A und 6 Patienten der Gruppe B

### 4.5.3 Lokalisation der Aortenprothese

In der Mehrheit der Fälle lag eine abdominelle Aortenprothese vor (68% in der Gruppe A und 68% in der Gruppe B). Die Unterteilung der Gruppen nach der Aortenprothesenlokalisierung ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede in Bezug auf die diagnostische Genauigkeit. (Tabelle 23)

Diagnostische Genauigkeit	Thorakale Aortenprothese	Abdominelle Aortenprothese
<b>Gruppe A (n=28)</b>		
VGS (%)	9/9 (100)	19/19 (100)
SUV <sub>max</sub> (%)	8/9 (88,9)	17/19 (89,5)
<b>Gruppe B (n=22)</b>		
VGS (%)	4/5 (80)	15/17 (88,2)
SUV <sub>max</sub> (%)	5/5 (100)	17/17 (100)

**Tabelle 23: Einfluss der Aortenprothesenlokalisierung auf die diagnostische Genauigkeit**

## 5. Diskussion

Die Aortenprotheseninfektion ist eine seltene jedoch schwerwiegende Komplikation nach einem Aortenersatz und ist mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert (Reilly 2002, Perera et al. 2006, Vogel et al. 2008, Berger et al. 2012, Argyriou et al. 2017). Die frühzeitige Diagnosestellung sowie die konsequente Therapie sind von höchster Bedeutung für die Prognose des Patienten. Der diagnostische Goldstandard ist aktuell weiterhin der mikrobiologische Erregernachweis. Die hierzu erforderlichen Gewebeproben stehen im klinischen Alltag allerdings oft nicht zur Verfügung. Aus diesem Grund bedarf es einer zuverlässigen Bildgebungsmodalität zur Visualisierung einer potentiellen Aortenprotheseninfektion.

Die Methode der Wahl zur bildgebenden Untersuchung einer Aortenprotheseninfektion ist heutzutage die kontrastmittelverstärkte Computertomographie. In der von Reinders Folmer et al. publizierten Meta-Analyse sowie der von Bruggink et al. veröffentlichten Studie erreichte die computertomographische Angiographie allerdings nur moderate Sensitivitäten sowie Spezifitäten bei dieser spezifischen Fragestellung. Insbesondere bei Patienten mit beginnenden Infektionen war die Rate an falsch negativen Ergebnissen besonders hoch. Uneindeutige Befunde können die Diagnosestellung verzögern und somit die Prognose des Patienten drastisch verschlechtern (Bruggink et al. 2010, Reinders Folmer et al. 2018).

Die Angaben bezüglich der diagnostischen Genauigkeit der [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT Untersuchung bei Aortenprotheseninfektionen sind sehr unterschiedlich in der Literatur. Die ermittelten Sensitivitäten variieren zwischen 77 und 100% und die Spezifitäten zwischen 50 und 93% (Bruggink et al. 2010, Berger et al. 2015, Sah et al. 2015, Saleem et al. 2015, Husmann et al. 2019, Kim et al. 2019). Diese große Schwankungsbreite ist auf diverse Faktoren zurückzuführen: Die Charakteristika der eingeschlossenen Patienten variieren sehr stark zwischen den Studien. Die von Sah et al. durchgeführte Meta-Analyse zeigt, dass die meisten Publikationen nicht nur Gefäßprothesen der Aorta, sondern auch Prothesen weiterer peripherer Gefäßabschnitte berücksichtigten. Darüber hinaus fanden die Untersuchungen an unterschiedlichen Zeitpunkten nach der Aortenprothesenimplantation statt. Weiter erfolgte die Analyse der Bilder unter Verwendung uneinheitlicher

Auswertungsmethoden und die Anzahl an eingeschlossenen Patienten war oft limitiert (Sah et al. 2015, Kim et al. 2019).

Die hier vorgelegte Arbeit zeichnet sich durch zwei besondere Stärken aus. Es wurden ausschließlich Patienten mit Aortenprothesen berücksichtigt. Die Aortenprothesen konnten sowohl thorakal als auch abdominal lokalisiert sein. Gefäßprothesen anderweitiger Regionen wurden nicht berücksichtigt. Zweitens handelt es sich um die bis dato umfangreichste Patientenkohorte in welcher die diagnostische Wertigkeit der [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT Untersuchung bei einer potentiellen Aortenprotheseninfektion analysiert wurde. Zuvor haben lediglich sechs Studien mit jeweils nur 9, 21, 23, 30, 33 oder 34 Patienten diese Fragestellung zu beantworten versucht. (Fukuchi et al. 2005, Tokuda et al. 2013, Sah et al. 2015, Saleem et al. 2017, Mitra et al. 2018, Husmann et al. 2019)

## **5.1 Qualitative Analyse**

Die größte Herausforderung bei der visuellen Analyse einer möglichen Aortenprotheseninfektion ist die Unterscheidung zwischen einer unspezifischen, postinterventionellen Entzündungsreaktion der Aortenwand auf den Fremdkörper und einer Infektion. Während eine diffuse Traceraufnahme entlang der gesamten Aortenprothese als unspezifisch gilt, ist eine fokale Radionuklid-Mehraufnahme stark hinweisend auf eine Aortenprotheseninfektion (Rojoa et al. 2019).

Die qualitative Analyse erfolgte anhand einer 5 - Punkt visuellen Graduierungsskala. Die VGS wurde angelehnt an die bereits publizierte Auswertungsmethode von Sah et al. ausgearbeitet (Sah et al. 2015). In einer prospektiven Studie untersuchten Sah et al. die Anwendbarkeit einer neu etablierten 5 - Punkt visuellen Graduierungsskala bei 34 Patienten. Dieses integrative Konzept berücksichtigte nicht nur die Intensität und das Muster der Traceraufnahme sondern auch die computertomographischen Befunde im Bereich der Gefäßprothese im Hinblick auf eine mögliche Infektion. Diese qualitative Analyse erreichte eine Genauigkeit von 97% mit einer Sensitivität von 100%, einer Spezifität von 86%, einem positiv prädiktiven Wert von 96% und einem negativ prädiktiven Wert von 100%. Als Referenz, um zwischen pathologischer und unspezifischer Traceraufnahme unterscheiden zu können verwendeten Sah et al. die doppelte Blutpoolaktivität in der Aorta ascendens. Da allerdings bekannt ist, dass die

Blutpoolaktivität auf hyperbolische Weise über die Zeit abnimmt und die Leberaktivität, im Gegensatz dazu, über einen längeren Zeitraum konstant bleibt, wurde in vorliegender Studie die visuelle Analyse mit der Leberaktivität als Referenz durchgeführt (Sorensen et al. 2011, van den Hoff et al. 2014).

In der vorliegenden Arbeit zeigten Patienten mit bestätigter Infektion auch ein unterschiedliches [<sup>18</sup>F]-FDG Aufnahmemuster im Vergleich zu Patienten mit ausgeschlossener Aortenprotheseninfektion. Im Falle einer Infektion betrug der mediane VGS - Wert 5 im Gegensatz zu einem medianen VGS - Wert von 1 bei ausgeschlossener Aortenprotheseninfektion. Die ROC Analyse des VGS ermittelte einen optimalen Cut-off Wert von gleich oder grösser 3 mit einer AUC von 0,983. Somit waren sowohl ausgeprägte, diffuse Radionuklidanreicherungen, fokale Traceraufnahmen jeglicher Intensität als auch computertomographisch abgrenzbare Flüssigkeits- oder Abszesskolektionen im Bereich der Aortenprothese hoch suggestiv für eine Infektion.

Im direkten Vergleich zur Studie von Sah et al. waren die Sensitivität (100% vs. 100%), die Spezifität (85,3% vs. 86%), der positiv prädiktive Wert (84,8% vs. 86%), der negativ prädiktive Wert (100% vs. 100%) sowie die diagnostische Genauigkeit (91,9% vs. 97%) vergleichbar. Das inter-observer Agreement war in der vorliegenden Arbeit sogar substantiell höher ( $k = 0,92$  vs.  $k = 0,72$ ). Dies kann zum einen an der besseren Anwendbarkeit und Reproduzierbarkeit der neu festgelegten visuellen Referenz liegen, zum anderen an der Heterogenität der von Sah et al. untersuchten Patientenkohorte. Letztere beschränkte sich nämlich nicht nur auf mögliche Infektionen von Aortenprothesen, sondern schloss auch Gefäßprothesen peripherer Gefäßabschnitte mit ein. Darüber hinaus erreichte die hier dargestellte Studie ein sehr hohes intra-observer Agreement.

Sämtliche Ergebnisse weisen auf eine gute Reproduzierbarkeit der VGS und ihren potentiellen Mehrwert für die Diagnostik von Aortenprotheseninfektionen hin.

## 5.2 Quantitative Analyse

Neben der visuellen Analyse bietet die PET/CT Untersuchung auch die Möglichkeit die Traceraufnahme mit Hilfe des „Standardized Uptake Value“ (SUV) zu quantifizieren. Liegt eine Aortenprotheseninfektion vor, kann somit die Aktivität der Entzündung gemessen werden.

In der Literatur haben bereits mehrere Studien den Versuch unternommen einen SUV<sub>max</sub> Cut-off Wert zu identifizieren ab dem eine Infektion als gesichert gilt (Spacek et al. 2009, Bruggink et al. 2010, Tokuda et al. 2013, Berger et al. 2015, Sah et al. 2015, Mitra et al. 2018). Ein Konsens bezüglich eines Wertes existiert aktuell nicht. So identifizierten Sah et al. in ihrer prospektiven Studie einen SUV<sub>max</sub> Cut-off Wert von größer oder gleich 3,6 um zwischen einer Infektion oder unspezifischen Befunden unterscheiden zu können. Die AUC betrug 0,98 mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 86%. Allerdings umfasste die Studie lediglich 34 Patienten wovon nur 7 keine Infektion aufwiesen. Berger et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie 59 Patienten. Die ROC Analyse ergab einen SUV<sub>max</sub> Cut-off Wert von größer als 5,5 mit einer AUC von 0,80, einer Sensitivität 80% und einer Spezifität von 81%. Berger et al. beschrieben allerdings eine relativ große Überschneidung der SUV<sub>max</sub> - Werte von Patienten mit bestätigter und ausgeschlossener Infektion. In vorliegender Studie ergab die ROC Analyse des SUV<sub>max</sub> eine AUC von 0,988 mit einem ermittelten Cut-off Wert von größer als 4,96. Dieser Wert ging mit einer Genauigkeit von 95,2%, einer Sensitivität von 89,3%, einer Spezifität von 100%, einem positiv prädiktiven Wert von 100% und einem negativ prädiktiven Wert von 91,2% einher. Im Gegensatz zu Berger et al. lag keine große Überschneidung der SUV<sub>max</sub> - Werte von Patienten mit bestätigter oder ausgeschlossener Infektion vor (Abb. 10 und 11). Der mediane SUV<sub>max</sub> - Wert von Patienten mit bestätigter Aortenprotheseninfektion betrug 8,4 im Gegensatz zu einem Wert von 3,6 bei Patienten mit ausgeschlossener Aortenprotheseninfektion. Findet der in dieser Auswertung ermittelte, optimale SUV<sub>max</sub> Cut-off Wert von > 4,96 Verwendung in der von Berger et al. untersuchten Kohorte so weisen 22% der Patienten ohne Infektion einen SUV<sub>max</sub> - Wert größer als 4,96 auf. Diese Tatsache unterstreicht die Notwendigkeit einer weiteren Standardisierung.

Die vorliegende Arbeit beschränkte sich nicht nur auf die diagnostische Genauigkeit des alleinigen  $SUV_{max}$ , sondern analysierte auch den potentiellen Mehrwert von „target to background ratios“ (TBR) sowie von zeitkorrigierten TBRs. Aktuell wird zur PET Quantifizierung vaskulärer Erkrankungen die Verwendung von „Graft-to-background ratios“ empfohlen (Rudd et al. 2008). Bezüglich Aortenprotheseninfektionen ist die Evidenzlage weiterhin äußerst beschränkt. Berger et al. berechneten in ihrer Studie eine GBR, indem sie den Quotienten aus dem  $SUV_{max}$  angrenzend an die Aortenprothese und dem  $SUV_{max}$  des Blutpools bildeten. Die ermittelte AUC der GBR betrug 0,76 und war somit dem  $SUV_{max}$  nicht überlegen. Berger et al. präzisieren in ihrer Studie aber weder die Lokalisation noch die Vorgehensweise zur Bestimmung des  $SUV_{max}$  des Blutpools.

Drei verschiedene GBRs wurden in der vorliegenden Auswertung untersucht: die Blutpool-gemittelte  $GBR_{BP}$ , die zeitkorrigierte  $GBR_t$  sowie die Aortenwand-gemittelte  $GBR_{NIAW}$ . Bei der  $GBR_{BP}$  handelt es sich um den Quotienten aus dem  $SUV_{max}$  angrenzend an die Aortenprothese und dem gemittelten  $SUV_{mean}$  des Blutpools. Zusätzlich wurde, wie von Verloh et al. suggeriert, eine zeitkorrigierte  $GBR_t$  berechnet um die Tatsache zu berücksichtigen, dass es nach der Tracerinjektion zu einer exponentiellen Abnahme der Aktivität des Blutpools kommt (Verloh et al. 2018). Zuletzt wurde eine  $GBR_{NIAW}$  mit der Aktivität der nicht infizierten Aortenwand im Nenner ermittelt, da die Aortenwand auch im nicht entzündeten Zustand eine intrinsische, Glukose-verbrauchende Aktivität besitzt. Die erzielten AUCs waren 0,983 für die  $GBR_{BP}$ , 0,984 für die  $GBR_t$  und 0,910 für die  $GBR_{NIAW}$ . Die  $GBR_t$  erzielte somit das beste Ergebnis und unterstreicht ihre potentielle Rolle in der nicht invasiven Diagnostik der Aortenprotheseninfektion. Allerdings war keine GBR dem  $SUV_{max}$  bezüglich der diagnostischen Genauigkeit überlegen.

Da sowohl qualitative als auch quantitative Methoden im Einzelnen über keine hundertprozentige Diagnosegenauigkeit verfügen bleibt die Auswertung einer PET/CT Untersuchung bei möglicher Aortenprotheseninfektion ein integratives Vorhaben. Die vorliegende Arbeit verdeutlicht den ergänzenden Charakter der qualitativen und quantitativen Informationen. So erzielten die visuelle Graduierungsskala und der  $SUV_{max}$  in 54/62 (87,1%) Fällen eine korrekte und übereinstimmende Diagnose. Eine besondere Herausforderung bleibt die Beurteilung von Patienten mit gegensinnigen VGS- und  $SUV_{max}$  - Ergebnissen.

Die multiparametrische Herangehensweise ermöglicht allerdings die Limitationen der einzelnen Methoden zu überwinden. Darüber hinaus konnte die [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT Untersuchung bei 5 Patienten mit ausgeschlossener Aortenprotheseninfektion einen alternativen Infektfokus identifizieren und führte somit in 33/50 (66%) Fällen zu einer finalen Diagnose (Treglia et al. 2020).

### **5.3 Einfluss von Antibiotika auf die diagnostische Genauigkeit**

Sobald der Verdacht einer Aortenprotheseninfektion besteht, bedarf es einer raschen Therapie. Eine der ersten Maßnahmen stellt hierbei die Therapie mit einem Breitspektrumantibiotikum dar. Wird die Indikation einer ergänzenden Bildgebung während der laufenden antibiotischen Therapie gestellt, ist eine Beeinträchtigung der diagnostischen Genauigkeit mit einer erhöhten Rate an falsch negativen Ergebnissen möglich.

In einer retrospektiven Studie untersuchten Kagna et al. den Einfluss einer antibiotischen Therapie auf die diagnostische Genauigkeit der [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT Untersuchung bei Patienten mit einer Infektion unklaren Fokus. Im Gegensatz zu ihrer initialen Annahme hatte eine antibiotische Therapie weder Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit noch auf die gemessenen SUV<sub>max</sub> - Werte (Kagna et al. 2017). Husmann et al. untersuchten in einer prospektiven Studie das Verhalten der Traceraufnahme sowie der SUV<sub>max</sub> - Werte über einen längeren Zeitraum während einer antibiotischen Therapie bei Patienten mit bestätigter Aortenprotheseninfektion. Die Ergebnisse ergaben eine kontinuierliche Abnahme des medianen SUV<sub>max</sub> - Wertes von 7,5 vor Beginn auf 4,5 nach Ende der antibiotischen Therapie. Zusätzlich veränderte sich das Muster der Traceraufnahme; wiesen zu Beginn der Therapie 100% der Patienten eine fokale Mehranreicherung auf, waren es am Ende nur noch 50% (Husmann et al. 2018).

Verglichen mit vorherigen Studien enthielt die hier ausgewertete Kohorte weniger Patienten unter antibiotischer Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung (48% im Gegensatz zu 65% bis 76% in vorherigen Studien) (Fukuchi et al. 2005, Bruggink et al. 2010, Sah et al. 2015). Patienten mit einer bestätigten Infektion und unter laufender antibiotischer Therapie zum Zeitpunkt der Untersuchung wiesen in folgender Studie ähnliche SUV<sub>max</sub> - sowie VGS - Werte auf als Patienten die noch keine antimikrobielle



Medikation erhielten ( $SUV_{max}$  8,4 bzw. 8,1 und VGS in beiden Fällen 5, Tabelle 20). Unter Verwendung des ermittelten  $SUV_{max}$  Cut-off Wertes betrug die diagnostische Genauigkeit bei Patienten mit einer bestätigten Aortenprotheseninfektion und unter antibiotischer Therapie zum Zeitpunkt der Bildgebung 100% im Gegensatz zu 75% bei Patienten, die noch keine medikamentöse Therapie erhielten. Im Falle einer ausgeschlossenen Infektion betrug die diagnostische Genauigkeit 100% sowohl bei Patienten mit als auch ohne antibiotische Therapie. Somit wurden insgesamt bessere Ergebnisse bei Patienten unter antibiotischer Therapie erreicht. Diese Feststellung ist bedingt durch den definierten  $SUV_{max}$  Cut-off Wert von  $> 4,96$ . Der  $SUV_{max}$  Cut-off Wert wurde nämlich so gewählt die beste diagnostische Genauigkeit zu erreichen und erzielte eine Gesamt-Spezifität von 100% und Gesamt-Sensitivität von 89,3%.

#### **5.4 Einfluss des Operationsverfahrens und der Aortenprothesenlokalisierung auf die diagnostische Genauigkeit**

In weiteren Subgruppenanalysen wurden die Einflüsse der Operationsverfahren und der Lokalisation der Aortenprothese untersucht.

Die von Vogel et al. veröffentlichte Meta-Analyse ergab, dass offen-chirurgisch implantierte Aortenprothesen im Vergleich zu endovaskulär eingebrachten Prothesen ein gering erhöhtes Risiko der Entwicklung einer Aortenprotheseninfektion aufweisen (Vogel et al. 2008). In der hier vorliegenden Kohorte wurden die Aortenprothesen bei Patienten mit bestätigter Aortenprotheseninfektion in 61,9% offen-chirurgisch eingebracht und in 38,1% endovaskulär. Bezüglich des Operationsverfahrens sowie der Aortenprothesenlokalisierung war die diagnostische Genauigkeit unter Verwendung der ermittelten  $SUV_{max}$  und VGS Cut-off Werte in beiden Gruppen sehr hoch mit Werten zwischen 80% und 100% ohne Hinweise auf einen signifikanten Unterschied. (Tabellen 21 und 22)

## 5.5 Unterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt der Aortenprotheseninfektion

Pathogenetisch werden bei Aortenprotheseninfektionen zwei Hauptinfektionsmechanismen postuliert. So kann es sowohl intra- oder periinterventionell als auch postinterventionell zur Kontamination des Fremdmaterials kommen. Insbesondere in den Wochen nach der Implantation scheint die Prothese am vulnerabelsten zu sein (Murphy et al. 2013, Capoccia et al. 2016).

In folgender Kohorte lag die mediane Zeitspanne zwischen der Index-Operation und der PET/CT Bildgebung aufgrund einer möglichen Fremdkörperinfektion bei 10,3 Monaten. Das Alter der Gefäßprothese betrug bei Patienten mit bestätigter Infektion im Median 6,6 Monate und 13,2 Monate bei Patienten mit ausgeschlossener Infektion. Dieser Unterschied war statistisch nicht signifikant ( $p > 0,312$ ).

Auffällig ist, dass der mediane  $SUV_{max}$  - Wert der Patienten mit einer frühen Infektion ( $SUV_{max}$  10,3) höher war als der Wert von Patienten mit einer Infektion zu einem späteren Zeitpunkt ( $SUV_{max}$  7,1 bzw. 8,8). Dieser Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant. Die Werte der VGS waren in allen drei Subgruppen ähnlich mit medianen Werten von 5. Somit zeigten sich keine relevanten Unterschiede in Bezug auf den Zeitpunkt der Aortenprotheseninfektion. Die Verallgemeinerbarkeit folgender Erkenntnisse vermag allerdings durch die kleine Zahl an Patienten in den jeweiligen Subgruppen eingeschränkt sein.

## 5.6 Limitationen

Die vorliegende Studie konnte 50 konsekutive Patienten einschließen, die aufgrund des Verdachts einer Aortenprotheseninfektion mittels [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT im Institut für Nuklearmedizin des Klinikum rechts der Isar der Technischen Universität München untersucht wurden. Als Vergleichskohorte wurden 12 Patienten mit Aortenprothesen ohne Infektverdacht herangezogen, die sich einer [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT Untersuchung mit onkologischer Fragestellung unterzogen. Es handelt sich um eine retrospektive Studie, die ausschließlich Patienten aus dem zuletzt genannten Institut berücksichtigte.

Die ermittelten Cut-off Werte zur Diagnosestellung einer Aortenprotheseninfektion sind somit relativ spezifisch für die untersuchte Kohorte. Obwohl es sich um die bis dato umfangreichste Studie handelt, die nur Patienten mit Aortenprothesen berücksichtigt sind weitere, prospektive, multizentrische Studien zur Übertragbarkeit der Ergebnisse erforderlich.

Aufgrund der retrospektiven Natur der Studie sowie der Tatsache, dass eine Mehrheit der Patienten erst aufgrund eines komplikativen Verlaufs an das Universitätsklinikum zur weiteren Therapie überweisen wurden, kam es zu Informationsverlusten bezüglich epidemiologischer sowie klinischer Daten.

Weiter existieren diverse Modelle an Aortenprothesen, die aus unterschiedlichen Materialien hergestellt werden. In der Literatur ist bekannt, dass es je nach implantiertem Aortenprothesenmaterial zu diversen, unspezifischen Fremdkörperreaktionen und konsekutiven Radionuklidtaufnahmen kommen kann (Keidar et al. 2014, Husmann et al. 2018). In vorliegender Studie lagen allerdings bei 60% der Patienten keine Informationen zum implantierten Prothesenmaterial vor und somit war eine Subgruppenanalyse nicht möglich.

Zuletzt konnte nicht bei allen Patienten ein mikrobiologischer Erregernachweis zur sicheren Diagnose der Aortenprotheseninfektion gewonnen werden. Eine Asservierung biologischer Proben ist im klinischen Alltag auch nicht immer möglich. Potentielle Gründe hierfür sind, dass entweder keine zur Punktion akzessiblen Abszesskolektion vorhanden ist oder dass der beeinträchtigte Zustand des Patienten eine Re-Operation nicht erlaubt und stattdessen empirisch-konservative Behandlungskonzepte fortgeführt werden.

## 5.7 Schlussfolgerung

Diese Analyse konnte auf stringente und systematische Art an einer vergleichsweise großen Kohorte den hohen diagnostischen Stellenwert der [<sup>18</sup>F]-FDG PET/CT Untersuchung bei Patienten mit dem Verdacht einer Aortenprotheseninfektion belegen. Die Bildgebungsmodalität ermöglicht nicht nur das Radionuklid - Aufnahmemuster um die Aortenprothese darzustellen, sondern darüber hinaus die Infektionsgeschehen anhand quantitativer Parameter zu messen.

Der SUV<sub>max</sub> erzielte die besten Ergebnisse mit einer diagnostischen Genauigkeit von 95,2%, einer Sensitivität von 89,3% und einer Spezifität von 100%. Komplementär hierzu waren die Ergebnisse der VGS mit einer Sensitivität von 100% und einer Spezifität von 89,3%. Die Verwendung von GBRs oder zeitkorrigierten GBRs brachte keinen Vorteil.

Diese Ergebnisse heben die Bedeutung einer multiparametrischen und integrativen PET/CT Bildbefundung bei dieser Fragestellung hervor. Die Applikation der visuellen Graduierungsskala sowie die Bestimmung des Aortenprothesen-assoziierten SUV<sub>max</sub> können wertvolle Entscheidungshilfen bei der Unterscheidung zwischen unspezifischen Fremdkörperreaktionen und Aortenprotheseninfektionen sein.

## 6. Zusammenfassung

Aortenprotheseninfektionen sind schwerwiegende Komplikationen nach einer Aortenprothesenimplantation und gehen mit einer hohen Mortalität und Morbidität einher. Ausschlagend für die Prognose der Patienten sind eine rasche Diagnosestellung sowie eine konsequente Therapie. Da die mikrobiologische Erregerdiagnostik im klinischen Alltag nicht immer durchführbar ist, sind bildgebende, nicht-invasive Verfahren zur Diagnosestellung von höchster Bedeutung. In den letzten Jahren hat sich der Mehrwert der [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG PET/CT Untersuchung bei entzündlichen Fragestellungen herauskristallisiert. Ziel folgender Studie war es die diagnostische Genauigkeit unterschiedlicher qualitativer und quantitativer Parameter zur Diagnose einer Aortenprotheseninfektion mittels [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG PET/CT zu untersuchen.

50 Patienten die aufgrund des Verdachts einer Aortenprotheseninfektion eine [ $^{18}\text{F}$ ]-FDG PET/CT Untersuchung erhielten wurden retrospektiv eingeschlossen. 12 weitere Patienten, die wegen einer onkologischen Fragestellung untersucht wurden und auch eine Aortenprothese besaßen, wurden zusätzlich inkludiert. Den Referenzstandard stellten die MAGIC-Kriterien dar. Das visuelle Aufnahmemuster um die Aortenprothese wurde mit Hilfe einer 5 - Punkt visuellen Graduierungsskala (VGS) beurteilt. Quantitativ wurden der Aortenprothesen-assoziierte  $\text{SUV}_{\text{max}}$  bestimmt sowie diverse „graft-to-background ratios“ (GBRs) berechnet, darunter auch zeitkorrigierte GBRs. Anschließend wurden die diagnostischen Genauigkeiten mittels ROC-Analysen bestimmt.

Insgesamt konnte bei 28 Patienten eine Aortenprotheseninfektion bestätigt werden und in 34 Fällen wurde ein entzündliches Geschehen ausgeschlossen. Der  $\text{SUV}_{\text{max}}$  sowie die VGS ließen sich als Parameter mit der besten Vorhersagekraft und diagnostischen Genauigkeiten über 90% identifizieren (AUC von 0,988 bzw. 0,983). Die integrative Analyse der PET/CT Befunde mit Hilfe dieser zwei Ansätze fand korrekte und übereinstimmende Ergebnisse in 54/62 (87,1%) Patienten. Die Verwendung von GBRs sowie zeitkorrigierten GBRs ergab keinen zusätzlichen Mehrwert.

Die quantitative Analyse mittels  $SUV_{max}$  sowie die qualitative Auswertung anhand der 5 - Punkt visuellen Graduierungsskala der  $[^{18}F]$ -FDG PET/CT Untersuchung erreichten ausgezeichnete, diagnostische Genauigkeiten bei der Diagnose von Aortenprotheseninfektionen und sollten im klinischen Alltag stets Anwendung finden.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Durchmesser der Aorta thoracalis.....	5
Abbildung 2: Endoleckagen Typ I - V .....	12
Abbildung 3: Forest Plots zur Sensitivität sowie Spezifität der CT-Angiographie bei Gefäßprotheseninfektionen .....	21
Abbildung 4: Forest Plots zur Sensitivität sowie Spezifität der [ <sup>18</sup> F]-FDG PET/CT bei Gefäßprotheseninfektionen .....	23
Abbildung 5: Forest Plots zur Sensitivität sowie Spezifität der WBC SPECT/CT bei Gefäßprotheseninfektionen .....	24
Abbildung 6: Darstellung der Minor- und Major - Kriterien.....	34
Abbildung 7: Bildbeispiele der 5 - Punkt visuellen Graduierungsskala.....	36
Abbildung 8: Identifikation des SUV <sub>max</sub> im Falle einer Mehranreicherung entlang der Aortenprothese.....	38
Abbildung 9: Identifikation des SUV <sub>max</sub> im Falle einer unauffälligen Untersuchung...	38
Abbildung 10: Unterteilung der Aorta und der Vena cava in mehrere Segmente .....	39
Abbildung 11: Exemplarische Darstellung der Messung des SUV <sub>mean</sub> in der Aorta ascendens.....	40
Abbildung 12: Flowchart der Patientenpopulation.....	43
Abbildung 13: Säulendiagramm zur Darstellung der Verteilung der Ergebnisse der VGS .....	49
Abbildung 14: ROC Analyse der visuellen Graduierungsskala.....	50
Abbildung 15: Boxplot der SUV <sub>max</sub> Werte .....	52
Abbildung 16: ROC Analyse der SUV <sub>max</sub> Werte.....	52
Abbildung 17: Säulendiagramm zur Darstellung der Verteilung der SUV <sub>max</sub> Werte...	53
Abbildung 18: ROC Analyse des GBR <sub>BP</sub> .....	54
Abbildung 19: ROC Analyse der GBR <sub>t</sub> .....	55
Abbildung 20: ROC Analyse des GBR <sub>NIAW</sub> .....	57
Abbildung 21: Boxplot der mittleren Blutpoolaktivität .....	58
Abbildung 22: Vergleich der verschiedenen AUC .....	59
Abbildung 23: Verhältnis der SUV <sub>max</sub> Werte zu den Ergebnissen der VGS .....	61

## 8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: MAGIC Kriterien und mikrobiologische Ergebnisse .....	44
Tabelle 2: Demographische Daten .....	45
Tabelle 3: Prävalenzen der kardiovaskulären Risikofaktoren .....	46
Tabelle 4: Laborchemische Parameter .....	46
Tabelle 5: Lokalisation der Aortenprothesen, Operationsverfahren, Prothesenmaterial und Zeitspanne zwischen der Prothesenimplantation und der Bildgebung.....	47
Tabelle 6: Ergebnisse der qualitativen Analyse .....	48
Tabelle 7: Statistische Auswertung der qualitativen Ergebnisse .....	48
Tabelle 8: Ergebnisse der SUV <sub>max</sub> Auswertung.....	51
Tabelle 9: Statistische Auswertung der SUV <sub>max</sub> Ergebnisse.....	51
Tabelle 10: Ergebnisse der GBR <sub>BP</sub> Auswertung .....	54
Tabelle 11: Statistische Auswertung der GBR <sub>BP</sub> Ergebnisse.....	54
Tabelle 12: Ergebnisse des GBR <sub>t</sub> .....	55
Tabelle 13: Statistische Analyse der GBR <sub>t</sub> Ergebnisse.....	55
Tabelle 14: Ergebnisse des GBR <sub>NIAW</sub> .....	56
Tabelle 15: Statistische Analyse der GBR <sub>NIAW</sub> Ergebnisse.....	56
Tabelle 16: Ergebnisse der mittleren Blutpoolaktivität .....	58
Tabelle 17: Statistische Analyse der Ergebnisse der mittleren Blutpoolaktivität.....	58
Tabelle 18: Darstellung der diagnostischen Wertigkeiten der qualitativen und quantitativen Parameter.....	60
Tabelle 19: Darstellung der quantitativen und qualitativen Parameter der Patienten der Gruppe A in Bezug auf den Zeitpunkt der Aortenprotheseninfektion .....	63
Tabelle 20: Darstellung der VGS und des SUV <sub>max</sub> in Abhängigkeit der antibiotischen Therapie .....	64
Tabelle 21: Einfluss von Antibiotika auf die diagnostische Genauigkeit.....	64
Tabelle 22: Einfluss des Operationsverfahrens auf die diagnostische Wertigkeit .....	65
Tabelle 23: Einfluss der Aortenprothesenlokalisierung auf die diagnostische Genauigkeit .....	65



## 9. Literaturverzeichnis

- Argyriou, C., G. S. Georgiadis, M. K. Lazarides, E. Georgakarakos and G. A. Antoniou (2017). "Endograft Infection After Endovascular Abdominal Aortic Aneurysm Repair: A Systematic Review and Meta-analysis." J Endovasc Ther 24(5): 688-697.
- Arning, C. (2002). Farbkodierte Duplexsonographie der hirnversorgenden Arterien ein Text-Bild-Atlas der methodischen Grundlagen, normalen und pathologischen Befunde, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. ISBN 9783131021335
- Balink, H. and M. M. Reijnen (2007). "Diagnosis of abdominal aortic prosthesis infection with FDG-PET/CT." Vasc Endovascular Surg 41(5): 428-432.
- Berg, P., D. Kaufmann, C. J. van Marrewijk and J. Buth (2001). "Spinal cord ischaemia after stent-graft treatment for infra-renal abdominal aortic aneurysms. Analysis of the Eurostar database." Eur J Vasc Endovasc Surg 22(4): 342-347.
- Berger, P., I. Vaartjes, A. Scholtens, F. L. Moll, G. J. De Borst, B. De Keizer, M. L. Bots and J. D. Blankensteijn (2015). "Differential FDG-PET Uptake Patterns in Uninfected and Infected Central Prosthetic Vascular Grafts." Eur J Vasc Endovasc Surg 50(3): 376-383.
- Berger, P., J. A. Van Herwaarden, S. Harkisoen, J. P. De Vries, M. Ekkelenkamp and F. L. Moll (2012). "Surgical treatment of infected aortic grafts." J Cardiovasc Surg (Torino) 53(6): 719-734.
- Betz, T., I. Topel, M. Steinbauer and C. Uhl (2017). "Management von Stentprotheseninfektionen nach EVAR und TEVAR – Fallserie und Literaturübersicht." Zentralbl Chir 142(5): 506-515.
- Blomberg, B. A., A. Bashyam, A. Ramachandran, S. Gholami, S. Houshmand, A. Salavati, T. Werner, H. Zaidi and A. Alavi (2015). "Quantifying [18F]fluorodeoxyglucose uptake in the arterial wall: the effects of dual time-point imaging and partial volume effect correction." Eur J Nucl Med Mol Imaging 42(9): 1414-1422.
- Bruggink, J. L., A. W. Glaudemans, B. R. Saleem, R. Meerwaldt, H. Alkefaji, T. R. Prins, R. H. Slart and C. J. Zeebregts (2010). "Accuracy of FDG-PET-CT in the diagnostic work-up of vascular prosthetic graft infection." Eur J Vasc Endovasc Surg 40(3): 348-354.
- Bulder, R. M. A., E. Bastiaannet, J. F. Hamming and J. H. N. Lindeman (2019). "Meta-analysis of long-term survival after elective endovascular or open repair of abdominal aortic aneurysm." Br J Surg 106(5): 523-533.
- Capoccia, L., F. Speziale, D. Menna, A. Esposito, P. Sirignano, A. R. Rizzo, W. Mansour, N. Montelione, E. Sbarigia, C. Setacci and Collaborators (2016). "Preliminary Results from a National Enquiry of Infection in Abdominal Aortic Endovascular Repair (Registry of Infection in EVAR--R.I.EVAR)." Ann Vasc Surg 30: 198-204.
- Cernohorsky, P., M. M. Reijnen, I. F. Tielliu, S. M. van Sterkenburg, J. J. van den Dungen and C. J. Zeebregts (2011). "The relevance of aortic endograft prosthetic infection." J Vasc Surg 54(2): 327-333.

Chakfe, N., H. Diener, A. Lejay, O. Assadian, X. Berard, J. Caillon, I. Fourneau, A. Glaudemans, I. Koncar, J. Lindholt, G. Melissano, B. R. Saleem, E. Senneville, R. Slart, Z. Szeberin, M. Venermo, F. Vermassen, T. R. Wyss, C. Esvs Guidelines, G. J. de Borst, F. Bastos Goncalves, S. K. Kakkos, P. Kolh, R. Tulamo, M. Vega de Ceniga, R. Document, R. S. von Allmen, J. C. van den Berg, E. S. Debus, M. J. W. Koelemay, J. P. Linares-Palomino, G. L. Moneta, J. B. Ricco and A. Wanhainen (2020). "Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2020 Clinical Practice Guidelines on the Management of Vascular Graft and Endograft Infections." Eur J Vasc Endovasc Surg 59(3): 339-384.

Cooley, D. A. (2013). "A Brief History of Aortic Aneurysm Surgery." Aorta 1(1): 1-3.

Daye, D. and T. G. Walker (2018). "Complications of endovascular aneurysm repair of the thoracic and abdominal aorta: evaluation and management." Cardiovasc Diagn Ther 8(Suppl 1): S138-S156.

de Vries, E. F., M. Roca, F. Jamar, O. Israel and A. Signore (2010). "Guidelines for the labelling of leucocytes with (99m)Tc-HMPAO. Inflammation/Infection Taskgroup of the European Association of Nuclear Medicine." Eur J Nucl Med Mol Imaging 37(4): 842-848.

Debus, E. S., F. Heidemann, W. Gross-Fengels, A. Mahlmann, E. Muhl, K. Pfister, S. Roth, C. Stroszczynski, A. Walther, N. Weiss, M. Wilhelmi and R. T. Grundmann (2018). "S3-Leitlinie zum Screening, Diagnostik Therapie und Nachsorge des Bauchortenaneurysmas." Gefässchirurgie 23(6): 402-403.

Dias, N. V., B. Sonesson, T. Kristmundsson, H. Holm and T. Resch (2015). "Short-term outcome of spinal cord ischemia after endovascular repair of thoracoabdominal aortic aneurysms." Eur J Vasc Endovasc Surg 49(4): 403-409.

Dubost, C., M. Allary and N. Oeconomos (1952). "Resection of an aneurysm of the abdominal aorta: reestablishment of the continuity by a preserved human arterial graft, with result after five months." AMA Arch Surg 64(3): 405-408.

Elgazzar, A. H. (2006). *The Pathophysiologic Basis of Nuclear Medicine*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. ISBN 9783540479536

Erbel, R., H. Eggebrecht, V. Falk, A. Haverich, U. Sechtem and C. Nienaber (2014). *ESC Pocket Guidelines. Aortenerkrankungen, Version 2014*, Börm Bruckmeier Verlag GmbH, Grünwald.

Fukuchi, K., Y. Ishida, M. Higashi, T. Tsunekawa, H. Ogino, K. Minatoya, K. Kiso and H. Naito (2005). "Detection of aortic graft infection by fluorodeoxyglucose positron emission tomography: comparison with computed tomographic findings." J Vasc Surg 42(5): 919-925.

Gallagher, B. M., J. S. Fowler, N. I. Guttererson, R. R. MacGregor, C. N. Wan and A. P. Wolf (1978). "Metabolic trapping as a principle of oradiopharmaceutical design: some factors responsible for the biodistribution of [18F] 2-deoxy-2-fluoro-D-glucose." J Nucl Med 19(10): 1154-1161.

Gilroy, A. M. (2016). *Atlas of anatomy*, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. ISBN 9781626232525

Heyer, K. S., P. Modi, M. D. Morasch, J. S. Matsumura, M. R. Kibbe, W. H. Pearce, S. A. Resnick and M. K. Eskandari (2009). "Secondary infections of thoracic and abdominal aortic endografts." J Vasc Interv Radiol 20(2): 173-179.

Hiratzka, L. F., G. L. Bakris, J. A. Beckman, R. M. Bersin, V. F. Carr, D. E. Casey, Jr., K. A. Eagle, L. K. Hermann, E. M. Isselbacher, E. A. Kazerooni, N. T. Kouchoukos, B. W. Lytle, D. M. Milewicz, D. L. Reich, S. Sen, J. A. Shinn, L. G. Svensson, D. M. Williams, American College of Cardiology Foundation, American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular, Angiography, Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons and Society for Vascular Medicine (2010). "2010 ACCF/AHA/AATS/ACR/ASA/SCA/SCAI/SIR/STS/SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with thoracic aortic disease: executive summary. A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine." Catheter Cardiovasc Interv 76(2): E43-86.

Husmann, L., M. W. Huellner, B. Ledergerber, A. Anagnostopoulos, P. Stolzmann, B. R. Sah, I. A. Burger, Z. Rancic, B. Hasse and the Vasgra Cohort (2019). "Comparing diagnostic accuracy of (18)F-FDG-PET/CT, contrast enhanced CT and combined imaging in patients with suspected vascular graft infections." Eur J Nucl Med Mol Imaging 46(6): 1359-1368.

Husmann, L., B. Ledergerber, A. Anagnostopoulos, P. Stolzmann, B. R. Sah, I. A. Burger, R. Pop, A. Weber, D. Mayer, Z. Rancic and B. Hasse and the Vasgra Cohort Study (2018). "The role of FDG PET/CT in therapy control of aortic graft infection." Eur J Nucl Med Mol Imaging 45(11): 1987-1997.

Jamar, F., J. Buscombe, A. Chiti, P. E. Christian, D. Delbeke, K. J. Donohoe, O. Israel, J. Martin-Comin and A. Signore (2013). "EANM/SNMMI guideline for 18F-FDG use in inflammation and infection." J Nucl Med 54(4): 647-658.

Kagna, O., M. Kurash, N. Ghanem-Zoubi, Z. Keidar and O. Israel (2017). "Does Antibiotic Treatment Affect the Diagnostic Accuracy of (18)F-FDG PET/CT Studies in Patients with Suspected Infectious Processes?" J Nucl Med 58(11): 1827-1830.

Katzenschlager, R., M. Atteneder, M. Hirschl and A. Ugurluoglu (2007). Duplexsonographie der Gefäße, Krause & Pachernegg GmbH, Gablitz. ISBN 9783901299544

Keidar, Z., N. Pirmisashvili, M. Leiderman, S. Nitecki and O. Israel (2014). "18F-FDG uptake in noninfected prosthetic vascular grafts: incidence, patterns, and changes over time." J Nucl Med 55(3): 392-395.

Kim, S. J., S. W. Lee, S. Y. Jeong, K. Pak and K. Kim (2019). "A systematic review and meta-analysis of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography or positron emission tomography/computed tomography for detection of infected prosthetic vascular grafts." J Vasc Surg 70(1): 307-313.

Kleinspehn, E., F. Heidemann, C. A. Behrendt, T. Kolbel and E. S. Debus (2015). "Komplikationen nach Rekonstruktion der Aorta." Chirurg 86(7): 626-632.

Koepfel, T., A. Greiner and M. Jacobs (2010). "DGG Leitlinie - Thorakale und thorakoabdominelle Aortenaneurysmen."

Kudo, T. (2019). "Surgical Complications after Open Abdominal Aortic Aneurysm Repair: Intestinal Ischemia, Buttock Claudication and Sexual Dysfunction." Ann Vasc Dis 12(2): 157-162.

Laohapensang, K., S. Arworn, S. Orrapin, T. Reanpang and S. Orrapin (2017). "Management of the infected aortic endograft." Semin Vasc Surg 30(2-3): 91-94.

Livesay, J. J., G. N. Messner and W. K. Vaughn (2005). "Milestones in the treatment of aortic aneurysm: Denton A. Cooley, MD, and the Texas Heart Institute." Tex Heart Inst J 32(2): 130-134.

Lonsdale, M. N. and T. Beyer (2010). "Dual-modality PET/CT instrumentation-today and tomorrow." Eur J Radiol 73(3): 452-460.

Lyons, O. T., M. Baguneid, T. D. Barwick, R. E. Bell, N. Foster, S. Homer-Vanniasinkam, S. Hopkins, A. Hussain, K. Katsanos, B. Modarai, J. A. Sandoe, S. Thomas and N. M. Price (2016). "Diagnosis of Aortic Graft Infection: A Case Definition by the Management of Aortic Graft Infection Collaboration (MAGIC)." Eur J Vasc Endovasc Surg 52(6): 758-763.

Mitra, A., D. Pencharz, M. Davis and T. Wagner (2018). "Determining the Diagnostic Value of 18F-Fluorodeoxyglucose Positron Emission/Computed Tomography in Detecting Prosthetic Aortic Graft Infection." Ann Vasc Surg 53: 78-85.

Murphy, E. H., W. Y. Szeto, B. J. Herdrich, B. M. Jackson, G. J. Wang, J. E. Bavaria, R. M. Fairman and E. Y. Woo (2013). "The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair." J Vasc Surg 58(5): 1179-1185.

Orton, D. F., R. F. LeVeen, J. A. Saigh, W. C. Culp, J. L. Fidler, T. J. Lynch, T. C. Goertzen and T. C. McCowan (2000). "Aortic prosthetic graft infections: radiologic manifestations and implications for management." Radiographics 20(4): 977-993.

Perera, G. B., R. M. Fujitani and S. M. Kubaska (2006). "Aortic graft infection: update on management and treatment options." Vasc Endovascular Surg 40(1): 1-10.

Reilly, L. (2002). "Aortic graft infection: evolution in management." Cardiovasc Surg 10(4): 372-377.

Reinders Folmer, E. I., G. C. I. Von Meijenfeldt, M. J. Van der Laan, A. Glaudemans, R. Slart, B. R. Saleem and C. J. Zeebregts (2018). "Diagnostic Imaging in Vascular Graft Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis." Eur J Vasc Endovasc Surg 56(5): 719-729.

Reiser, M., F.-P. Kuhn, P. Bartenstein and J. Debus (2017). *Duale Reihe Radiologie. Duale Reihe, Georg Thieme Verlag, Stuttgart. ISBN 9783131253248*

Rojoa, D., N. Kontopodis, S. A. Antoniou, C. V. Ioannou and G. A. Antoniou (2019). "18F-FDG PET in the Diagnosis of Vascular Prosthetic Graft Infection: A Diagnostic Test Accuracy Meta-Analysis." Eur J Vasc Endovasc Surg 57(2): 292-301.

- Rückert, R. I., W. Hepp and B. Luther (2011). Chirurgie der abdominalen und thorakalen Aorta. Berliner Gefäßchirurgische Reihe, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. ISBN 9783642117183
- Rudd, J. H., K. S. Myers, S. Bansilal, J. Machac, C. A. Pinto, C. Tong, A. Rafique, R. Hargeaves, M. Farkouh, V. Fuster and Z. A. Fayad (2008). "Atherosclerosis inflammation imaging with 18F-FDG PET: carotid, iliac, and femoral uptake reproducibility, quantification methods, and recommendations." J Nucl Med 49(6): 871-878.
- Sah, B. R., L. Husmann, D. Mayer, A. Scherrer, Z. Rancic, G. Puippe, R. Weber and B. Hasse (2015). "Diagnostic performance of 18F-FDG-PET/CT in vascular graft infections." Eur J Vasc Endovasc Surg 49(4): 455-464.
- Saleem, B. R., P. Berger, I. Vaartjes, B. de Keizer, E. J. Vonken, R. H. Slart, G. J. de Borst and C. J. Zeebregts (2015). "Modest utility of quantitative measures in (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning for the diagnosis of aortic prosthetic graft infection." J Vasc Surg 61(4): 965-971.
- Saleem, B. R., R. J. Beukinga, R. Boellaard, A. W. Glaudemans, M. M. Reijnen, C. J. Zeebregts and R. H. Slart (2017). "Textural features of (18)F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography scanning in diagnosing aortic prosthetic graft infection." Eur J Nucl Med Mol Imaging 44(5): 886-894.
- Sattah, A. P., M. H. Secrist and S. Sarin (2018). "Complications and Perioperative Management of Patients Undergoing Thoracic Endovascular Aortic Repair." J Intensive Care Med 33(7): 394-406.
- Schlegel, W., C. Karger, O. Jäkel, P. Bachert, M. Bangert, S. Barthold-Beß and R. Bendl (2018). Medizinische Physik Grundlagen - Bildgebung - Therapie - Technik, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. ISBN 9783662548011
- Smeds, M. R., A. A. Duncan, M. P. Harlander-Locke, P. F. Lawrence, S. Lyden, J. Fatima, M. K. Eskandari and Vascular Low-Frequency Disease Consortium (2016). "Treatment and outcomes of aortic endograft infection." J Vasc Surg 63(2): 332-340.
- Som, P., H. L. Atkins, D. Bandoypadhyay, J. S. Fowler, R. R. MacGregor, K. Matsui, Z. H. Oster, D. F. Sacker, C. Y. Shiue, H. Turner, C. N. Wan, A. P. Wolf and S. V. Zabinski (1980). "A fluorinated glucose analog, 2-fluoro-2-deoxy-D-glucose (F-18): nontoxic tracer for rapid tumor detection." J Nucl Med 21(7): 670-675.
- Sorensen, M., K. S. Mikkelsen, K. Frisch, L. Bass, B. M. Bibby and S. Keiding (2011). "Hepatic galactose metabolism quantified in humans using 2-18F-fluoro-2-deoxy-D-galactose PET/CT." J Nucl Med 52(10): 1566-1572.
- Spacek, M., O. Belohlavek, J. Votrubova, P. Sebesta and P. Stadler (2009). "Diagnostics of "non-acute" vascular prosthesis infection using 18F-FDG PET/CT: our experience with 96 prostheses." Eur J Nucl Med Mol Imaging 36(5): 850-858.
- Stumpe, K. D., H. Dazzi, A. Schaffner and G. K. von Schulthess (2000). "Infection imaging using whole-body FDG-PET." Eur J Nucl Med 27(7): 822-832.

Tokuda, Y., H. Oshima, Y. Araki, Y. Narita, M. Mutsuga, K. Kato and A. Usui (2013). "Detection of thoracic aortic prosthetic graft infection with 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography/computed tomography." Eur J Cardiothorac Surg 43(6): 1183-1187.

Townsend, D. W., J. P. Carney, J. T. Yap and N. C. Hall (2004). "PET/CT today and tomorrow." J Nucl Med 45 Suppl 1: 4S-14S.

Treglia, G., R. Slart and A. Glaudemans (2020). "Diagnostic performance and image interpretation of (18)F-FDG PET/CT in aortic graft infection: Two sides of the same coin." J Nucl Cardiol.

van den Hoff, J., A. Lougovski, G. Schramm, J. Maus, L. Oehme, J. Petr, B. Beuthien-Baumann, J. Kotzerke and F. Hofheinz (2014). "Correction of scan time dependence of standard uptake values in oncological PET." EJNMMI Res 4(1): 18.

Verloh, N., I. Einspieler, K. Utpatel, K. Menhart, S. Brunner, F. Hofheinz, J. van den Hoff, P. Wiggermann, M. Evert, C. Stroszczynski, D. Hellwig and J. Grosse (2018). "In vivo confirmation of altered hepatic glucose metabolism in patients with liver fibrosis/cirrhosis by (18)F-FDG PET/CT." EJNMMI Res 8(1): 98.

Vogel, T. R., R. Symons and D. R. Flum (2008). "The incidence and factors associated with graft infection after aortic aneurysm repair." J Vasc Surg 47(2): 264-269.

Wagner, H. N. (2006). *A Personal History of Nuclear Medicine*, Springer-Verlag, Berlin Heidelberg. ISBN 9781846280726

Wanhainen, A., F. Verzini, I. Van Herzele, E. Allaire, M. Bown, T. Cohnert, F. Dick, J. van Herwaarden, C. Karkos, M. Koelemay, T. Kolbel, I. Loftus, K. Mani, G. Melissano, J. Powell, Z. Szeberin, C. Esvs Guidelines, G. J. de Borst, N. Chakfe, S. Debus, R. Hinchliffe, S. Kakkos, I. Koncar, P. Kolh, J. S. Lindholt, M. de Vega, F. Vermassen, R. Document, M. Bjorck, S. Cheng, R. Dalman, L. Davidovic, K. Donas, J. Earnshaw, H. H. Eckstein, J. Golledge, S. Haulon, T. Mastracci, R. Naylor, J. B. Ricco and H. Verhagen (2019). "Editor's Choice - European Society for Vascular Surgery (ESVS) 2019 Clinical Practice Guidelines on the Management of Abdominal Aorto-iliac Artery Aneurysms." Eur J Vasc Endovasc Surg 57(1): 8-93.

Zhuang, H. and A. Alavi (2002). "18-fluorodeoxyglucose positron emission tomographic imaging in the detection and monitoring of infection and inflammation." Semin Nucl Med 32(1): 47-59.

## 10. Danksagung

Ich möchte Herr Prof. Dr. med. W. Weber und Herr Prof. Dr. med. M. Schwaiger für die Ermöglichung dieser Dissertation an der von Ihnen geleiteten Klinik danken.

Mein besonderer Dank gebührt meinem Doktorvater Herr Prof. Dr. med. M. Eiber und meiner Betreuerin Frau Dr. med. M. Mustafa für die Überlassung dieses spannenden Themas und die ausgezeichnete Betreuung meiner Dissertation. Ihr herausragendes Fachwissen und ihre konstruktiven Ideen waren das Fundament des Erfolgs dieser Arbeit.

An dieser Stelle möchte ich auch Herrn Dr. med. I. Einspieler erwähnen, der für mich eine besondere Mentorenrolle eingenommen hat. Vielen Dank für deine stetige Hilfsbereitschaft und tatkräftige Unterstützung während des gesamten Projekts.

Herzlichen Dank auch an Herrn PD Dr. rer. nat. S. Nekolla für die freundliche Unterstützung und die konstruktiven Anregungen.

Von ganzem Herzen danke ich meinen Eltern Patricia und Eric, meinem Bruder Pierrick, meinen Großeltern sowie meiner gesamten Familie für Ihre bedingungslose Unterstützung auf meinem gesamten Lebensweg.

Ein ganz besonderer Dank gilt meiner langjährigen Freundin Pia für Ihre unendliche Geduld und Ihre motivierenden Worte, ohne Sie wäre dieses Projekt nicht möglich gewesen.