

Předoperační diagnostika infekcí kloubních náhrad

Preoperative Diagnosis of Prosthetic Joint Infection

JIRÍ GALLO¹, MILAN KAMÍNEK²

¹ Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc

² Klinika nukleární medicíny LF UP a FN Olomouc

SUMMARY

Making pre-operative diagnosis of intermediate and low-grade infections of prosthetic joint infection (PJI) is demanding and requires both clinical experience and good knowledge of diagnostic test performance. It is also necessary to know the rules of working with diagnostic tests based on the expected change in pre-test probability of PJI or the diagnostic odds ratio. This also requires a multi-modal approach with a rational combination of relevant tests because none of them can have both 100% sensitivity and 100% specificity. Suspicion of a developing PJI should be aroused by relevant information present in the patient's medical history and confirmed by clinical examination. Patients with an increased starting PJI probability, i.e. after taking the medical history and clinical examination, should be examined for the erythrocyte sedimentation rate (ESR) and C-reactive protein (CRP) levels (screening tests). When both of these tests are positive and no other alternative explanation for their increase is plausible, then the post-test probability of PJI is significantly increased (up to 70%). Under such conditions the diagnosis is made definitive by positive results of synovial fluid analysis (leukocyte count, percentage of neutrophils and lymphocytes, IL-1, IL-6) or an increased IL-6 serum levels. On the other hand, when both ESR and CRP are negative, the post-test probability of PJI is significantly decreased and no further examination for the presence of infection is usually necessary. In case of inconsistent results of ESR and CRP or if there is a high suspicion of joint infection regardless of these test results, joint fluid aspiration (cytology, IL-1, IL-6) and IL-6 serum levels should be assessed. In this situation scintigraphy imaging (three-phase bone scan combined with labelled leukocytes or anti-granulocyte antibodies) can also support or exclude the diagnosis. In low-grade infections or after previous administration of antibiotics it is recommended to repeat the above-mentioned laboratory tests and joint aspiration after at least a two-week interval without antibiotics.

Key words: Total joint arthroplasty, prosthetic joint infection, preoperative diagnosis, pre-test probability, post-test probability, algorithm.

Práce byla podpořena výzkumným záměrem MSM 6198959223.

ÚVOD

Z celé řady statistik i z našich vlastních zkušeností vyplývá, že infekce je jednou z nejčastějších příčin časného selhání totální endoprotézy kyčlí i kolen (dále pouze TEP). Vzniká buď v souvislosti s příliš významnou kontaminací implantátu (operační rány), nebo kvůli „neschopnosti“ ubránit se bazální bakteriální zátěži, která doprovází většinu operací. Jakmile se kolem endoprotézy vytvoří kvalitní fibróza (jizva) a povrch protézy pevně obsadí buňky hostitele, je pravděpodobnost vzniku infekce mnohem nižší (29).

V následujícím textu se budeme zabývat předoperační diagnostikou infekce kloubních náhrad (dále jen IKN). Na první pohled se může zdát, že k tomuto tématu není možné přinést nic zajímavého. Opak je však pravdou. Problémem předoperační diagnostiky totiž nejsou „hořící“ klouby s jasnou a specifickou symptomatologií, kterou pozná každý praktik. Problémem jsou případy, které selhávají méně nápadně, pozvolna, kdy jsou v rámci diferenciální diagnostiky ve hře také jiné důvody selhávání. K dispozici máme několik diagnostických nástrojů, z nichž většinu běžně používáme. Žádný z nich však není zcela spolehlivý. Proto provází každý méně

„specifický“ případ určitá míra nejistoty, která zvyšuje pravděpodobnost toho, že uděláme diagnostickou chybu. V praxi to znamená, že budeme nedostatečně radikální u IKN, anebo naopak, že zvolíme dvojdobý výkon u pacienta s aseptickým selháním. V obou případech jej poškodíme, i když lze diskutovat o tom, jak významně. Z těchto důvodů musíme jednotlivé testy vzájemně kombinovat a interpretovat jejich výsledky v kontextu ostatních nálezů.

Prvním krokem na cestě ke správné diagnóze je **připustit IKN jako možné vysvětlení problémů pacienta**. To se jeví na první pohled jako velmi jednoduché, v praxi jsme s tím však obvykle zápasili a často vynalézavě hledali jiné, zástupné diagnózy. V současné době je tato nezbytná fáze diagnostiky – zejména díky MUDr. J. Pilnáčkovi – většinou zvládnutá a diskuse se vedou o nejvhodnějším diagnostickém postupu, který by celkovou délku diagnostického procesu výrazně zkrátil a zefektivnil.

Definice IKN

Základním předpokladem úspěšné diagnostiky jakékoliv nemoci je přesné vymezení jejích diagnostických kritérií. Po dlouhou dobu byla základním kritériem IKN

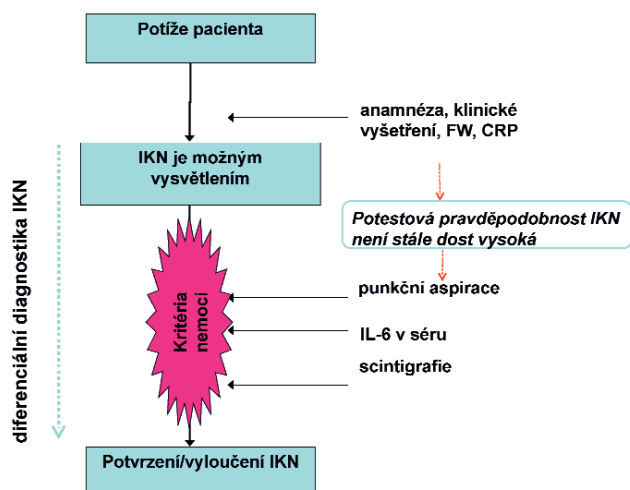
pozitivní kultivace, následně se diskutovalo o tom, kolik musí být pozitivních vzorků, aby mohl být klinický stav prohlášen za IKN. Tento přístup s sebou nesl mimo jiné problémy teoretické, protože kultivace byla sama sobě referenčním standardem, což je jedna z forem tautologie (chyba v důkazu, kdy předpoklad je současně závěrem). Navíc může být určitá část IKN kultivačně negativních. Proto se definiční kritéria rozrůstala až k dnešnímu stavu, kdy si jednotlivé výzkumné skupiny vytvářejí vlastní kritéria na základě dílčích charakteristik IKN. Pro ilustraci uvádíme některé definice IKN v tabulce 1 (1, 10, 27, 28).

Diagnostický proces

Diagnostický proces je mentální činnost, při níž se snažíme na základě výsledků diagnostických testů přiřadit nějakému klinickému stavu konkrétní nosologickou jednotku (zde IKN). Vychází vždy z určitého bodu, který můžeme nazvat prvotní, **startovací předtestovou pravděpodobností diagnózy**, která by mohla vysvětlit potíže pacienta (může jich být několik). K prvnímu odhadu pravděpodobnosti obvykle dospíváme už po odběru anamnézy, případně po provedení základního fyzikálního vyšetření (obr. 1). Existuje-li v této fázi

Tab. 1. Definice IKN podle některých autorů; FW – sedimentace, CRP – C reaktivní protein, HPF – pole s vysokým rozlišením, IL – interleukin

Autoři	Definice infekce kloubní náhrady
Spanghel et al., 1999	1. dehiscence rány ke kloubu, píštěl 2. známky systémové infekce, bolestivá kyčel s nálezem hnisu v kloubu 3. FW>30 mm/hod.; CRP>10mg/l; pozitivní kultivace z punktátu; nález více než 5 PMN leukocytů/1 HPF, více než 1/3 pozitivních kultur z peroperačních vzorků O IKN jde: jestliže je přítomen 1. anebo 2. znak, resp. jsou-li pozitivní alespoň tři z 5 kritérií uvedených v bodě 3.
Ghanem et al., 2008	1. absces nebo píštěl komunikující s kloubem 2. pozitivní předoperační kultivace z punktátu 3. dvě a více pozitivních kultur z peroperačních odběrů 4. jedna pozitivní kultura z peroperačních odběrů + pozitivní histologie 5. jedna pozitivní kultura z peroperačních odběrů + pozitivní cytologie z punktátu (absolutní zvýšení počtu leukocytů+pozitivní diferenciál) O IKN jde: je-li splněno kterékoliv z uvedených kritérií.
Schinsky et al., 2008	1. pozitivní peroperační kultivace 2. pozitivní histologie 3. elevace FW+CRP+více než 3000 leukocytů/μl punktátu 4. elevace FW nebo CRP+více než 9000 leukocytů/μl punktátu O IKN jde: je-li splněno první anebo druhé kritérium; pravděpodobnost infekce zvyšují významně třetí a čtvrté kritérium.
Achermannová et al., 2010	1. přítomnost hnisu uvnitř kloubu, v periprotetických tkáních 2. píštěl komunikující s kloubem 3. akutní zánět periprotetických tkání (> 5 PMN leukocytů/1 HPF) 4. zvýšený počet leukocytů ve výpotku (zvýšený podíl granulocytů) 5. pozitivní kultivace z výpotku, tkání, tekutiny z ultrazvukové lázně O IKN jde: je – li splněno kterékoliv z uvedených kritérií. V případě záchytu mikroorganismu s nízkou virulencí, je nutná současná pozitivita alespoň dvou kritérií.
Naše skupina	Velmi silné důkazy: – píštěl, defekt rány komunikující s kloubem, hnis v kloubu Významné důkazy: – pozitivní kultivace, histologie, pozitivní cytologie z punkční aspirace (leukocyty, neutrofily, lymfocyty) Podpůrné důkazy: – pozitivní anamnéza+pozitivní fyzikální vyšetření – pozitivní FW+CRP – pozitivní IL-6 – pozitivní molekulárně biologické vyšetření – pozitivní scintigrafie značenými leukocyty
Ke stanovení dg. IKN je nutná: přítomnost jednoho velmi silného důkazu, alespoň 2 významných důkazů anebo 1 významného důkazu a alespoň 2 podpůrných důkazů.	



Obr. 1. Diagnostický proces jako porovnávání pravděpodobnosti alternativních (pracovních) diagnóz; pravděpodobnost IKN před provedením testu se označuje jako „předtestová“ pravděpodobnost, naopak pravděpodobnost IKN po provedení testu se označuje jako „potestová“ pravděpodobnost; pokud není diagnóza jasná, je nutné vyšetření s odstupem času opakovat.

podezření (byť minimální pravděpodobnost), že by potíže pacienta mohla způsobit IKN, je nutné zaměřit pátrání tímto směrem. Platí přitom základní pravidlo: **Diagnostické testy** (laboratorní, zobrazovací metody) **by měly být nasazovány tak, aby co nejvíce měnily předtestovou pravděpodobnost IKN** (16). Očekáváme tedy, že po provedení testu se významně zvýší/sníží potestová pravděpodobnost nemoci. Naopak nemá smysl nasazovat testy, které pravděpodobnost nemoci nemění nebo jen nepatrně. Ve vyšetřování pacienta pokračujeme tak dlouho, dokud není pravděpodobnost IKN natolik vysoká, že můžeme indikovat revizní operaci, resp. tak nízká, že můžeme začít pátrat po jiném vysvětlení obtíží pacienta.

Chování diagnostického testu

Protože je diagnostický proces velmi úzce svázán s diagnostickými metodami, je nutné rozumět jejich chování (tab. 2), (16). Statistické vlastnosti se zjišťují v dia-

gnostických studiích, které jsou za tímto účelem organizovány a následně publikovány pro každou diagnostickou metodu. Při čtení těchto publikací bychom se měli zabývat nejen tím, jak kvalitně byly studie provedeny a jestli odpovídají aktuálním požadavkům pro reportování diagnostických studií, ale také tím, jací pacienti byli do studie zařazeni. To znamená, jestli do studie byli vybráni pacienti z celého spektra IKN. Často se totiž stává, že se hodnocená metoda použije pouze u případech, které jsou jednoznačné. Tím se sice dosahují atraktivní statistické parametry, avšak vůbec není jasné, jak se metoda zachová u pacientů s méně vyjádřenou symptomatologií, na které bychom měli myslet v první řadě. Pokud studie uvádí, že pracovala také s těmito případy, můžeme její závěry aplikovat rovněž na pacienty s nízkým stupněm projevů IKN (4).

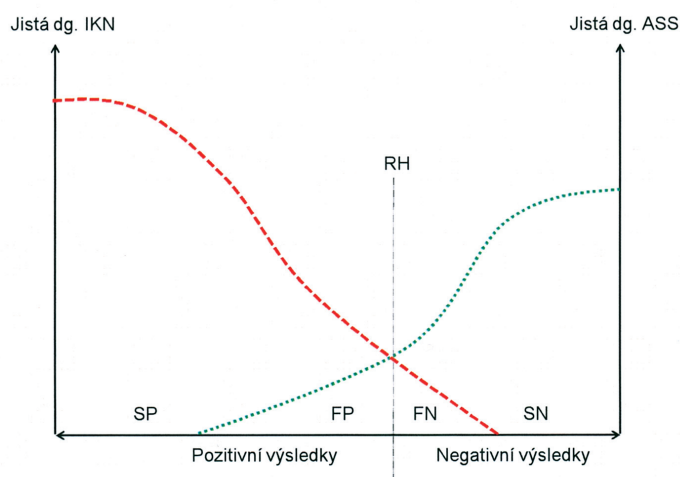
Obecně platí, že testy s vysokou senzitivitou se hodí spíše k vyloučení diagnózy IKN (jejich negativní výsledek je s touto diagnózou neslučitelný), zatímco testy s vysokou specificitou jsou naopak vhodné k potvrzování diagnózy (v případě pozitivního výsledku). Prediktivní charakteristiky diagnostického testu nám říkají, jak se změní pravděpodobnost nemoci v případě pozitivního/negativního výsledku. Testy s vysokou negativní prediktivní hodnotou (NPH) ve vztahu k IKN jsou **vhodné pro screening**, testy s vysokou pozitivní prediktivní hodnotou (PPH) jsou **vhodné k potvrzení diagnózy**. Důležitou informaci poskytuje likelihood ratio (LR), které nám říká, jak moc se změní pravděpodobnost nemoci v závislosti na pozitivním nebo negativním výsledku testu. Testy s LR+ větším než 10 anebo menším než 0,1 v případě LR- (pro negativní výsledek) mění potestovou pravděpodobnost nemoci nejméně 10x, což je klinicky velmi zajímavé (4).

Je příčinou selhání endoprotézy infekce?

Stanovování diagnózy je zvažováním míry podobnosti mezi konkrétním klinickým průběhem a abstraktním modelem té či oné nemoci, který se utvořil v mysli lékaře (s definicí nemoci). Předpokládáme tedy, že pokud víme, co je to IKN a jak se projevuje, pak bychom neměli mít potíže při jejím rozpoznávání. Tak jednoduché to však není. V praxi se totiž setkáváme se spojitým spektrem obrazů spadajících potenciálně pod diagnózu

Tab. 2. Základní charakteristiky diagnostického testu; PPH=pozitivní prediktivní hodnota; NPH=negativní prediktivní hodnota; LR+ = likelihood ratio pro pozitivní (LR- negativní) výsledek

Parametr	Definice
Senzitivita	udává, jaký podíl pacientů s nemocí bude mít pozitivní test; vysoce senzitivní test má nízkou četnost falešně negativních výsledků, proto předpokládáme, že většina pacientů s nemocí (IKN) bude mít takový test pozitivní.
Specificita	udává, jaký podíl pacientů bez IKN bude mít test negativní; vysoce specifický test má nízkou četnost falešně pozitivních výsledků, to znamená, že vyjde málokdy pozitivně u pacienta bez IKN.
PPH	udává, jaká je pravděpodobnost, že pacient bude mít IKN v případě, že je výsledek testu pozitivní.
NPH	udává, jaká je pravděpodobnost, že pacient IKN nemá, jestliže je výsledek testu negativní.
LR +	udává, jak významně se změní předtestová pravděpodobnost IKN v případě pozitivního výsledku testu (přibližně kolikrát je pravděpodobnější, že test bude pozitivní u člověka s nemocí oproti člověku bez nemoci).
LR -	udává, jak výrazně sníží negativní výsledek pravděpodobnost nemoci u vyšetřovaného pacienta (ve smyslu snížení předtestové pravděpodobnosti IKN).



Obr. 2. Koncepce spojitého spektra klinických stavů u selhávající endoprotézy; z hlediska diagnostiky (dg.) IKN by bylo jistě ideální, kdyby nedocházelo k tak širokému překrývání klinických obrazů; většina diagnostických testů proto generuje v závislosti na referenční hodnotě (RH) pro pozitivitu, resp. negativitu 4 možné typy výsledků: SP = správně pozitivní výsledek (test je pozitivní u pacienta, který má IKN), FP = falešně pozitivní výsledek; FN = falešně negativní výsledek; SN = správně negativní výsledek (test je negativní u pacienta, který nemá IKN).

IKN. To znamená, že se část případů překrývá s klinickým obrazem aseptického selhávání (obr. 2).

Čím více je analyzovaný klinický průběh podobnější ideálnímu, tím lépe se chovají diagnostické testy, tj. vycházejí přesvědčivěji, a naopak s narůstající nepodobností klesá spolehlivost výsledků většiny diagnostických testů (4). Z uvedeného mimo jiné vyplývá, že nejméně spolehlivě se diagnostické nástroje chovají právě v zóně přechodu mezi IKN a aseptickým selháním („infekcí a neinfekcí“). Protože žádný diagnostický test nemá současně 100% senzitivitu a 100% specifitu, **musíme jednotlivé testy navzájem kombinovat** a především správně interpretovat. Problém nastává v případě neshod, kdy mohou být některé diagnostické důkazy v konfliktu s jinými anebo mohou být vysvětleny jinak. Relativně banálním sporem je nález nízké sedimentace a vysokého CRP; mnohem obtížnější je rozhodování v případě rozporu středně silných důkazů (tab. 1).

Spangehl a spol. například zjistili, že při současně negativním CRP a FW byla pravděpodobnost IKN kyčle rovna 0 [95% interval spolehlivosti (dále 95% CI); 0 až 4 %], (28). Jestliže byly oba zmíněné testy pozitivní, byla pravděpodobnost IKN rovna 83 % (95% CI; 62 až 95 %). Když rozšířili předoperační vyšetření o punkční aspiraci s kultivací, zvýšila se při současně pozitivitě všech tří testů pravděpodobnost IKN kyčle na 89 % (95% CI; 52 až 100 %). Schinsky a spol. prezentovali skvělé diagnostické vlastnosti pro kombinaci sedimentace, CRP a cytologie z punktátu v případě IKN kyčle (27). Jestliže byla zvýšená hodnota FW anebo CRP a ve výpotku bylo zjištěno více než 9×10^9 leukocytů/l, pak byla senzitivita uvedené kombinace 83 %, specifita 100 %, PPH 100 % a NPH 98 %. Kombinují se také dal-

ší laboratorní testy. Recentním příkladem může být kombinace CRP a hladiny interleukinu-6 (dále IL-6) v séru (pro IKN kyčle: senzitivita 57 %, specifita 100 %, PPH 100 %, NPH 94 %), (5).

Pro kolenní kloub bylo zjištěno, že se v případě **současné positivity FW a CRP** zvýší senzitivita vyšetření na 93 %, avšak specifita poklesne na 88 %. Jestliže však byly oba testy negativní, byla pouze 3% potestová pravděpodobnost, že potíže pacienta způsobila infekce (12). Přidáme-li k markerům zánětu cytologické vyšetření punktátu, můžeme u většiny pacientů bezpečně konstatovat anebo vyloučit diagnózu IKN (23).

Zimmerli a Ochsner navrhli vyplňovat u pacientů s podezřením na IKN tzv. **infekční skóre** založené na **klinických** (bolest, celková teplota, lokální známky infekce), **radiologických** (patologická demineralizace kosti v okolí TEP, uvolnění implantátu, luxace či zapadání TEP) a **laboratorních** (CRP) **známkách IKN** (32). Jednotlivým odpovědím se přiděluje body. Pokud nepřesáhne celkový součet 5 bodů, pravděpodobnost IKN je nízká (negativní prediktivní hodnota 92 %). Uvedené příklady kombinatoriky jednotlivých testů představují jakýsi zárodek budoucích expertních programů, které budou schopny po vyplnění anamnestických, klinických a základních laboratorních dat konzistentně odhadovat pravděpodobnost diagnózy IKN. První takový software byl představen nedávno pod názvem „**Combined diagnostic tool**“ (25). Pilotní studie na klinických případech IKN naznačila velmi dobrý diskriminační potenciál tohoto programu. Metodu však bude nutné ověřit na nezávislých pracovištích.

Postup při dokazování IKN

a) Pacienti s nízkou pravděpodobností IKN na začátku diagnostického procesu

U této skupiny pacientů volíme **testy, které jsou především vysoce senzitivní (s vysokou negativní prediktivní hodnotou)**, aby spolehlivě vyloučily pacienty, u kterých se dále nebude pokračovat v aktivní diagnostice IKN. Naopak pacienti, kteří mají tyto testy pozitivní, se přiřadí k pacientům s vyšší pravděpodobností IKN (viz níže).

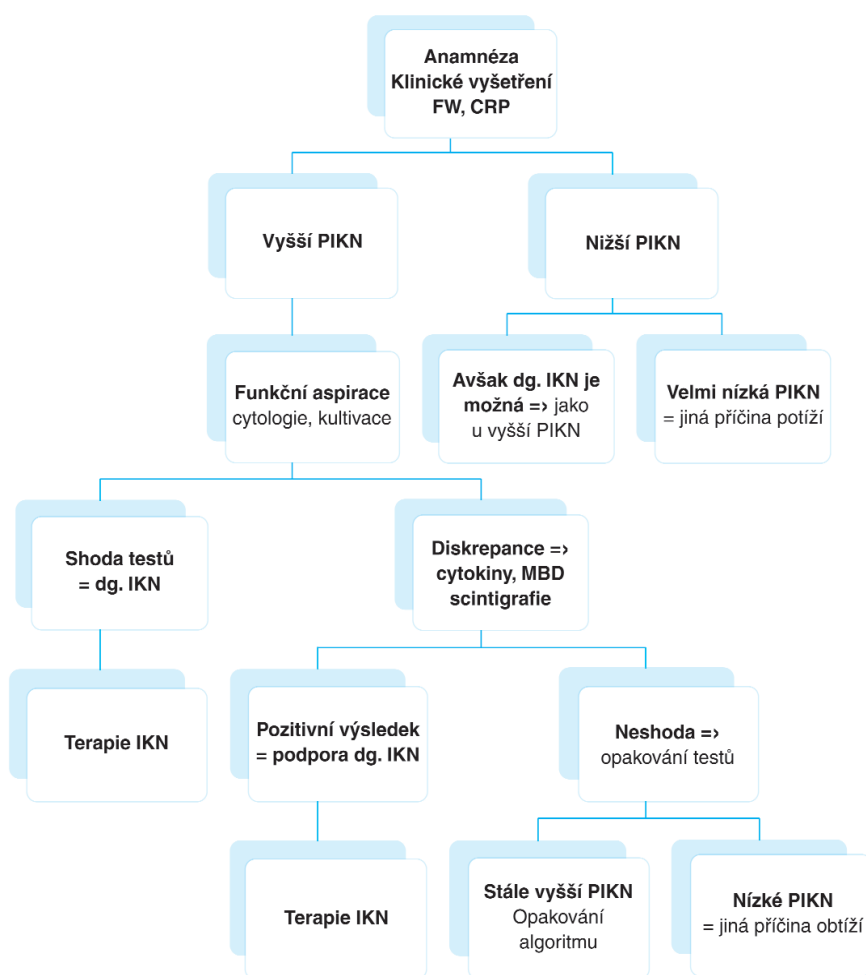
b) Pacienti s vyšší pravděpodobností IKN na začátku diagnostického procesu

Jde obvykle o skupinu pacientů, kteří mají významné klinické známky infekce (lokální neklid, bolesti, píštěl nebo absces). U těchto pacientů se měří aktivita infekčního zánětu (FW, CRP) a provádí **odběr výpotku (tkáně) z postiženého kloubu** s cílem identifikovat původce IKN. Současně je pacient připravován k revizní operaci.

c) Pacienti s vyšším rizikem IKN a nejednoznačnými výsledky testů

Jde o skupinu pacientů, u nichž teprve laboratorní testy zvýšily pravděpodobnost IKN, anebo se naopak pravděpodobnost IKN po provedení laboratorních vyšetření příliš nezměnila, zůstává však stále relativně vysoká. Případně mohou být rozpory ve výsledcích/interpretacích dosud provedených testů. Za této situace je nutné přistoupit ke **kloubní punkci s cytologickou, kultivač-**

ní, imunologickou a molekulárně biologickou analýzou výpotku. Pokud je punkce suchá anebo je výsledek nějakým způsobem znehodnocený, je přínosné *scintigrafické vyšetření*. Ovšem za předpokladu, že od implantace TEP uplynul alespoň 1 rok a současně máme k dispozici zkušené pracoviště nukleární medicíny. Zmíněná vyšetření je někdy nutné provést opakovaně (obr. 3).



Obr. 3. Algoritmus vedoucí k vyloučení/potvrzení diagnózy IKN; IKN = infekce kloubní náhrady; PIKN = pravděpodobnost IKN; MBD = molekulárně biologická diagnostika.

Diagnostický potenciál jednotlivých metod

Klinické vyšetření

Každý diagnostický proces by měl začít důkladným zhodnocením dosavadního klinického průběhu. Na možnost IKN myslíme především tam, kde se setkáváme s *časným nástupem příznaků* po operaci (do 3 měsíců), nebo tam, kde po implantaci TEP nebyla obvyklá „perioda úlevy od bolestí“. Obecně je *pravděpodobnost IKN výrazně vyšší do 2 let od operace*; dále u stavů, které byly provázeny *poruchami hojení rány, prodlouženou sekrecí z rány* nebo dokonce prokázanou *povrchovou infekcí* (29). Na možnost IKN je třeba myslet

zejména u pacientů s potenciálním imunodeficitem (cukrovkou, revmatickým onemocněním, imunosuprativní terapií apod.), i když zatím není jasné, jakou má tato informace diagnostickou váhu.

Klinický průběh IKN je velmi variabilní a liší se mimo jiné v závislosti na typu IKN. *Akutní pooperační a hematogenní infekce* se většinou projevují jedno-

značně, především bolestmi, prosáknutím a výraznými známkami neklidu v okolí jizvy/kloubu. Bývají přítomny teploty nebo horečky. Naopak *chronické, okultní formy IKN o sobě dávají vědět mnohem diskrétněji*. Nejčastějším příznakem IKN je *bolest postiženého kloubu s poruchou funkce*. Bolesti se vyskytují u více než 90 % pacientů s IKN (21), i když Bach a spol. zaznamenali bolest pouze u 30 % IKN kolenního kloubu (n=35), (2). Důležité je především to, že Spangehl a spol. vyslovili podezření na IKN už po klinickém vyšetření u 77 % IKN kyčle (27/35), (28). Z hlediska logiky diagnostického postupu je nevýhodné, že bolesti a určitý neklid měkkých tkání kolem kloubu doprovází také aseptické selhávání a nejsou proto specifické pouze pro IKN. Naopak mezi patognomické, avšak méně často se vyskytující příznaky IKN, patří *píštěl komunikující s kloubem, hnisavý výpotek*, případně periprotetický absces. Vysoce podezřelé je také každé silné zarudnutí v okolí jizvy/kloubu s indurací měkkých tkání.

Vyšetření periferní krve

Zvýšená hladina leukocytů v krvi není běžnou součástí klinického obrazu IKN, spíše vzácností doprovázející akutní infekce přecházející do krevního řečiště (21). Naopak většinu IKN doprovází *zvýšená sedimentace (FW) a zvýšená hladina C-reaktivního proteinu (CRP)*,

proto se obě vyšetření používají jako *vyhledávací (screening) testy*. Obecně má CRP větší diagnostickou cenu nežli FW (měřeno prediktivními hodnotami). Pro časně pooperační období je důležité zejména to, že CRP klesá po implantaci TEP rychleji (do 2 až 3 týdnů) a předvídatelněji nežli sedimentace, která může být zvýšená i několik měsíců po implantaci TEP, aniž by šlo o IKN (29).

Oba testy oslabuje zvýšená pravděpodobnost falešně pozitivních výsledků, s nimiž se setkáváme především u pacientů se systémovým zánětlivým onemocněním. Naopak falešně negativní mohou být oba testy například u chronické okultní formy IKN, po delším podávání anti-

biotik a u starších „imunologicky a metabolicky“ vyčerpaných pacientů.

Tradičně se jako patologické hodnoty uváděly **FW>30 mm/hod. a CRP nad normou příslušné laboratoře** (obvykle nad 10mg/l). Zdá se však, že hranici pro pozitivní výsledek bude nutné změnit ve smyslu mírného snížení u FW (možná až k 23 mm/hod), resp. zvýšení u CRP (optimální hladina by mohla být mezi 20 až 30 mg/l). Zajímavý diagnostický potenciál má stanovení **sérových hladin IL-6**. Hladina IL-6 však může být mírně zvýšená také u aseptického uvolnění (což snižuje specifitu testu), proto je vhodné kombinovat toto vyšetření s testem, který má vyšší specifitu, jakým je například CRP (5).

U IKN způsobených koaguláza-negativními stafylokoky tvořícími biofilm je možné stanovit protilátky (IgG a IgM) proti exocelulárnímu glykolipidovému antigenu metodou ELISA. První výsledky byly velmi příznivé (senzitivita 93 % a specifita 97 %), (24).

Vyšetření kloubního výpotku

Punkce kloubu je **nejpřímější cestou k potvrzení či vyloučení diagnózy IKN** a měla by proto být provedena co nejdříve po začátku potíží, které mohou být vysvětleny infekcí. K tomuto vyšetření přistupujeme při elevaci FW a CRP, případně při podezřelé anamnéze anebo klinickém nález (teploty, prosáknutí, zarudnutí apod.). Jinými slovy, když hledáme další podporu pro diagnózu IKN poté, co jsme předchozím vyšetřením zvýšili její předtestovou pravděpodobnost. Pokud bychom punkci indikovali u všech pacientů bez ohledu na předtestovou pravděpodobnost IKN, zhoršili bychom tím paradoxně vlastnosti testu a snížili jeho diagnostickou cenu, protože by měnil potestovou pravděpodobnost méně významně nežli v situaci se zvýšenou předtestovou pravděpodobností. **Pacient by také neměl užívat antibiotika alespoň 2 týdny před punkcí.**

Vlastní punkce se provádí za přísně aseptických kautel, nejlépe na operačním sálku. Kvůli snížení rizika kožní kontaminace se může před odběrem provést malá kožní incize v lokální anestezii (anestetikum se však nesmí dostat do kloubu!). Punktát se odesílá k **cytologickému, imunologickému a mikrobiologickému vyšetření.**

Cytologická analýza

Výhodou cytologické analýzy je kromě cenové dostupnosti také rychlost, výsledek může být k dispozici do 1 hodiny. Zjišťuje se počet leukocytů a podíl jednotlivých frakcí bílých krvinek (tzv. diferenciální rozpočet). Hodnota leukocytů by měla být u výpotků s příměsí krve přizpůsobena aktuální hladině leukocytů, resp. erytrocytů v krvi (9):

KPL = SPL – OPL [KPL = korigovaný počet leukocytů; SPL = skutečný počet leukocytů ve výpotku; OPL = odhadnutý počet leukocytů, který by se do kloubu mohl zanást při punkci: ($\Sigma \text{leukocytů v krvi} / \Sigma \text{erytrocytů v krvi}$) $\times \Sigma \text{erytrocytů ve výpotku}$].

Nejasnosti panují ohledně definice pozitivního výsledku. Podle Kerseye a spol. je nejlepším rozhraním u kolen 2×10^9 leukocytů/l (14), jiní autoři se naopak

domnívají, že je výhodnější diskriminační hodnotu leukocytů snížit například na **$1,7 \times 10^9$ leukocytů/l** (senzitivita 94 %, specifita 88 %), resp. ještě nižší, **a současně zvýšit podíl neutrofilů například na 65 %** (senzitivita 97 %, specifita 98 %), (23,30). Podle našich zkušeností funguje nejlépe hodnota leukocytů kolem 2×10^9 /l, resp. podíl neutrofilů nad 71 % a lymfocytů pod 13,5 %. Otazníky se vznášejí také nad prostým „přenosem“ dat získaných z kolena na kyčelní kloub. Shinsky a spol. totiž zjistili jako ideální diagnostické rozhraní **pro IKN kyčle 3×10^9 leukocytů/l**, ovšem **za předpokladu, že jsou současně zvýšeny hodnoty sedimentace a CRP** (27). Jestliže byl zvýšen pouze jeden zánětlivý faktor (FW anebo CRP), pak se jako ideální rozhraní jevil počet 9×10^9 leukocytů/l. Zmíněné hodnoty nelze aplikovat na pacienty se systémovým zánětlivým onemocněním nebo krystalopatiemi. U těchto nemocí nám příliš nepomůže ani kombinatorika s krevními testy, protože tito pacienti mívají normálně zvýšenou hodnotu CRP i FW.

Stanovení hladin cytokinů ve výpotku

IKN je v první řadě infekční zánět, který komplexně mění složení výpotku. Zvýšeny jsou nejen počty leukocytů, ale také hladiny důležitých cytokinů regulujících imunitní reakci hostitele. Mezi specifické **markery IKN** patří zejména interleukin (IL)-1 a IL-6 (100% senzitivita a specifita), (7).

Mikrobiologické vyšetření

Ke kultivačnímu vyšetření posíláme výpotek v odběrové zkumavce. Výhodnější je však vstříknout výpotek ihned po odběru do specializovaných nádob pro aerobní a anaerobní kultivaci (např. lahvičky do systému BACTEC), které se poté doručí do mikrobiologické laboratoře (13). V mikrobiologické laboratoři se provede standardní zpracování materiálu na mikroskopické a kultivační vyšetření (aerobní, anaerobní), které se v případě pozitivního růstu doplňuje o stanovení citlivosti/rezistence bakteriálních patogenů na antibiotika, event. v případě mykotických agens na antimykotika.

Celková délka kultivačního vyšetření výpotku se pohybuje obvykle mezi 48 hodinami až 5 dny. U klasických kultivací z punktátu bereme za pozitivní i tzv. růst po pomnožení, jestliže je splněna kontextuální pozitivita; což znamená, že výsledek je v souladu s ostatními nálezy a odběr byl proveden korektně. Senzitivita kultivace z punktátu se v literatuře pohybuje mezi 12 až 91 % (tab. 3). V této souvislosti je nutné připomenout, že **negativní výsledek kultivace punktátu IKN rozhodně nevylučuje.**

Molekulárně-biologická diagnostika původce

Molekulární diagnostika infekcí kloubních náhrad funguje na průkazu bakteriálních molekul v kloubním výpotku. Velmi zjednodušeně a stručně řečeno: nejprve se musí bakteriální nukleové kyseliny z výpotku izolovat, následně se namnoží pomocí enzymatické reakce (polymerázová řetězová reakce; PCR) do takového množství, které umožní další analýzu, včetně určení původce IKN. Teoreticky postačuje k pozitivnímu

Tab. 3. Charakteristiky předoperační kultivace kloubního punktátu v souvislosti s IKN; PPH = pozitivní prediktivní hodnota, NPH = negativní prediktivní hodnota (literatura je u korespondujícího autora)

Lokalizace	Autoři	Senzitivita	Specifita	PPH	NPH
Kyčel, koleno	Johnson, 1988	12 %	81 %	25 %	65 %
Koleno	Barrack, 1997	55 %	96 %	85 %	84 %
Kyčel	Spanghel, 1999	86 %	94 %	67 %	98 %
Kyčle, kolena	Teller, 2000	28 %	99 %	83 %	91 %
Kyčle, kolena	Bernard, 2004	82 %	94 %	99 %	43 %
Koleno	Trampuz, 2004	77 %	99 %	96 %	93 %
Kyčel	Williams, 2004	80 %	94 %	81 %	93 %
Kyčel	Ali, 2006	82 %	91 %	74 %	94 %
Kyčle, kolena	Gallo, 2008	44 %	94 %	87 %	63 %
Kyčle, kolena – akutní infekce – chronické	Font-Vizcarra, 2010	91 %	100 %	100 %	93 %
		79 %	100 %	100 %	88 %

výsledku několik málo molekul bakteriální DNA v klinickém materiálu. První generace PCR technik (většinou 16S podle názvu cílového genu; tab. 4) vedly k rozporným výsledkům (22). Některé studie dosahovaly 100% senzitivity (20, 26), zatímco jiné měly senzitivitu nižší a zvyšovaly specifitu vyšetření (8, 17). Zmíněné metody nebyly schopny také odlišit DNA pocházející z vitálních bakterií od kontaminace z prostředí, případně jiných zdrojů. Tento problém řeší elegantně metoda detekce bakteriální ribozomální RNA (**rRNA-based PCR**), která je založená na tom, že RNA je mnohem nestabilnější než DNA, a proto je možné ji získat pouze z vitálních bakteriálních buněk (senzitivita 71 %, specifita 100 %, PPH 100 %, NPH 93 %), (3). Vysoce citlivou PCR zaměřenou na detekci „univerzálního“ 16S rRNA genu je možné kombinovat s reverzní blot hybridizací, případně dalšími metodami, které umožňují určit původce IKN. Nověji byly testovány metody umožňující velmi rychlou detekci nejčastějších potenciálních patogenů pomocí **multiplex real-time PCR**, kdy probíhají všechny fáze PCR reakce „v jedné zkumavce a v reálném čase“ (1).

Aktuálně se doporučuje indikovat PCR vyšetření výpotku **u pacientů, kteří mají vyšší předtestovou pravděpodobnost IKN a současně nižší pravděpodobnost pozitivní kultivace** (například proto, že před odběrem punktátu užívali antibiotika, nebo byl výsledek předchozí kultivace negativní), (6). Při interpretaci PCR nálezu je nutné vzít v úvahu zavedená kritéria IKN a **budovat diagnózu kontextuálně**. Důležité je také odeslat

Tab. 4. Charakteristiky PCR detekce tzv. „univerzální bakterie“ (16S rDNA) v kloubním punktátu v kontextu IKN; PPH = pozitivní prediktivní hodnota, NPH = negativní prediktivní hodnota

Lokalizace	Autoři	Senzitivita	Specifita	PPH	NPH
Koleno	Mariani, 1996	100 %	49 %	41 %	100 %
Koleno	Rozkydal, 1999	100 %	50 %	61 %	100 %
Koleno, kyčel	Kordelle, 2004	36 %	100 %	100 %	61 %
Koleno, kyčel	Panousis, 2005	92 %	74 %	34 %	98 %
Koleno, kyčel	Gallo, 2008	71 %	97 %	93 %	87 %

výpotek do laboratoře, která tyto analýzy rutinně provádí a má zavedenou metodiku (např. multiplex real time PCR vyvinutou a validovanou pro infekce kloubních náhrad).

Diagnostický potenciál zobrazovacích metod

Prostý rtg snímek

Rtg vyšetření není pro stanovení diagnózy IKN ani dostatečně citlivé, ani specifické. V literatuře se v souvislosti s IKN obvykle zmiňuje periostální reakce, což je ovšem příznak pokročilé a pozdní infekce. Pro IKN svědčí také rychle vznikající periprotetická osteolýza bez současného nálezu výraznějšího opotřebení polyetylenové vložky a rychlý nárůst heterotopických osifikátů. Vyšší specifitu i přesnost má **artrografické vyšetření** s nálezem nepravidelností v kontuře kloubní dutiny, event. fistulografie (32). Prostý snímek umožňuje také zhodnotit, je-li protéza ke kostnímu lůžku pevně přichycená nebo uvolněná.

Ultrazvuk

Ultrazvuk je snadno dostupný a umožňuje rychle a poměrně spolehlivě prokázat prosáknutí měkkých tkání, resp. kolekci tekutiny kolem kyčelního kloubu, nejčastěji v oblasti třísla. Pod kontrolou ultrazvuku je možné provést punkci této dutiny. V případě aspirace hnisu se výrazně zvyšuje pravděpodobnost diagnózy IKN.

Počítačová tomografie (CT) a magnetická rezonance (MR)

Výhodou CT a MR v porovnání s prostým snímkem je mnohem přesnější posouzení orientace endoprotézy, rozhraní kost-implantát, resp. změn v okolních měkkých tkáních. Určitým problémem je metalický artefakt, který lze částečně snížit moderními snímacími a rekonstrukčními technikami. Pomocí konvenčního CT a MR však zatím nelze spolehlivě odlišit infekční a neinfekční komplikace TEP.

Nejnověji se CT stává součástí hybridních vyšetření s jednofotonovou emisní výpočetní tomografií (SPECT) a pozitronovou emisní tomografií (PET). Bylo prokázáno, že SPECT/CT je v diagnostice low-grade IKN přesnější než samotný SPECT, podobně důležitou a samozřejmou součástí je CT také u PET (11). Bude zajímavé sledovat, zda se uplatní i nová kombinace PET/MR.

Scintigrafie

Není-li diagnóza z jakéhokoli důvodu dostatečně podložena a navíc od implantace TEP uplynul alespoň 1 rok, indikujeme **třífázovou scintigrafii skeletu**. Ta je poměrně senzitivním testem pro detekci uvolnění endoprotézy, méně se však hodí pro objasnění příčiny tohoto uvolnění (19). Pro IKN svědčí spíše hyperémie v arteriální a „blood pool“ fázi a zvýšená kostní přestavba na pozdním skenu, zatímco aseptické uvolnění se projevuje spíše jako abnormálně zvýšená kostní přestavba na pozdním skenu bez hyperémie v časných fázích vyšetření. Určitým interpretačním problémem je fakt, že zvýšená kostní přestavba může být fyziologickým nálezem v pooperačním období po různé dlouhou dobu (důsle-

dek hojení a remodelace okolní kosti) – v závislosti na typu použité protéz (cementová, bezcementová) a na lokalizaci – zpravidla u kolenních protéz trvá remodelace déle než u kyčelních. Negativní výsledek má poměrně solidní výpovědní hodnotu proti IKN, specifická je však nízká. Při abnormálním nálezu na kostní scintigrafii je tedy třeba **kombinovat toto vyšetření s další scintigrafickou metodou, nejčastěji s vyšetřením pomocí značených leukocytů nebo antigranulocytárních protilátek.**

Larikka a spol. popsali u IKN nárůst kumulace značených leukocytů v čase – kromě standardního skenu za 4 hod po aplikaci značených leukocytů se provádí i pozdní zobrazení za 24 hod. po aplikaci (18). Alternativní možností, jak odlišit infekční ložisko od fyziologické distribuce v kostní dřeni, je kombinace značených leukocytů se zobrazením kostní dřene pomocí koloidů síry, která má přibližně 90% přesnost (19). Prakticky identické výsledky jako značené leukocyty může poskytnout také scintigrafie pomocí ^{99m}Tc značených antigranulocytárních protilátek. Podobně jako při scintigrafii značenými autologními leukocyty byl prokázán přínos semikvantitativní analýzy – porovnává se akumulace radiofarmaka v periprotetické oblasti vůči referenční oblasti (obvykle kostní dřev v lopatě kosti kyčelní nebo v bederních obratlech) na obrazech časně po aplikaci a za 24 hodin. Pro septické selhání svědčí **nárůst gradientu o více než 10 %** (pro IKN kolen senzitivita 100%, specifická 80%, PPH 81% a NPH 100%), (15).

Pozitronová emisní tomografie (PET)

Zájem o uplatnění PET v diferenciativní diagnostice aseptického a septického uvolnění TEP je dán především tím, že aktivní zánětlivé buňky metabolizují glukózu, která se do buněk dostává stejným způsobem jako FDG (18-fluoro-deoxy-glukóza). Výhodou je také to, že obraz lze získat do 2 hodin po aplikaci vyšetřovací látky. Problémem je vyšší četnost falešně pozitivních výsledků, protože zánětlivé změny doprovází také aseptické uvolnění (nelze spolehlivě odlišit aseptický zánět od septického). Jen několik studií přímo porovnávalo přesnost FDG PET a scintigrafie značenými leukocyty na stejném souboru pacientů. Jednou z nich je práce van Ackera a spol. (31), kdy byla na souboru 21 pacientů zjištěna senzitivita 100 % a specifická 73 % pro FDG PET, resp. 100 % a 93 % pro značené leukocyty. Z uvedeného je zřejmé, že **diagnosticky cennější je zatím stále scintigrafie pomocí značených leukocytů anebo antigranulocytárních protilátek.** V případě FDG PET má vyšší diagnostickou cenu negativní výsledek nežli pozitivní.

ZÁVĚR

Předoperační diagnostika málo vyjádřených (low-grade) IKN je poměrně náročnou činností, která vyžaduje značné klinické zkušenosti a dobrou obeznamenost s chováním diagnostických testů. Jednotlivé testy je nutné umět racionálně kombinovat, neboť žádný z nich nemá současně 100% senzitivitu a 100% specifitu. Na

možnost IKN by měla upozornit riziková anamnéza a klinické vyšetření. Pravděpodobnost IKN dále výrazně posiluje současně zvýšená sedimentace a CRP, což je signál k provedení punkční aspirace. Současně pozitivní klinický kontext, FW, CRP a cytologie, činí diagnózu IKN téměř jistou. Naopak v případě neshody testů, resp. klinického nálezu, je indikováno scintigrafické vyšetření (obvykle 3fázová scintigrafie skeletu v kombinaci se značenými leukocyty, resp. antigranulocytárními protilátkami). V případě potřeby je nutné laboratorní vyšetření, punkční aspiraci nebo scintigrafii s odstupem času zopakovat.

Literatura

1. ACHERMANN, Y., VOGT, M., LEUNIG, M., WUST, J., TRAMPUZ, A.: Improved diagnosis of periprosthetic joint infection by multiplex PCR of sonication fluid from removed implants. *J. Clin. Microbiol.*, 48: 1208–1214, 2010.
2. BACH, C. M., STURMER, R., NOGLER, M., WIMMER, C., BIEDERMANN, R., KRISMER, M.: Total knee arthroplasty infection: significance of delayed aspiration. *J. Arthroplasty*, 17: 615–618, 2002.
3. BERGIN, P. F., DOPPELT, J. D., HAMILTON, W. G., MIRICK, G. E., JONES, A. E., SRITULANONDHA, S., HELM, J. M., TUAN, R. S.: Detection of periprosthetic infections with use of ribosomal RNA-based polymerase chain reaction. *J. Bone Jt Surg.*, 92-A: 654–663, 2010.
4. BHANDARI, M., MONTORI, V. M., SWIONTKOWSKI, M. F., GUYATT, G. H.: User's guide to the surgical literature: how to use an article about a diagnostic test. *J. Bone Jt Surg.*, 85-A: 1133–1140, 2003.
5. BUTTARO, M. A., TANOIRA, I., COMBA, F., PICCALUGA, F.: Combining C-reactive protein and interleukin-6 may be useful to detect periprosthetic hip infection. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 468: 3263–3267, 2010.
6. DE MAN, F. H., GRABER, P., LUDEM, M., ZIMMERLI, W., OCHSNER, P. E., SENDI, P.: Broad-range PCR in selected episodes of prosthetic joint infection. *Infection*, 37: 292–294, 2009.
7. DEIRMENGIAN, C., HALLAB, N., TARABISHY, A., DELLA VALLE, C., JACOBS, J. J., LONNER, J., BOOTH, R. E., JR.: Synovial fluid biomarkers for periprosthetic infection. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 468: 2017–2023, 2010.
8. GALLO, J., KOLAR, M., DENDIS, M., LOVECKOVA, Y., SAUER, P., ZAPLETALOVA, J., KOUKALOVA, D.: Culture and PCR analysis of joint fluid in the diagnosis of prosthetic joint infection. *New Microbiol.*, 31: 97–104, 2008.
9. GHANEM, E., HOUSOCK, C., PULIDO, L., HAN, S., JABERI, F. M., PARVIZI, J.: Determining „true“ leukocytosis in bloody joint aspiration. *J. Arthroplasty*, 23: 182–187, 2008.
10. GHANEM, E., PARVIZI, J., BURNETT, R. S., SHARKEY, P. F., KESHAVARZI, N., AGGARWAL, A., BARRACK, R. L.: Cell count and differential of aspirated fluid in the diagnosis of infection at the site of total knee arthroplasty. *J. Bone Jt Surg.*, 90-A: 1637–1643, 2008.
11. GRAUTE, V., FEIST, M., LEHNER, S., HAUG, A., MULLER, P. E., BARTENSTEIN, P., HACKER, M.: Detection of low-grade prosthetic joint infections using ^{99m}Tc -antigranulocyte SPECT/CT: initial clinical results. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging*, 37: 1751–1759, 2010.
12. GREIDANUS, N. V., MASRI, B. A., GARBUZ, D. S., WILSON, S. D., MCALINDEN, M. G., XU, M., DUNCAN, C. P.: Use of erythrocyte sedimentation rate and C-reactive protein level to diagnose infection before revision total knee arthroplasty. A prospective evaluation. *J. Bone Jt Surg.*, 89-A: 1409–1416, 2007.

13. HUGHES, H. C., NEWNHAM, R., ATHANASOU, N., ATKINS, B. L., BEJON, P., BOWLER, I. C.: Microbiological diagnosis of prosthetic joint infections: a prospective evaluation of four bacterial culture media in the routine laboratory. *Clin. Microbiol. Infect.*, 17: 1528–1530, 2011.
14. KERSEY, R., BENJAMIN, J., MARSON, B.: White blood cell counts and differential in synovial fluid of aseptically failed total knee arthroplasty. *J. Arthroplasty*, 15: 301–304, 2000.
15. KLETT, R., STEINER, D., LAURICH, S., BAUER, R., KORDELLE, J.: Evaluation of aseptic loosening of knee prostheses by quantitative bone scintigraphy. *Nuklearmedizin*, 47: 163–166, 2008.
16. KOCHER, M. S., ZURAKOWSKI, D.: Clinical epidemiology and biostatistics: a primer for orthopaedic surgeons. *J. Bone Jt Surg.*, 86-A: 607–620, 2004.
17. KORDELLE, J., HOSSAIN, H., STAHL, U., SCHLEICHER, I., HAAS, H.: Usefulness of 16S rDNA polymerase-chain-reaction (PCR) in the intraoperative detection of infection in revision of failed arthroplasties. *Z. Orthop. Ihre Grenzgeb.*, 142: 571–576, 2004.
18. LARIKKA, M. J., AHONEN, A. K., JUNILA, J. A., NIEMELA, O., HAMALAINEN, M. M., SYRJALA, H. P.: Extended combined ^{99m}Tc-white blood cell and bone imaging improves the diagnostic accuracy in the detection of hip replacement infections. *Eur. J. Nucl. Med.*, 28: 288–293, 2001.
19. LOVE, C., MARWIN, S. E., PALESTRO, C. J.: Nuclear medicine and the infected joint replacement. *Semin. Nucl. Med.*, 39: 66–78, 2009.
20. MARIANI, B. D., MARTIN, D. S., LEVINE, M. J., BOOTH, R. E., JR., TUAN, R. S.: The Coventry Award. Polymerase chain reaction detection of bacterial infection in total knee arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 331: 11–22, 1996.
21. MULLER, M., MORAWIETZ, L., HASART, O., STRUBE, P., PERKA, C., TOHTZ, S.: Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty – evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J. Orthop. Surg. Res.*, 3: 31, 2008.
22. PANOUSIS, K., GRIGORIS, P., BUTCHER, I., RANA, B., REILLY, J. H., HAMBLIN, D. L.: Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases. *Acta Orthop.*, 76: 341–346, 2005.
23. PARVIZI, J., GHANEM, E., SHARKEY, P., AGGARWAL, A., BURNETT, R. S., BARRACK, R. L.: Diagnosis of infected total knee: findings of a multicenter database. *Clin. Orthop. Relat. Res.*, 466: 2628–33, 2008.
24. RAFIQ, M., WORTHINGTON, T., TEBBS, S. E., TREACY, R. B., DIAS, R., LAMBERT, P. A., ELLIOTT, T. S.: Serological detection of Gram-positive bacterial infection around prostheses. *J. Bone Jt Surg.*, 82-B: 1156–1161, 2000.
25. ROMANO, C. L., ROMANO, D., BONORA, C., DEGRATE, A., MINEO, G.: Combined Diagnostic Tool for joint prosthesis infections. *Infez. Med.*, 17: 141–150, 2009.
26. ROZKYDAL, Z., BENEDÍK, J., TOMÁŠ, T., DENDIS, M., HORVÁTH, R.: Polymerázová řetězová reakce v diagnostice infekcí totální náhrady kolena. *Acta Chir. orthop.Traum. čech.*, 66: 272–276, 1999.
27. SCHINSKY, M. F., DELLA VALLE, C. J., SPORER, S. M., PAPROSKY, W. G.: Perioperative testing for joint infection in patients undergoing revision total hip arthroplasty. *J. Bone Jt Surg.*, 90-A: 1869–1875, 2008.
28. SPANGEHL, M. J., MASRI, B. A., O'CONNELL, J. X., DUNCAN, C. P.: Prospective analysis of preoperative and intraoperative investigations for the diagnosis of infection at the sites of two hundred and two revision total hip arthroplasties. *J. Bone Jt Surg.*, 81-A: 672–683, 1999.
29. STECKELBERG, J. M., OSMON, D. R.: Prosthetic joint infections. In: *Infections associated with indwelling medical devices*. Edited by Waldvogel, F. A., Bisno, A.L. Pp. 173–209, Washington, ASM Press, 2000.
30. TRAMPUZ, A., HANSSEN, A. D., OSMON, D. R., MANDREKAR, J., STECKELBERG, J. M., PATEL, R.: Synovial fluid leukocyte count and differential for the diagnosis of prosthetic knee infection. *Am. J. Med.*, 117: 556–562, 2004.
31. VAN ACKER, F., NUYTS, J., MAES, A., VANQUICKENBORNE, B., STUYCK, J., BELLEMANS, J., VLEUGELS, S., BORMANS, G., MORTELMANS, L.: FDG-PET, ^{99m}Tc-HMPAO white blood cell SPET and bone scintigraphy in the evaluation of painful total knee arthroplasties. *Eur. J. Nucl. Med.*, 28: 1496–1504, 2001.
32. ZIMMERLI, W., OCHSNER, P. E.: Management of infection associated with prosthetic joints. *Infection*, 31: 99–108, 2003.

Poděkování:

Autoři děkují prof. MUDr. M. Kolářovi, Ph.D. z Mikrobiologického ústavu LF UP v Olomouci a prof. MUDr. V. Janoutovi, CSc. z Ústavu epidemiologie a ochrany veřejného zdraví FZS OU v Ostravě za kritické pročtení rukopisu.

Přehledový článek má podle pokynů autorům obsahovat maximálně 30 citací. Autorům, které jsme museli ze seznamu citací vyřadit, se omlouváme. Plný seznam citací zašleme na požádání.

Korespondující autor:

Doc. MUDr. Jiří Gallo, Ph.D.
Ortopedická klinika LF UP a FN Olomouc
I. P. Pavlova 6, 775 20 Olomouc
E-mail: jiri.gallo@fnol.cz