

Aus dem Institut für Pathologie der Medizinischen Fakultät Charité –
Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Histopathologie von ARMD-Reaktionsmustern bei
Kniegelenk-Endoprothesen, ein neuer hypothetischer
Mechanismus: Hingiose**

**Histopathology of ARMD-patterns in knee joint
endoprotheses, a new hypothetical mechanism:
Hingiosis**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Niklas Kirchen
aus Trier

Datum der Promotion: 06.09.2019

Abstrakt

Einleitung

In der Literatur liegen Fallbeschreibungen mit einer ausgeprägten periimplantären entzündlichen Reaktion und Nekrosenbildungen bei nicht infektiösem Kniegelenk-Endoprothesenversagen vor, bei denen eine Metall-Polyethylen Gleitpaarung verwendet wurde. Aufgrund der histopathologischen Ähnlichkeiten zu den dysfunktionellen MoM-Hüftgelenk-Endoprothesen wird der Typus einer MoM-ähnlichen-Reaktion bei Kniegelenk-Endoprothesen („ARMD-KEP“) vorgeschlagen und ein histopathologischer Vergleich durchgeführt.

Methoden

Die vorliegende Analyse bewertet 5 ARMD-KEP-Fälle mittels 1) der SLIM-Konsensusklassifikation, 2) des Partikelalgorithmus, 3) des CD3 Focus Scores, 4) des AVAL-Scores sowie 5) einer Quantifizierungs-Software, dem CD3-Quantifier (VMscope GmbH, Berlin). Als Vergleichsgruppen dienen 11 Hüft-MoM-Fälle mit SLIM-Typ VI („MoM-Hüft-TEP“) und 20 Kniegelenk-Endoprothesenfälle mit SLIM-Typ I („MoP-KEP“). Einbezogen werden die klinischen Basisdaten bezüglich des Gelenk-Prothesen-Typus, um eine histopathologische Interpretation in einem vollständigen pathogenetischen Kontext zu ermöglichen. Zusätzlich wird der CD3-Quantifier mit Hilfe der manuell durchgeführten CD3-Quantifizierung validiert.

Ergebnisse

Die mittlere Standzeit für die ARMD-KEP betrug 5 Jahre, für die MoM-Hüft-TEP Fälle 8,5 Jahre und für die MoP-Fälle 9,6 Jahre. Partikelkorrosionen konnten bei 2 von 5 Fällen der ARMD-KEP Gruppe gefunden werden. Bei den ARMD-KEP-Fällen lag durchweg ein SLIM Typ VI vor, bei den MoM-Hüft-TEP-Fällen SLIM Typ I/VI oder VI und bei den MoP-KEP-Fällen SLIM Typ I. Der ALVAL-Score der ARMD-KEP-Fälle betrug im Median 10, bei den MoM-Hüft-TEP-Fällen 8, bei den MoP-KEP-Fällen 5. Mittels des CD3 Focus Scores konnten sogar alle 3 Gruppen signifikant ($p < 0,05$) voneinander unterschieden (Mittelwert ARMD-KEP: 1618 Zellen/FoV; MoM-Hüft-TEP: 534 Zellen/FoV; MoP-KEP: 178 Zellen/FoV) und eine adverse Reaktion bei den ARMD-KEP und MoM-Hüft-TEP Fällen bestätigt werden. Die Zählmethoden lieferten in allen Gruppen nicht-signifikant unterschiedliche Werte, der CD3-Quantifier erzielte jedoch kürzere Quantifizierungs-Zeiten. Unter 631 MoP-Kniegelenk-Endoprothese-Fällen mit SLIM Typ I ergab sich eine Prävalenz der ARMD-KEP-Fälle von 0,79%.

Zusammenfassung

In seltenen Fällen kann bei Kniegelenk-Endoprothesen eine MoM-ähnliche adverse Reaktion vorliegen. Die pathogenetischen Mechanismen können wie folgt diskutiert werden: 1) sekundärer Metall/Metall-Kontakt nach PE-Aufbrauch, 2) dysfunktionelle Belastung des Kopplungsmechanismus und 3) Korrosion der Metallkomponenten der Koppelung. Analog zu der Trunniose bei dysfunktionellen Hüftendoprothesen wird der Begriff „Hingiose“ für Korrosionserscheinungen bei gekoppelten Kniegelenk-Endoprothesensystemen vorgeschlagen. Es wird eine multifaktorielle Genese angenommen, bei der Prothesenmodell, Standzeit, möglicherweise Dislokation von Prothesenbestandteilen und die Anzahl der vorausgegangenen Wechseloperationen eine Rolle spielen.

Abstract

Introduction

There are case studies in the scientific literature with a pronounced periimplant inflammatory response and necrosis in non-infectious knee joint endoprosthesis failure, in which a metal-polyethylene material combination was used. Due to the histopathological similarities to the dysfunctional MoM hip joint endoprostheses, MoM-like reactions in knee joint endoprostheses ("ARMD-KEP") are proposed and a histopathological comparison is performed.

Methods

The present analysis assesses 5 ARMD-KEP cases by means of 1) the SLIM Consensus Classification, 2) the Particle Algorithm 3) the CD3 Focus Score, 4) the ALVAL-Score, and 5) a quantification software, the CD3-Quantifier (VMscope GmbH, Berlin). The comparison groups consist of 11 failed MoM-hip cases with SLIM type VI ("MoM-Hüft-TEP") and 20 failed knee joint endoprosthesis cases with SLIM type I ("MoP-KEP"). The clinical data concerning the joint prosthesis type is considered in order to enable a histopathological interpretation in a complete pathogenetic context. In addition, the CD3 quantifier is validated with the manually performed CD3 quantification.

Results

The mean joint endoprosthesis durability was 5 years for the ARMD-KEP, 8,5 years for the MoM-Hüft-TEP cases and 9,6 years for the MoP-KEP cases. Particle corrosion could be found in 2 out of 5 cases of the ARMD-KEP group. The ARMD-KEP were classified as SLIM type VI, the MoM-Hüft-TEP cases SLIM type I/VI or VI and the MoP-KEP cases as SLIM type I. The median ALVAL-Score for the ARMD-KEP cases was 10, in the MoM-Hüft-TEP cases 8 and in the MoP-KEP cases 5. Using the CD3 Focus Score all 3 groups could be differentiated significantly ($p < 0.05$) (mean ARMD-KEP: 1618 cells/FOV; mean MoM-Hüft-TEP: 534 cells/FOV; mean MoP-KEP: 178 cells/FOV) and an adverse reaction could be identified in the ARMD-KEP and MoM-Hüft-TEP groups. The counting methods provided non-significantly different numbers in all groups, but the CD3-Quantifier achieved shorter quantification times (mean 60 s). Among 631 MoP knee joint endoprosthetic cases with SLIM type I, the prevalence of ARMD-KEP cases was 0.79%.

Conclusion

In rare cases, a MoM-like adverse reaction may be present in knee joint endoprostheses. The pathomechanisms can be discussed as follows: 1) secondary metal/metal contact

2) dysfunctional loading of the coupling mechanism and 3) corrosion of the metal components. Analogous to Trunniosis in the hip, the term "Hingiosis" is proposed for corrosion phenomena in dysfunctional conditions of coupled knee endoprosthesis systems. Thus, a multifactorial genesis can be assumed for hingiosis in which the prosthesis model, durability, possible dislocation of prosthesis components and the number of previous replacement operations seem to play a role.

Inhaltsverzeichnis

Abstrakt	ii
Abstract	iv
Inhaltsverzeichnis	vi
Abbildungsverzeichnis	viii
Tabellenverzeichnis	x
Abkürzungsverzeichnis	xi
1 Einleitung	1
1.1 Gelenkendoprothetik in Deutschland	1
1.2 Verwendete Prothesentypen	3
1.3 Problematik der MoM-Hüftendoprothesen	4
1.4 Pathophysiologische Grundlagen der aseptischen Implantatlockerung und periprotetischen Membran	6
1.4.1 Adverse Reaktionsmuster	7
1.4.2 Bedeutung der CD3+ Lymphozyten für adverse Reaktionsmuster.....	7
1.4.3 Abriebpartikeleigenschaften	8
2 Fragestellung der Arbeit	9
3 Material und Methoden	10
3.1 Gewebeprobenaufarbeitung und Färbung	10
3.1.1 Fixierung der Gewebeproben	10
3.1.2 Hämatoxylin & Eosin Färbung	10
3.1.3 PAS-Färbung und Berliner-Blau-Reaktion	11
3.1.4 Öl-Rot Färbung	11
3.1.5 Immunhistochemie	11
3.2 Histopathologische Methoden	12
3.2.1 Erweiterte SLIM-Konsensusklassifikation gemäß Krenn et al.	12
3.2.2 Partikelalgorithmus gemäß Krenn et al.....	16
3.2.3 ALVAL-Score gemäß Campbell et al.	16
3.2.4 CD3 Focus Score	18
3.3 Verwendete Datenbank.....	21
3.4 Ethikvotum	21
3.5 Statistik	22
4 Ergebnisse	23
4.1 Vergleichsgruppen-Beschreibung.....	23

4.1.1	ARMD-KEP	23
4.1.2	MoM-Hüft-TEP	28
4.1.3	MoP-KEP Vergleichsgruppe	30
4.2	Vergleich der Gruppen	32
4.2.1	Alter bei Gewebeentnahme	32
4.2.2	Standzeiten bis zur Revision	32
4.2.3	Klassifikation gemäß der erweiterten SLIM-Konsensusklassifikation	33
4.2.4	Klassifikation gemäß des ALVAL-Scores	34
4.2.5	Klassifikation gemäß des CD3 Focus Scores	35
4.3	Vergleich der Quantifizierungsmethoden	40
4.3.1	Vergleich anhand der ermittelten Zellzahl innerhalb der Gruppen	40
4.3.2	Vergleich anhand der Auswertzeit	42
4.4	Prävalenz der ARMD-KEP-Fälle	44
5	Diskussion	45
5.1	Zusammenfassung	45
5.2	Diagnostisches Vorgehen bei problematischer MoM-Hüfte	46
5.3	Pathomechanismen bei MoM-Hüftgelenk-Endoprothesenversagen	47
5.4	Einordnung der ARMD-KEP	48
5.5	Hypersensitivität oder direkte Toxizität der Metallpartikel?	49
5.6	Mögliche Pathomechanismen bei Kniegelenk-Endoprothesenversagen	50
5.6.1	Möglicherweise sekundärer Metall/Metall-Kontakt?	50
5.6.2	Fehlbelastung der Kopplungsstelle bei gekoppelten Prothesen	50
5.6.3	Nomenklaturvorschlag: „Hingiose“	51
5.6.4	Weitere potentielle Ursachen	52
5.7	ALVAL-Score zur Bewertung geeignet?	52
5.8	Beurteilung SLIM-Konsensusklassifikation	53
5.9	Unterschiede in der CD3-Quantifizierung	54
5.10	Beurteilung des CD3-Quantifiers	55
5.11	Klinische Implikationen	57
6	Literaturverzeichnis	58
7	Anhang	65
7.1	Eidesstattliche Versicherung	65
7.2	Lebenslauf	66
7.3	Publikationen	68
7.4	Danksagung	70

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Überblick Erstimplantationen und Folgeoperationen am Hüftgelenk (Statistisches Bundesamt, 2019).....	2
Abbildung 2: Überblick Erstimplantationen und Folgeoperationen am Kniegelenk (Statistisches Bundesamt, 2019).....	2
Abbildung 3: die häufigsten Kopplungssysteme bei Kniegelenksendoprothesen: cruciate retaining (links); posterior stabilized; (rechts), Quelle: Conrad und Dennis, 2014, Copyright © 2014 by The Korean Orthopaedic Association.....	4
Abbildung 4: Erweiterte SLIM-Konsensusklassifikation (Krenn et al., 2014a).	14
Abbildung 5: Charakteristische Histomorphologie und Immunhistochemie der sechs SLIM Typen: SLIM Typ I: intensive polarisationsoptisch-doppeltbrechende-Eigenschaften der überwiegend supra-makropartikulären PE Partikel, (HE x100); SLIM Typ II: immunhistochemischer Nachweis von CD15+ neutrophilen Granulozyten in zum Teil Mikroabszess-Anordnung, der CD15 Focus Score beträgt etwa 130, somit high-grade Infektion, (IHC x200); SLIM Typ III: Nachweis von makro- bzw. supra-makropartikulärem PE mit angrenzender Fremdkörper-Riesenzell-Reaktion, sowie perifokal Granulozyten-Akkumulate in konfluenter Anordnung, (IHC x200); SLIM Typ IV: leichtgradig verbreitete Deckzellschicht, geringgradiges subsynoviales Ödem, keine histopathologischen Kennzeichen einer bakteriellen Infektion oder Abriebpartikel-Reaktion, (HE x100); SLIM Typ V: Gelenk-Endoprothesen assoziierte Arthrofibrose, immunhistochemische Darstellung von Beta-Catenin positiven Fibroblasten in dichter Lagerung (pro FoV etwa 60 Beta-Catenin+ Fibroblasten). Keine histologischen Kennzeichen einer bakteriellen Infektion oder Abriebpartikel-Reaktion, (IHC x200); SLIM Typ VI: CD3+ Lymphozyten mit konfluenter Anordnung als Äquivalent einer sogenannten adversen Reaktion, (IHC x200).....	15
Abbildung 6: Partikelalgorithmus (Krenn et al., 2014b; Perino et al., 2018)	16
Abbildung 7: Schwierigkeitsstufen 1-3 zur Bewertung von CD3-Immunhistochemie-Präparaten; 1: Zellen können eindeutig voneinander abgrenzt werden; 2: Zellcluster und Makrophagen erschweren die Abgrenzung; 3: Zellteppich, der das ganze Blickfeld ausfüllt und bei dem einzelne Zellen schwer abzugrenzen sind.	19
Abbildung 8: mäandrierender Vorgang der manuellen Markierung von CD3+ Lymphozyten am PC Bildschirm, bei dem jede Zelle einzeln markiert wird; Schwierigkeitsstufe 3.	20
Abbildung 9: Beispiel einer CD3-Zellzahlbestimmung mittels CD3-Quantifier: Als CD3+ Lymphozyten erkannte Zellen werden von der Software blau umrahmt; Schwierigkeitsstufe 1.	21
Abbildung 10: Mikrometallpartikel bei Patient 2, Klassifikation nach dem Partikelalgorithmus: intrazytoplasmatisches Kobalt-Molybdän-Chrom (links); extrazytoplasmatisches, traubenförmiges Zirkondioxid (rechts) (HE x400)	24
Abbildung 11: Korrosion bei Patient 5: Mikro- und makropartikuläre, schollige teils grau-, teils grün färbende Depositionen (Chrom-Orthophosphat) ohne angrenzende Fremdkörperreaktion mit minimalem Fibrosenachweis (HE x400).....	25

Abbildung 12: HE-Färbung eines ARMD-KEP Präparates: SLIM Typ VI; ALVAL-Score 10; charakteristische Morphologie mit bandförmigen Nekrosen, bandförmigen Lymphozyten-Akkumulaten, fokalen Fibrin-Insulationen, sowie minimalem Nachweis von frakturiertem Lamellenknochen-Gewebe, (HE x50).	27
Abbildung 13: CD3-Immunhistochemie eines ARMD-KEP Präparates: SLIM Typ VI; ALVAL-Score 10; konfluente CD3+ Lymphozytose, nur residueller Erhalt des ortständigen Bindegewebes als Ausdruck einer dichten lymphozytären Infiltration, (IHC x200).	27
Abbildung 14: HE-Färbung eines typischen MoM-Hüft-TEP Präparates: SLIM Typ VI, ALVAL-Score 10; ausgedehnte flächenhafte Nekrosen mit nur residuell erhaltenen Makrophagenakkumulaten (rechte Bildhälfte), bzw. residuell erhaltenem, kollagenem, straff geordnetem Bindegewebe mit Lymphozyten-Ansammlungen, (HE x50).	29
Abbildung 15: CD3-Immunhistochemie eines typischen MoM-Hüft-TEP Präparates: SLIM Typ VI, ALVAL-Score 10; CD3+ Zellen als Ausdruck einer hohen immunologischen Aktivität, zwischen den Lymphozytenakkumulaten residuell nachweisbares Stroma, (IHC x200).	29
Abbildung 16: HE-Färbung eines typischen MoP-KEP Präparates: SLIM Typ I; ALVAL-Score 6; charakteristische Morphologie bestehend aus konfluenten Makrophagenakkumulaten mit grau/blauen Zytoplasmen (mikropartikuläres PE), mehrkernige Riesenzellen mit Makropagen, sowie grenzwertige supramakropartikuläre PE- Partikel, minimale Lymphozytenansammlungen, keine Nekrosen, (HE x50).	31
Abbildung 17: CD3-Immunohistochemie eines typischen MoP-KEP Präparates: SLIM Typ I; ALVAL-Score 6; umschriebene fokale Lymphozytenakkumulate in den peripheren Abschnitten, mikro-/makro- sowie grenzwertig supramakropartikuläres PE als Ausdruck einer PE induzierten Abriebpartikelreaktion, (IHC x200).	31
Abbildung 18: Vergleich der Gruppen anhand des Patientenalters bei Gewebeentnahme	32
Abbildung 19: Vergleich der Gruppen anhand der Standzeiten der aktuellen Prothese	33
Abbildung 20: Vergleich der Gruppen anhand des ALVAL-Scores	34
Abbildung 21: ALVAL-Score mit prozentualem Anteil an den Gruppen.....	34
Abbildung 22: Vergleich der Gruppen anhand der manuellen Quantifizierung am Mikroskop	35
Abbildung 23: Vergleich der Gruppen anhand der manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm	36
Abbildung 24: Vergleich der Gruppen anhand des CD3-Quantifiers	38
Abbildung 25: Absolute Abweichung des CD3-Quantifiers und der manuellen Quantifizierung am Mikroskop von der als Goldstandard definierten manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm	40
Abbildung 26: Prozentuale Abweichung des CD3-Quantifiers und der manuellen Quantifizierung am Mikroskop von der als Goldstandard definierten manuellen Zählung am PC Bildschirm	41
Abbildung 27: lineare Regression des absoluten Zählfehlers des CD3-Quantifiers im Verhältnis zur manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm	41

Abbildung 28: Auswertzeit für die manuelle Quantifizierung am Mikroskop	42
Abbildung 29: Auswertzeit für die manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm	43
Abbildung 30: Auswertzeit für den CD3-Quantifier.....	43
Abbildung 31: schwieriges Präparat mit mitgezählten Makrophagen und Zellclustern, bei dem die vom CD3-Quantifier ermittelte Zellzahl (373) die der direkten Quantifizierung (218) übertrifft.	56
Abbildung 32: In einem Zellcluster wird die Segmentierung der einzelnen CD3+ Zellen vom CD3-Quantifier nicht richtig vorgenommen, wodurch die Software weniger Zellen ermittelt (149) als durch die die manuelle Quantifizierung am PC Bildschirm (200).	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: ALVAL-Score Kriterien nach Campbell et. al. 2010.....	17
Tabelle 2: Zusammenfassung ARMD-KEP Fälle; ¹ : Oberflächenersatz; ² : Revisionsendoprothese; ³ : bezieht sich auf FoV mit 1,08 mm ²	26
Tabelle 3: Zusammenfassung der manuellen Quantifizierung am Mikroskop normiert	35
Tabelle 4: Zusammenfassung des TukeyHSD-Test für die manuelle Quantifizierung am Mikroskop normiert	36
Tabelle 5: Zusammenfassung der manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm	37
Tabelle 6: Zusammenfassung des TukeyHSD-Test für manuelle die Quantifizierung am PC Bildschirm	37
Tabelle 7: Zusammenfassung des CD3-Quantifiers	38
Tabelle 8: Zusammenfassung des TukeyHSD-Test für den CD3-Quantifier	39

Abkürzungsverzeichnis

ALTR	Adverse local tissue reaction
ALVAL	Aseptic lymphocyte dominated vasculitis-associated lesion
ANOVA	Analysis of variance
ARMD	Adverse reaction to metal debris
CD	Cluster of differentiation
DAB	3,3'-Diaminobenzidin
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
FoV	Field of View
HE	Hämatoxylin-Eosin
HPF	High-Power-Field
HRA	Hip resurfacing arthroplasty
ICC	Intraklassen-Korrelation
IHC	Immunohistochemistry
KEP	Knieendoprothese
CoP	Ceramic-on-Polyethylene
MoM	Metal-on-Metal
MoP	Metal-on-Polyethylene
PE	Polyethylene
SLIM	Synovial-like interface membrane
TEP	Totalendoprothese
THA	Total hip arthroplasty
TKA	Total knee arthroplasty

1 Einleitung

1.1 Gelenkendoprothetik in Deutschland

Hüft- und Kniegelenkendoprothesen sind heutzutage effektive und sichere Methoden, um die Lebensqualität vieler Patienten mit starken Gelenkbeschwerden zu verbessern (Ethgen et al., 2004). Indiziert ist der Gelenkersatz bei Patienten mit Bewegungseinschränkungen, die mindestens 3-6 Monate betragen sollten, und Schmerzen mit hohem subjektivem Leidensdruck, trotz konservativer Behandlungsmaßnahmen (AWMF, 2018). Die häufigste Ursache für die Beschwerden sowohl in der Hüfte als auch im Knie ist Osteoarthritis, die chronisch progredient verläuft und häufig erst im Endstadium Symptome verursacht. Die stetige Aktivitätsminderung während dieser Zeit kann auch Risikofaktoren wie Diabetes, Bluthochdruck und Übergewicht aggravieren, was die schmerzfreie Mobilisierung der Patienten im Alltag umso relevanter macht.

Das Alter der Patienten bei Erstimplantation einer Hüft- oder Knieendoprothese liegt in Deutschland zwischen 60-70 Jahren (EPRD, 2017). Die endoprothetische Versorgung von Schenkelhalsfrakturen spielt insbesondere bei Patienten, die älter als 85 Jahre sind, eine Rolle. Auch jüngere und sportlich aktivere Patienten erhalten immer häufiger Prothesen und verbunden mit der insgesamt längeren Lebenserwartung werden immer größere Anforderungen an die Prothesen gestellt (Pabinger und Geissler, 2014). Wünschenswert ist dabei eine möglichst lange Standzeit (oder Haltbarkeit), welche die Zeit zwischen Erstimplantation und Wechseloperation angibt. In der Regel sind bei Hüft- und Knieendoprothesen mit Revisionsraten von bis zu 10% nach 10 Jahren zu rechnen (Lalbek et al., 2011). Da sich das Endoprothesenregister Deutschland (EPRD) noch im Aufbau befindet, können daraus noch keine genaueren Langzeitstatistiken für Deutschland angegeben werden.

Folgeeingriffe nach Erstimplantation werden am häufigsten wegen Lockerung der Prothese oder Infektionen nötig (EPRD, 2017). Eine Wechseloperation wird vorgenommen, wenn die erstimplantierte Prothese ausgetauscht werden muss. Sie stellt für den Patienten meistens einen invasiveren Eingriff als die Primärimplantation dar, weil ein höherer Kopplungsgrad bei der Prothese verwendet wird, weniger Knochensubstanz zur Verfügung steht und die Prothese tiefer im Knochen verankert werden muss.

In Deutschland wurde im Jahr 2017 238.072 Hüftendoprothesen und 191.272 Knieendoprothesen eingesetzt (Statistisches Bundesamt, 2019). Die Anzahl der durchgeführten Operationen hat in den letzten 5 Jahren zugenommen (+13% bei Hüftendoprothesen; +

33% bei Knieendoprothesen). Durchgeführte Wechseloperationen im selben Jahr wie eine Erstimplantation geben keinen direkten Aufschluss über die Erfolgsrate bzw. Versagensrate. Sie spiegeln vielmehr eine zeitlich versetzte Entwicklung von vor Jahren bis Jahrzehnten durchgeführten Operationen. Das Geschlechterverhältnis ist bei beiden Eingriffen ca. 2:3 (m:w) und über die letzten Jahre konstant geblieben (EPRD, 2017).

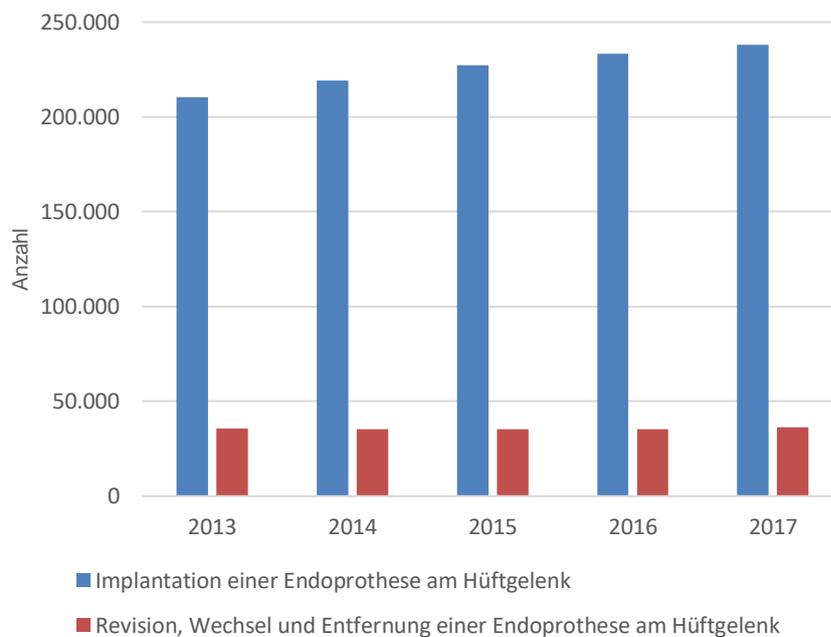


Abbildung 1: Überblick Erstimplantationen und Folgeoperationen am Hüftgelenk (Statistisches Bundesamt, 2019)

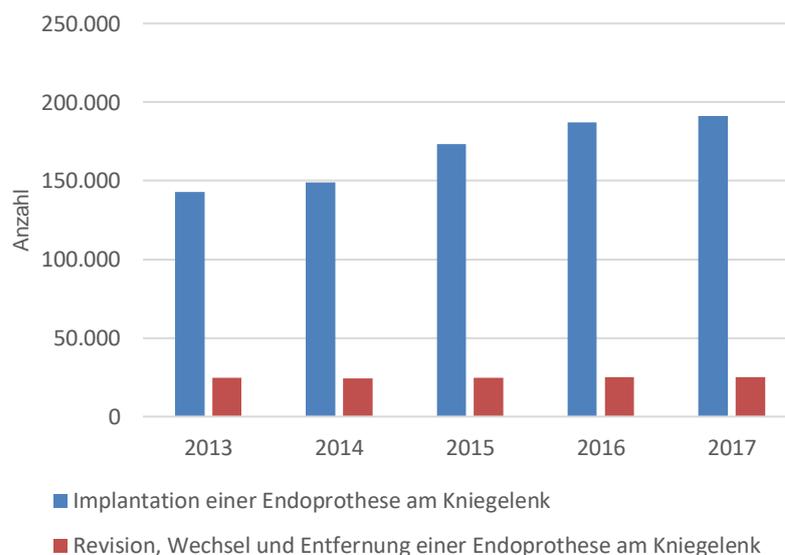


Abbildung 2: Überblick Erstimplantationen und Folgeoperationen am Kniegelenk (Statistisches Bundesamt, 2019)

1.2 Verwendete Prothesentypen

Unterschieden wird zwischen Totalersatz, bei dem das ganze Gelenk ausgetauscht und am häufigsten angewandt wird (ca. 90% bei Hüfte und Knie), und Teilersatz, bei dem nur eine oder mehrere Gelenkflächen ersetzt werden, z.B. Schlittenprothese im Kniegelenk (EPRD, 2017). Die Komponenten können zementiert oder zementfrei eingesetzt werden, wobei in der Hüfte fast nur noch zementfrei gearbeitet wird (77,2% zementfrei) und am Knie fast immer zementiert wird (92,2% zementiert) (EPRD, 2017). Bei den verwendeten Materialien besteht ein allgemeiner Trend hin zur Verwendung von modernen Kunststoffen wie hochvernetztem Polyethylen (EPRD, 2017).

In der Kniegelenk-Endoprothetik kommen heutzutage fast nur noch MoP (metall-on-polyethylene) Gleitpaarungen zum Einsatz. Eine Prothese wird nach dem individuellen Funktionsverlust und allgemeinen Zustand des Patienten ausgewählt. Wichtige Faktoren bei der Indikationsstellung sind: Alter, Geschlecht, Gewicht, Aktivitätslevel, Knochendichte, Voroperationen, Allergien und Lebensgewohnheiten des Patienten (AWMF, 2018). Zur Auswahl stehen uni- und bikondyläre Primärprothesen und Revisionsendoprothesen-Systeme mit unterschiedlichen Kopplungs- und Freiheitsgraden, sowie mit oder ohne Patellaersatz. Dabei besteht die femorale Komponente ausschließlich aus einer Metalllegierung (meistens Cobalt-Chrom-Molybdän), während die tibiale Komponente aus reinem Polyethylen (all-poly) oder einer Metallbasis mit aufgesetzter Polyethylenkomponente besteht. Dieses Inlay kann fest mit der Basis verbunden werden oder sich frei beweglich im Gelenkspalt befinden (fixed vs. mobile bearing). Eine Fixierung des Inlays an der Tibiakomponente sorgt für mehr Stabilität, vermindert allerdings die Außen- und Innenrotation, die im Kniegelenk möglich ist.

Eine Kopplung der Prothesenkomponenten mittels Scharnieren oder Zapfen kann eine unzureichende oder fehlende Bandführung ausgleichen und damit für mehr Stabilität sorgen. Nachteile einer Kopplung sind, dass dabei die Prothese tiefer im Knochen verankert werden muss und eine zusätzliche Belastung der knöchernen Strukturen auftritt. Eine Kopplung führt außerdem zu einem verminderten Bewegungsausmaß. Bei ungekoppelten Systemen besteht keine direkte Verbindung zwischen Femur und Tibia. Der natürliche Bandapparat, insbesondere die Kreuzbänder, werden belassen und bleiben für die Gelenkführung verantwortlich.

Für diese Arbeit stellt sich insbesondere die Frage, ob bestimmte Formen der Kopplung zu einer erhöhten Materialabnutzung führen können.

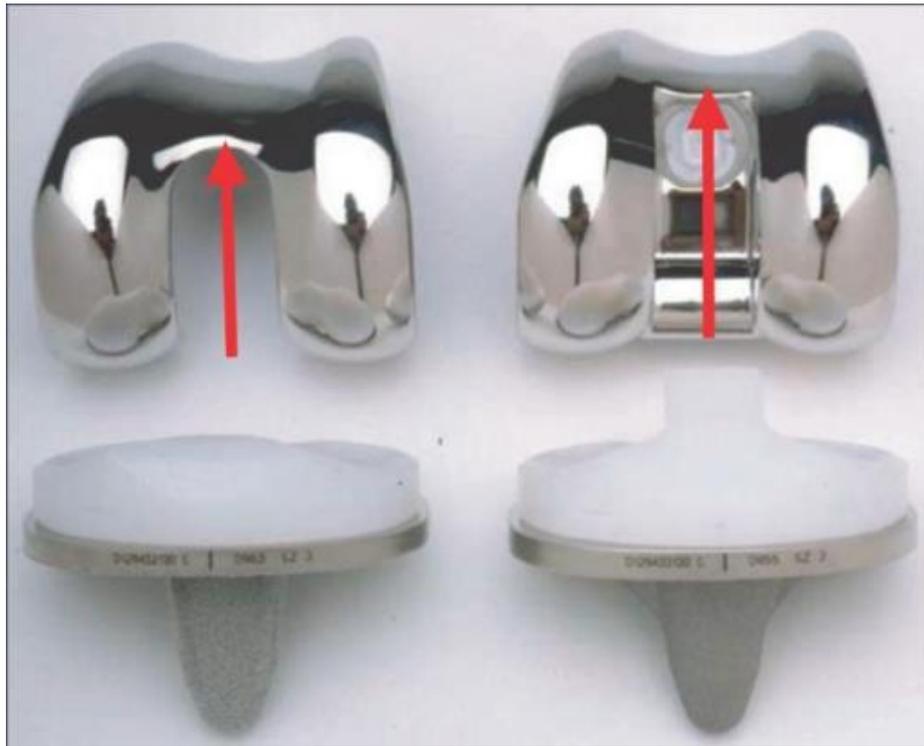


Abbildung 3: die häufigsten Kopplungssysteme bei Kniegelenksendoprothesen:
 cruciate retaining (links); posterior stabilized; (rechts),
 Quelle: Conrad und Dennis, 2014, Copyright © 2014 by The Korean Orthopaedic
 Association

In der Hüftgelenk-Endoprothetik werden verschiedene Prothesensysteme, Gleitpaarungen und Operationstechniken verwendet. Bei der typischen „total hip arthroplasty“ (THA) in Deutschland wird eine XLPE(cross-linked-polyethylene)-Keramik Materialkombination, ein Femurschaft mit Modularkopf und eine modulare Pfanne verwendet (EPRD, 2017). Eine weitere Operationstechnik ist die „hip resurfacing arthroplasty“ (HRA) bzw. Oberflächenersatz. Hierbei kommt ausschließlich eine MoM (metal-on-metal) Materialkombinationen zum Einsatz. MoM-Kombinationen bei Hüftgelenk-Endoprothesen werden in Deutschland nur noch bei 0,1% der Prothesen verwendet (EPRD, 2017).

1.3 Problematik der MoM-Hüftendoprothesen

Endoprothesen sind Medizinprodukte und müssen internationalen Normen und gesetzlichen Produkthanforderungen entsprechen, die alle 5 Jahre überarbeitet werden (BVMed, 2014). Insbesondere die Sicherstellung der Biokompatibilität und die Infektionsrisikominimierung werden im Zulassungsprozess durchlaufen. Trotz umfangreicher Tests der Prothesen und verwendeten Materialien bleibt aber immer ein Restrisiko vorhanden, da gerade bei Prothesen Langzeitstudien oftmals noch nicht in ausreichendem Maße durchgeführt worden sind.

MoM-Gleitpaarungen bei Hüftgelenk-Endoprothesen wurden in der Vergangenheit häufig verwendet. Insbesondere lieferte die MoM-Gleitpaarung gute Ergebnisse bei jüngeren und aktiven Patienten (Murray et al., 2012; Woon et al., 2013). Die Vorteile von Totalendoprothesen und Oberflächenersatz-Prothesen mit MoM-Materialkombination liegen darin, dass eine besonders dünnwandige Pfanne und große Hüftköpfe (> 36mm) verwendet werden können, was die Luxationsgefahr verringert und näher an der ursprünglichen Form des natürlichen Hüftkopfes liegt. Heutzutage werden sie aber nur noch sehr selten in Deutschland verwendet, da festgestellt wurde, dass abgelöste Metallpartikel aus den Metallkompartimenten der Prothese eine Vielzahl von Komplikationen hervorrufen können, die eine Lockerung der Prothese begünstigen. Die mittel- bis langfristigen Revisionsraten der MoM-Hüftendoprothesen lagen deutlich höher als bei anderen verwendeten Materialien. 20% aller MoM-Hüften (THA wie auch HRA) benötigten eine Revision nach 10 Jahren, während es bei MoP Hüften nur 4% waren (Drummond et al., 2015; Matharu et al., 2016). Revidierte MoM-Hüften zeigten selbst im Anschluss an eine Wechseloperation noch immer ein stark vermindertes Outcome (Grammatopoulos et al., 2009). Weitere Faktoren, die gegen die Verwendung von MoM Gleitpaarungen sprechen, sind systemische Auswirkungen von aus der Prothese gelösten Metallionen. Erhöhte Kobalt- und Chrom-Ionen Konzentrationen im Blut konnten mit neuro- und kardiotoxischen Auswirkungen in Verbindung gebracht werden (Bradberry et al., 2014; Malviya et al., 2010; Smet et al., 2008; Tower, 2012).

Pathophysiologisch werden verschiedene Prozesse für die Prothesenlockerung und Gewebeschädigung bei MoM-Gleitpaarungen in der Hüfte verantwortlich gemacht. Durch mechanisch-korrosiven Abrieb gelangen Metallionen in das umliegende Gewebe und können eine metall-assoziierte adverse Gewebereaktion (ARMD) verursachen, die wiederum eine aseptische Lockerung der Prothese begünstigen kann (Langton et al., 2013; Pandit et al., 2008; Smith et al., 2012). Zum anderen erhöhen die Partikel das Infektionsrisiko und damit die Gefahr einer septischen Lockerung, da sie das Immunsystem unterdrücken und durch lokale Nekrose um das Gelenk optimale Bedingungen für Bakterienwachstum schaffen (Abdel Karim et al., 2018; V. T. Krenn et al., 2017). Auf die septische Implantatlockerung soll an dieser Stelle nicht weiter eingegangen werden, da bei allen in dieser Arbeit untersuchten Fällen ein Infektionsgeschehen ausgeschlossen werden konnte.

Die Problematik der MoM-Hüftendoprothesen wurde sogar in den allgemeinen Medien bekannt (Dahms et al., 2014) und sorgte im Jahr 2010 dafür, dass der Prothesenhersteller DePuy Orthopaedics (Warsaw, IN/USA) einen Rückruf für das Prothesensystem ASR XL Acetabular System und das DePuy ASR Hip Resurfacing System veranlasste (de Steiger et al., 2011).

Für die in dieser Arbeit angestellte Analyse stellt sich insbesondere die Frage, ob die histopathologischen Reaktionsmuster der Kniegelenk-Endoprothesen mit MoP-Gleitpaarung mit denen der MoM-Hüft-Präparaten vergleichbar sind bzw. ähnliche Prozesse an der Entstehung der ARMD-KEP-Fälle beteiligt sind.

1.4 Pathophysiologische Grundlagen der aseptischen Implantatlockerung und periprothetischen Membran

Eine Implantatlockerung hat meistens zur Folge, dass das Implantat revidiert werden muss. Für die Entscheidung zur Revisions-OP muss die Ursache der Implantatlockerung gründlich untersucht werden, um eine optimale Wechselprothese auswählen zu können und dem Patienten Folge-OPs zu ersparen.

Die aseptische Implantatlockerung ist die häufigste Indikation zur Re-Implantation einer Kniegelenk-Endoprothese (Carr et al., 2012). Hauptursache für die aseptische Lockerung sind Abriebprodukte aus den beteiligten Prothesenmaterialien und eine daraus resultierende Lymphozyten- und Makrophagenaktivierung, die periprothetische Osteolysen bewirken (Gehrke et al., 2003; Itonaga et al., 2000). Lockerungsprozesse durch diese Vorgänge nehmen eine gewisse Zeit in Anspruch und sind deshalb für ein spätes Implantatversagen typisch (> 5 Jahre). Die zweithäufigste Ursache für eine aseptische Lockerung ist eine initiale Instabilität, der meistens eine unzureichende Osseointegration der Endoprothese zu Grunde liegt, und schon früher zu Revisionen führen kann (< 5 Jahre) (Albrektsson und Albrektsson, 1987; Krismer et al., 1996; Ulrich et al., 2008).

Im Rahmen der Osseointegration und Einheilung der Prothese entsteht physiologischer Weise eine Membran zwischen Prothese und Knochen, die als „synovial-like interface membran“ (SLIM, synonym: Neosynovialgewebe, periimplantäres Gewebe, periprothetische Membran) bezeichnet wird (Seral et al., 2005). Bei einer festsitzenden Prothese ist diese Membran 0,1 – 0,3 mm schmal, kann aber durch verschiedene Prozesse bis zu 1 mm dick werden (Bos, 2001; Krenn et al., 2015; Morawietz et al., 2006; Pap et al., 2001). In der Membran bewirken zelluläre und enzymatische Prozesse im Falle einer Prothesenlockerung einen Substanzdefekt am Knochen (Goldring et al., 1983; Morawietz et al., 2006). Die zelluläre Zusammensetzung dieser Membran kann dabei Aufschluss über die Ursache der Lockerung geben. Da die Membran sehr heterogen aufgebaut ist, erfordert die Probeentnahme und der makroskopische Zuschnitt viel Erfahrung, um repräsentative Ausschnitte für die histologische Feinanalyse zu erhalten.

1.4.1 Adverse Reaktionsmuster

Adverse Reaktionsmuster bzw. „adverse local tissue reactions“ (ALTRs) sind unspezifische Immunreaktionen des Körpers im periimplantären Gewebe und führen zu schmerzhaften lokalen Gewebereaktionen mit Pseudotumoren (Gelenkkapselaussackungen und Schwellung) sowie Gewebenekrosen (Campbell et al., 2010). Eine „adverse reaction to metal debris“ (ARMD) kann als Spezialfall der adversen Reaktion angesehen werden. Metallbestandteile einer Prothese, metallische Abriebpartikel oder von außen eingebrachtes Metall sind definitionsgemäß für die Entstehung dieser Form der adversen Reaktion verantwortlich, wobei die direkte Metallionentoxizität im Vordergrund steht (Natu et al., 2012). Der Begriff ARMD ist nicht klar definiert und wird auch häufig synonym zu inflammatorischem Pseudotumor, „aseptische lymphozytäre vaskulitisassoziierte Läsion“ (ALVAL) und Metallose verwendet.

Eine frühzeitige Erkennung von ARMDs bei MoM-Hüftgelenken z.B. mittels MARS-MRT (metal artefact reduction sequences) oder Metallionenanalyse im Blut ist möglich (Connelly et al., 2018). Es besteht aber kein Konsens, welches diagnostische Vorgehen zur Abklärung von adversen Reaktionen angewandt werden sollte. Häufig werden adverse Reaktionen erst im Rahmen der histopathologischen Untersuchung der Neosynovialis eindeutig nachgewiesen (Connelly et al., 2018; Kwon et al., 2014). Für adverse Reaktionen bei Kniegelenk-Endoprothesenversagen bestehen zum aktuellen Zeitpunkt keine diagnostischen Richtlinien. Vereinzelt liegen Beschreibungen der adversen-MoM-ähnlichen Reaktion bei Kniegelenk-Endoprothesen vor, sie wurden aber noch nicht typisiert (Klontz et al., 2014; Laitinen et al., 2017; Thakur et al., 2013; Thomsen et al., 2016).

1.4.2 Bedeutung der CD3+ Lymphozyten für adverse Reaktionsmuster

CD3+ Lymphozyten sind Teil der spezifischen Immunabwehr und stellen den größten Teil der Lymphozyten dar. CD3 ist ein unspezifischer Pan-T-Lymphozytenmarker und kommt sowohl auf CD4+ als auch CD8+ T-Lymphozyten vor. Die immunhistochemische Färbung (IHC) von Zellen mit diesem Zellmarker spielt u.a. eine Rolle bei der Diagnostik von Sprue, mikroskopischer Colitis und wird auch für den Nachweis von sog. „tumor-infiltrating lymphocytes“ (TILs) in Tumorstroma verwendet (Fiehn et al., 2016; Rathore et al., 2013; Tosco et al., 2015).

Die Anzahl der CD3+ Lymphozyten im immunhistochemischen Präparat der Neosynovialis bei Endoprothesenversagen wird in dieser Arbeit als Indikator für eine aseptisch verursachte adverse Reaktion gewertet (Hopf et al., 2017). Sowohl CD4+ als auch CD8+ T-Lymphozyten wurden bei adversen Reaktionen in der Neosynovialis nachgewiesen und sind an der Immunreaktion beteiligt (Mahendra et al., 2009; Mittal et al., 2013; Natu et

al., 2012; Perino et al., 2014). Es wird davon ausgegangen, dass die Immuntoxizität bei ARMDs von Chrom- und Kobaltionen über T-Lymphozyten vermittelt wird, die wiederum eine inflammatorische Immunantwort provozieren (Counsell et al., 2008; Davies et al., 2005; Kwon et al., 2009; Willert et al., 2005). Ein ausgeprägtes Lymphozyteninfiltrat ist außerdem Kriterium für eine SLIM Typ VI (adverse Reaktion) in der erweiterten Konsensusklassifikation (Krenn et al., 2014a).

1.4.3 Abriebpartikeleigenschaften

Die Auswirkungen von Abriebpartikeln auf das umliegende Gewebe und die daraus resultierenden Immunreaktionen sind schon lange beschrieben worden (Willert und Semlitsch, 1977). Die Reaktionen werden durch verschiedene Faktoren, wie Partikelmaterial, Größe und Quantität beeinflusst. Partikel können anhand des Partikelalgorithmus beurteilt werden (Krenn et al., 2013; Perino et al., 2018).

Metallpartikel verursachen im Gewebe eher eine lymphozytendominierte Zellantwort mit bandförmigen Nekrosen und zeigen vor allem eine inflammatorische Gewebereaktion bis hin zu ARMDs. Sie führen zu weniger stark ausgeprägten Osteolysen als PE Partikel, können aber systemische Auswirkungen haben und allergische Reaktionen auslösen (Schmalzried, 2009). In der periprothetischen Membran kommen sie am häufigsten intrazytoplasmatisch als Mikrometallpartikel vor (Krenn et al., 2014b).

PE-Partikel führen eher zu einer Makrophagen/Fremdkörper-Riesenzell-Aktivierung, die wiederum verstärkt zu periimplantären Osteolysen führen und somit die aseptische Lockerung einer Prothese begünstigen (Ingham und Fisher, 2000). In der periprothetischen Membran sind PE-Mikropartikel zu meist intrazytoplasmatisch in Riesenzellen vom Fremdkörpertyp vorzufinden. Makro- und Supramakropartikel sind häufig umgeben von multinukleären Riesenzellen oder befinden sich frei im stromalen Gewebe (Krenn et al., 2013; Perino et al., 2018)

Korrosionspartikel wurden in der SLIM von vielen fehlgeschlagenen THAs und HRAs mit MoM-Gleitpaarung vorgefunden und mit ALTRs und Hypersensitivitätsreaktionen in Verbindung gebracht (Huber et al., 2009; Perino et al., 2018).

2 Fragestellung der Arbeit

Die adverse Gewebereaktion bei nicht infektiösem Kniegelenk-Endoprothesenversagen mit einer MoP-Gleitpaarung ist erst vereinzelt beschrieben worden (Laitinen et al., 2017; Thakur et al., 2013; Thomsen et al., 2016). Aufgrund der histopathologischen Ähnlichkeiten zu den dysfunktionellen MoM-Kombinationen der Hüftgelenk-Endoprothetik soll in dieser Arbeit ein Vergleich dieser Reaktionsmuster erfolgen. Außerdem soll diese Analyse durch einen Abgleich mit der diagnostischen Datenbank des MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier GmbH

- 1) epidemiologisch abklären, mit welcher Prävalenz adverse-MoM-ähnliche Reaktionsmuster (ARMD-KEP) bei Kniegelenk-Endoprothesen auftreten.
- 2) welche histopathologischen Ausprägungen bestehen und
- 3) welche kausale Pathogenese dieser entzündlichen, destruirenden, synovialen Reaktion zu Grunde liegt, um sogenannte „adverse Reaktionen“ in der Kniegelenk-Endoprothetik zu vermeiden.

Die histopathologischen Ausprägungen werden in der periimplantären Membran mit

- 1) der erweiterten SLIM-Konsensusklassifikation (Krenn et al., 2014a),
- 2) dem Partikelalgorithmus (Krenn et al., 2014b; Perino et al., 2018)
- 3) dem ALVAL-Score und (Campbell et al., 2010)
- 4) dem CD3 Focus Score bewertet (Hopf et al., 2017).

Außerdem soll ein Vergleich zwischen manueller Quantifizierung der CD3+ Lymphozyten und einer CD3-Quantifizierungssoftware (CD3-Quantifier, VMscope GmbH Berlin) erfolgen.

3 Material und Methoden

3.1 Gewebeprobenaufarbeitung und Färbung

Für die Gewebeprobenaufbereitung und Färbung wurden apparative und semiautomatische Verfahren verwendet, mit denen unter definierten und reproduzierbaren Bedingungen gearbeitet werden kann. Diese Verfahren bieten einen hohen Qualitätsstandard und ermöglichen eine routinierte Bearbeitung. Die makroskopische Begutachtung, der Zugschnitt und die histopathologische Aufarbeitung erfolgten gemäß der S1-Leitlinie des Protokolls der Arbeitsgruppe 11 der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädischen Chirurgie. Die Bereitstellung der Präparate wurde freundlicherweise von MitarbeiterInnen des MVZ-ZHZMD-Trier übernommen. Im Folgenden sollen die einzelnen Arbeitsschritte erläutert werden.

3.1.1 Fixierung der Gewebeproben

Die Gewebeproben werden in gepufferter 4% Formalinlösung an das MVZ-ZHZMD-Trier übersendet. Jeder Eingangsfall erhält anschließend einen Barcode, eine Eingangsnummer und einen Stempel, wodurch die Proben immer eindeutig identifiziert und rückverfolgt werden können. Nach der makroskopischen Begutachtung werden die Gewebeproben zugeschnitten. Falls das Volumen weniger als 28 mm x 22 mm x 4 mm beträgt, werden die Proben vollständig in eine einzige Einbettkapsel eingebettet. Größere Proben werden in 10-20 mm große Abschnitte aufgeteilt und jeweils einzeln in mehrere Einbettkapseln eingebettet. Die Gewebeproben werden anschließend in mehreren Arbeitsschritten entwässert, mit flüssigem heißem Paraffin versetzt und in Blöcke gegossen. Die Blöcke werden gekühlt und härten aus, sodass sie im nächsten Arbeitsschritt mit einem Mikrotom (Rotationsmikrotom Hyrax M40, Zeiss, Oberkochen; Messer A35, Feather, Osaka, Japan) in bis zu 5 µm dünne Scheiben geschnitten werden können. Die Schnitte werden in ein Heißwasserbad (37°C) gelegt und auf Objektträger gezogen und stehen für anschließende Färbungen bereit.

3.1.2 Hämatoxylin & Eosin Färbung

Die Hämatoxylin & Eosin Färbung gehört zu den konventionellen histologischen Färbungen und histochemischen Reaktionen. Die Färbung im MVZ-ZHZMD-Trier erfolgt standardmäßig unter akkreditierten Laborbedingungen mit Hilfe des Prisma I Film Sakura Färbegerätes (Sakura Finetek Germany GmbH). Kurz zusammengefasst: Die Objektträger werden mit Xylol vorbehandelt, mit einer absteigenden Ethanolreihe (100%, 100%,

96%, 70%) deparaffiniert und anschließend mit Wasser gewaschen. Darauf erfolgt eine 4-minütige Färbung mittels Hämatoxylin (nach Harris, Surgipath, Richmond, Illinois, USA), wodurch alle basophilen Strukturen wie Zellkerne, Ribosome und DNA blau erscheinen. Nach Spülung mit Wasser erfolgt die Gegenfärbung mit Eosin (Eosin Y, Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) für 1,5 Minuten, welches die acidophilen bzw. eosinophilen Strukturen wie Proteine, Zytoplasma und Kollagen, einfärbt. Abschließend werden die Schnitte durch eine aufsteigende Ethanolreihe (70%, 96%, 100%, 100%) geführt und mit Xylol aufgereinigt.

3.1.3 PAS-Färbung und Berliner-Blau-Reaktion

Bei der PAS (Periodic Acid Schiff) Färbung erhalten insbesondere kohlenhydratreiche Verbindungen wie Glykoproteine und Muzine eine rote Färbung. Bei der Berliner-Blau-Reaktion wird Eisen in der Gewebeprobe sichtbar gemacht. Die Färbeprozedur wird ähnlich wie die HE-Färbung vollautomatisch mit dem Prisma I Film Sakura Färbegerät (Sakura Finetek Germany GmbH, Freiburg, Germany) durchgeführt. Die Schnitte werden mit Xylol und einer absteigenden Alkoholreihe vorbehandelt. Mit Hilfe von Periodsäure kann das Schiffsche Reagenz an oxidierte Aldehydgruppen binden, worauf ein magenta-roter Farbumschlag ausgelöst wird. Im nächsten Schritt erfolgt eine blaue Kernfärbung mit Hämalan nach Mayer und eine Fixierung der Schnitte mit 96% Isopropanol.

3.1.4 Öl-Rot Färbung

Die Öl-Rot Färbung wird nach einem publizierten Färbeprotokoll angefertigt und dient dazu, PE-Partikel detektierbar zu machen (Hansen et al., 2002).

3.1.5 Immunhistochemie

Mit der immunhistochemischen Färbung können Antigene wie das membranständige CD3 der T-Lymphozyten nachgewiesen werden, indem sie im Präparat sichtbar gemacht werden. Im MVZ-ZHZMD-Trier wird die Färbung mit einem vollautomatischen Färbesystem (BenchmarkXT, ICH Slide Stainer, Roche, Basel, Switzerland) vorgenommen, bei dem die ABC-Methode zum Einsatz kommt. Das Prinzip dieser Methode beruht auf einer antikörpervermittelten enzymatischen Reaktion, die ein farbloses Substrat durch einen Avidin-Biotin-Peroxidase-Complex in ein farbiges umsetzt. Die Reaktion findet nur an solchen Stellen statt, bei denen ein Primär- und Sekundärantikörper an das ausgewählte Antigen gebunden haben (Lang, 2006). Die wichtigsten Schritte der Färbung sollen hier kurz beschrieben werden: Um die Färbung durchzuführen werden die Präparate mit Xy-

lol und einer absteigenden Ethanolreihe deparaffiniert. Bei der Zellkonditionierung werden die Präparate bei 95°C für 8 Minuten behandelt, danach erfolgt eine milde Zellkonditionierung für 30 Minuten. In den nächsten Schritten werden der Primärantikörper (clone MMA, Roche, Basel, Switzerland), der direkt an das CD3-Antigen bindet und der Sekundärantikörper (I-VIEW BIOTIN Ig, Roche Ventana Medical Solutions, Basel, Switzerland) mit dem Präparat inkubiert. Eine Streptavidin-Meerettich-Peroxidase (I-VIEW SA-HRP, Roche, Basel, Switzerland) mit DAB Substrat (DAKO Denmark, Glostrup, Denmark) sorgt für den braunen Farbumschlag. Die endogene Peroxidase wird mit H₂O₂ unterdrückt, um Hintergrundfärbungen zu vermeiden. Als Gegenfärbung dient Hämatoxylin (nach Harris, Surgipath, Richmond, Illinois, USA).

3.2 Histopathologische Methoden

Um das periimplantäre Gewebe aus Knie und Hüfte zu vergleichen, werden verschiedene histopathologische Klassifizierungssysteme angewandt, die im Folgenden beschrieben werden.

3.2.1 Erweiterte SLIM-Konsensusklassifikation gemäß Krenn et al.

Die SLIM-Konsensusklassifikation wird weltweit angewandt, um implantat-assoziierte Pathologien einzuteilen. Sie besteht aus vier Grundtypen, die durch die erweiterte Konsensusklassifikation auf sieben Typen ergänzt wurde (Krenn et al., 2014a). Dabei wird die „synovial-like interface membrane“ (SLIM), die sich zwischen Knochen und Prothese bzw. Knochenzement befindet, evaluiert. Sie wird während der Revisions-OP entnommen und liefert entscheidende Informationen für behandelnde Ärzte, um das weitere Vorgehen bei Endoprothesenversagen zu planen und mögliche Ursachen zu identifizieren.

Charakteristisch für den SLIM Typ I sind Abriebpartikel, die sich aus der Implantatoberfläche gelöst haben und in das umliegende Gewebe sowie die Membran gelangt sind. Am häufigsten handelt es sich dabei um mikro-, makro-, oder supramakropartikuläres PE (S. Krenn et al., 2017). Im Präparat sind Makrophagenakkumulate und multinukleäre Riesenzellen mit phagozytierten Abriebpartikeln unterschiedlicher Größe zu finden, die mehr als 20% der SLIM-Oberfläche einnehmen (Morawietz et al., 2006). Vereinzelt können auch Lymphozyten und Plasmazellen Bestandteil der Membran sein, was eine Abgrenzung zum SLIM Typ VI erschwert bzw. einen fließenden Übergang beschreibt. Außerdem sind fibrinoide Nekrosen mit umliegenden Fibroblasten und Makrophagen typisch für eine abriebinduzierte SLIM (Krenn et al., 2014a; Morawietz et al., 2006).

Kriterium für einen SLIM Typ II ist ein inflammatorisches Infiltrat, welches infektionsvermittelt hervorgerufen wird und somit einer septischen Implantatlockerung entspricht. Ein direkter Erregernachweis in der Membran findet zwar nicht statt, es müssen aber eine bestimmte Anzahl an polymorphonukleären Leukozyten (PMN) nachgewiesen werden, die typischerweise bei einem infektionsassoziierten inflammatorischen Infiltrat auftreten. Unterschieden wird außerdem zwischen low- und high-grade Infektionen (Krenn et al., 2014a; Morawietz et al., 2006). Diese lassen sich mit dem CD15 Focus Score, bei dem neutrophile Granulozyten in der SLIM quantifiziert werden, einteilen (V. T. Krenn et al., 2017).

SLIM Typ III stellt einen Mischtyp aus Typ I und II dar, bei dem sowohl Zeichen eines infektiösen als auch abriebinduzierten Geschehens vorliegen (Krenn et al., 2014a; Morawietz et al., 2006).

Typ IV ist weder durch Abriebpartikel noch durch eine septische Beteiligung gekennzeichnet und entsteht durch mechanische und funktionelle Störungen (Morawietz et al., 2006). Es wird angenommen, dass sich aus diesem indifferenten Typ durch Hypersensitivität bzw. einer zellvermittelten allergischen Reaktion vom Spättyp in seltenen Fällen ein SLIM Typ VI mit adversen lokalen Gewebereaktionen (ALTR) ausbilden kann, ohne dass eine direkte Toxizität der Metallionen daran beteiligt ist (Krenn et al., 2013).

Für die vorliegende Arbeit ist insbesondere der SLIM Typ VI relevant, welcher gekennzeichnet ist durch eine ALTR, die durch Metallpartikeltoxizität hervorgerufen wird und somit in Verbindung zum SLIM Typ I steht. Hierbei kommt es zu einer Makrophagen- und teilweise massiven Lymphozyteninfiltration mit bandförmigen Nekrosen. Der genaue Pathomechanismus ist noch nicht ausreichend erforscht und eine Abgrenzung zwischen Partikeltoxizität und Hypersensitivität fällt schwer. (Krenn et al., 2014a). Der Typ VI kann weiterhin in 3 Untergruppen aufgeteilt werden, die sich durch ihr Infiltrationsmuster unterscheiden: Überwiegend Makrophagen mit geringen bis keinen Lymphozyten, eine Kombination aus Makrophagen, Lymphozyten, Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten und Mastzellen oder ein granulomatöses Muster (Krenn et al., 2014a).

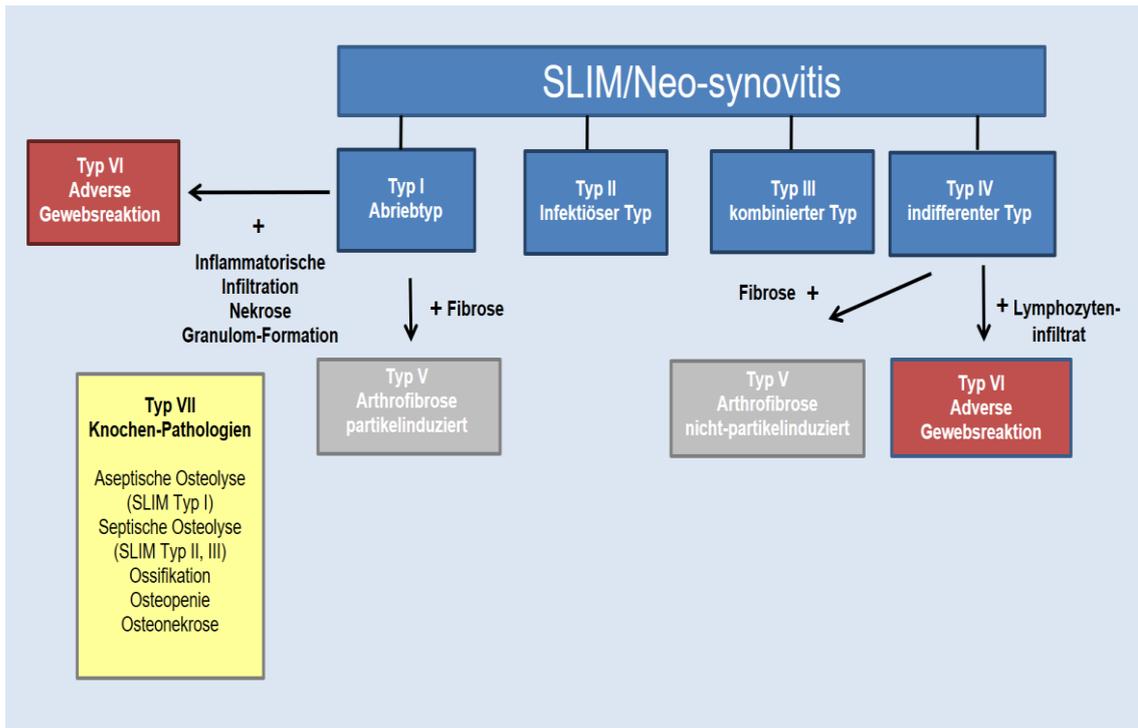


Abbildung 4: Erweiterte SLIM-Konsensusklassifikation (Krenn et al., 2014a).

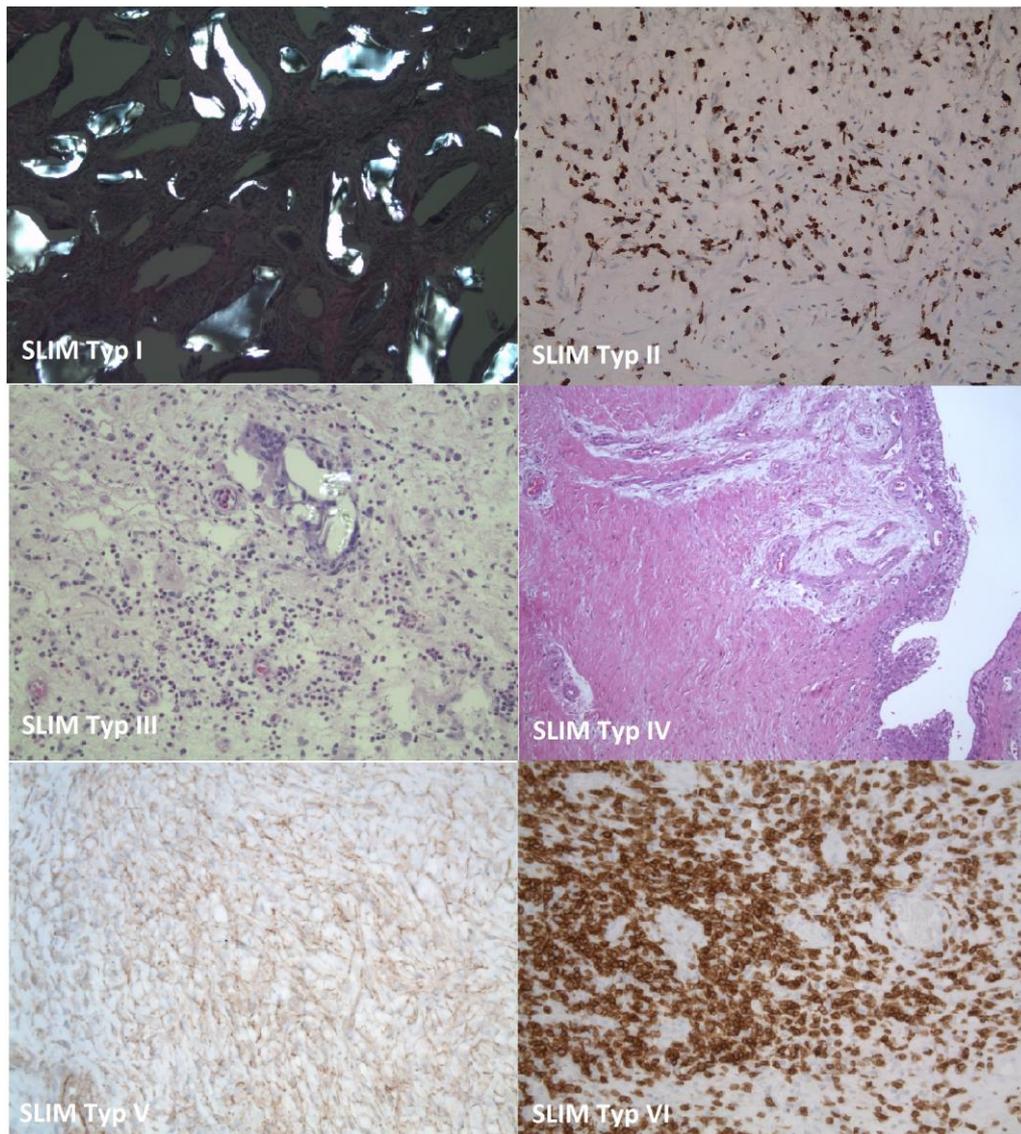


Abbildung 5: Charakteristische Histomorphologie und Immunhistochemie der sechs SLIM Typen: SLIM Typ I: intensive polarisationsoptisch-doppeltbrechende-Eigenschaften der überwiegend supra-makropartikulären PE Partikel, (HE x100); SLIM Typ II: immunhistochemischer Nachweis von CD15+ neutrophilen Granulozyten in zum Teil Mikroabszess-Anordnung, der CD15 Focus Score beträgt etwa 130, somit high-grade Infektion, (IHC x200); SLIM Typ III: Nachweis von makro- bzw. supra-makropartikulärem PE mit angrenzender Fremdkörper-Riesenzell-Reaktion, sowie perifokal Granulozyten-Akkumulate in konfluenter Anordnung, (IHC x200); SLIM Typ IV: leichtgradig verbreitete Deckzellschicht, geringgradiges subsynoviales Ödem, keine histopathologischen Kennzeichen einer bakteriellen Infektion oder Abriebpartikel-Reaktion, (HE x100); SLIM Typ V: Gelenk-Endoprothesen assoziierte Arthrofibrose, immunhistochemische Darstellung von Beta-Catenin positiven Fibroblasten in dichter Lagerung (pro FoV etwa 60 Beta-Catenin+ Fibroblasten). Keine histologischen Kennzeichen einer bakteriellen Infektion oder Abriebpartikel-Reaktion, (IHC x200); SLIM Typ VI: CD3+ Lymphozyten mit konfluenter Anordnung als Äquivalent einer sogenannten adversen Reaktion, (IHC x200).

3.2.2 Partikelalgorithmus gemäß Krenn et al.

Partikel können sich von allen verwendeten Materialien lösen oder von außen eingebracht worden sein und in das umliegende Gewebe und die SLIM geraten. Sie sind unterschiedlich bioaktiv und können Aufschluss über den Mechanismus, der zum Prothesenversagen geführt hat, geben. Mit dem Partikelalgorithmus können Abriebpartikel in HE-Präparaten der SLIM klassifiziert werden. Das Gewebe kann anhand von 3 Modalitäten untersucht werden: lichtmikroskopische Form-/Größen- und Farbbestimmung, polarisationsoptische Eigenschaften und enzymhistochemische Charakteristika (Krenn et al., 2014b; Perino et al., 2018).

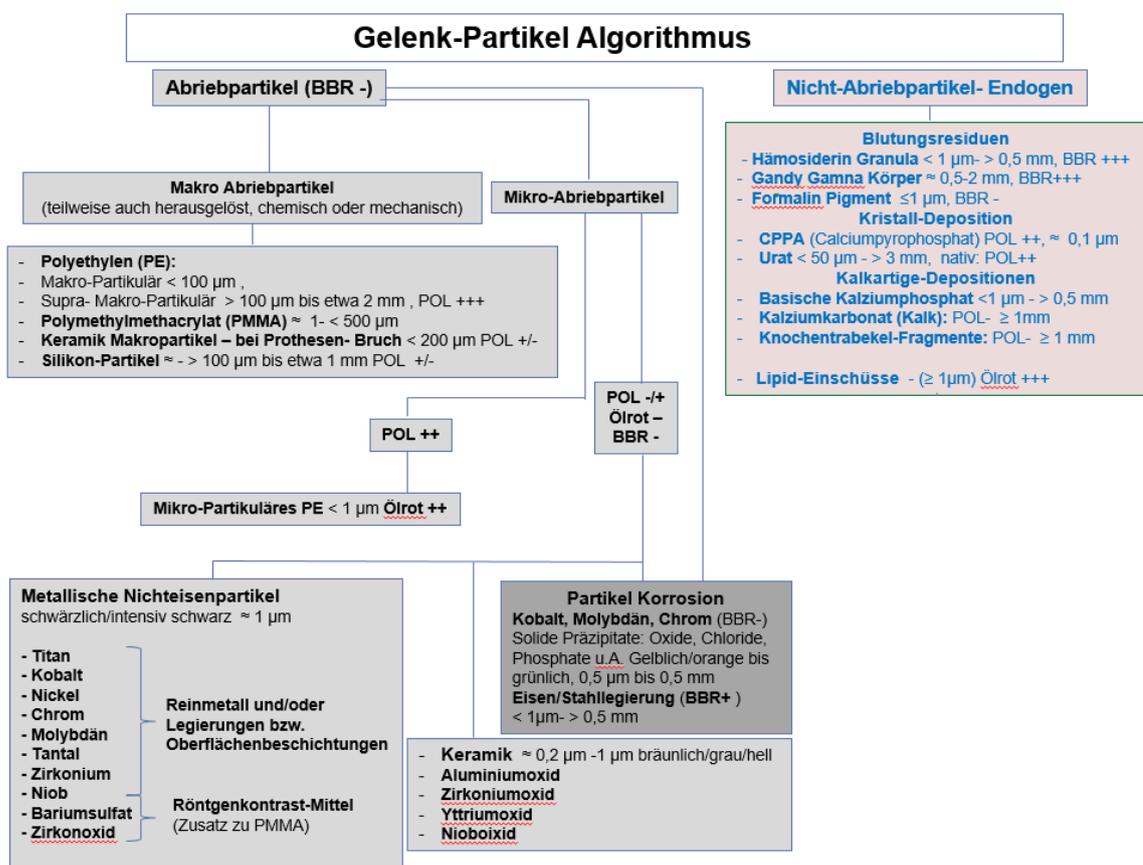


Abbildung 6: Partikelalgorithmus (Krenn et al., 2014b; Perino et al., 2018)

3.2.3 ALVAL-Score gemäß Campbell et al.

Eine „aseptische lymphozytäre vaskulitisassoziierte Läsion“ (ALVAL) ist ein immunologisches Reaktionsmuster mit charakteristischem perivaskulärem Lymphozyteninfiltrat, welches insbesondere in periprothetischem Gewebematerial von revidierten MoM-Hüften beobachtet wurde (Campbell et al., 2010; Davies et al., 2005; Willert et al., 2005).

Neben Lymphozyten können auch vereinzelt Plasmazellen und Makrophagen vorgefunden werden, sowie ulzerierte Bereiche (Davies et al., 2005). Die Entstehung dieser Läsion wird mit der MoM Materialkombination der Hüftgelenk-Endoprothesen in Verbindung gebracht, da sie bei MoP Gleitpaarungen nicht beobachtet werden konnte (Davies et al., 2005). Ein Klassifikationssystem in Form des ALVAL-Scores hat sich in Folge dieser Vorarbeiten etabliert. In ihn fließen die Beschaffenheit der synovialen Zellschicht (0 - 4 Punkte), der Umfang des inflammatorischen Infiltrates (0 - 3 Punkte) und der Zustand der Gewebearchitektur (0 – 3 Punkte) ein (Campbell et al., 2010).

Ein ALVAL-Score von 9 - 10 Punkten wird als hoch eingestuft, 5 - 8 als moderat und 0 - 4 als gering (Campbell et al., 2010). Ermittelt wurde der Score im HE-gefärbten Präparat mit einem LEICA DM 2500 Mikroskop und an der Stelle der augenscheinlich größten histopathologischen Veränderungen erhoben (Krenn et al., 2006).

Points	Synovial lining
0	Intact synovial lining
1	Focal loss of synovial surface, fibrin attachment may occur
2	Moderate to marked loss of synovial surface, fibrin attachment
3	Complete loss of synovium, abundant attached fibrin and /or necrosis of lining tissue
Points	Inflammatory infiltrate
0	Minimal inflammatory cell infiltrates
1	Predominantly macrophages, occasional lymphocytes may occur
2	Mix of macrophages and lymphocytes, either diffuse and/or small (<50% of hpf) perivascular aggregates
3	Mix of macrophages and lymphocytes, large (> 50% of hpf) perivascular aggregates may occur
4	Predominantly lymphocytes, mostly in multiple large (> 50% of hpf) perivascular aggregates, follicles may be present
Points	Tissue organisation
0	Normal tissue arrangement
1	Mostly normal tissue arrangement, small areas of synovial hyperplasia, focal necrosis may occur
2	Marked loss of normal arrangement, appearance of distinct cellular and acellular zones, thick fibrous layers may occur.
3	Perivascular lymphocytic aggregates mostly located distally, thick acellular areas may occur

Tabelle 1: ALVAL-Score Kriterien nach Campbell et. al. 2010

Ein besonders hoher ALVAL-Score wurde bei Patienten mit Schmerzen und dem Verdacht auf eine Metall-assoziierte Hypersensitivität festgestellt, wohingegen Patienten mit hohem Abrieb etwas niedrigere Scores aufwiesen (Campbell et al., 2010).

Eine Übertragbarkeit und Verwendung des ALVAL-Scores zur Beurteilung von Neosynovialgewebe im Rahmen von Kniegelenk-Endoprothesenversagen mit MoP Gleitpaarung, wie in dieser Arbeit angewandt, ist noch nicht in der Literatur beschrieben und muss kritisch diskutiert werden. Trotzdem soll der ALVAL-Score hier als Vergleichsmethode dienen und insbesondere die Ähnlichkeiten zwischen den ARMD-KEP und MoM-Hüft-TEP Gruppe herausstellen.

3.2.4 CD3 Focus Score

Die Bestimmung der CD3+ Lymphozyten soll dazu dienen, eine adverse Reaktion bei der ARMD-KEP und MoM-Hüft-TEP Gruppe zu bestätigen und bei der MoP-Knie-TEP Gruppe auszuschließen. Ein Grenzwert von 447 CD3+ Lymphozyten/FoV in einem 200x vergrößerten Bildausschnitt mit einer Fläche von 1,3 mm² wurde in einer früheren Arbeit ermittelt, ab dem von einer adversen Reaktion ausgegangen werden kann (Sensitivität = 0,915, Spezifität = 0,897) (Hopf et al., 2017).

Die CD3-Immunhistochemie-Präparate wurden ähnlich wie der ALVAL-Score nach dem Prinzip des „worst area grading“ begutachtet, bei dem die Stelle des Präparates mit der höchsten Infiltration an CD3+ Lymphozyten eingestellt wurde (Kölbel et al., 2015; Krenn et al., 2006). Durch dieses Prinzip soll eine objektive Beurteilung der zum Teil sehr inhomogenen Präparate ermöglicht werden.

Nach jedem manuellen Zählvorgang durch den Untersucher wurde das Präparat mit einer Schwierigkeitsstufe von 1-3 bewertet. Der Schweregrad berücksichtigt insbesondere Faktoren, die Falschszählungen des CD3-Quantifiers begünstigen und soll Orientierungspunkt für den Vergleich der Quantifizierungsmethoden sein bzw. größere Abweichungen zwischen ihnen erklären. Stufe 1 wurde Präparaten zugewiesen, bei denen keine Makrophagen zu sehen waren und keine große Schwierigkeit bestand, jede einzelne CD3+ Zelle eindeutig abzugrenzen und zu identifizieren. Stufe 2 solchen, bei denen vereinzelte Zellakkumulate oder Überlagerungen von Schnittpräparatanteilen und/oder Makrophagen auf dem Bildausschnitt zu sehen waren und Stufe 3 bei einem den Bildausschnitt völlig ausfüllenden Zellteppich mit teils konfluierenden Zellen, Überlagerungen oder Artefakten.

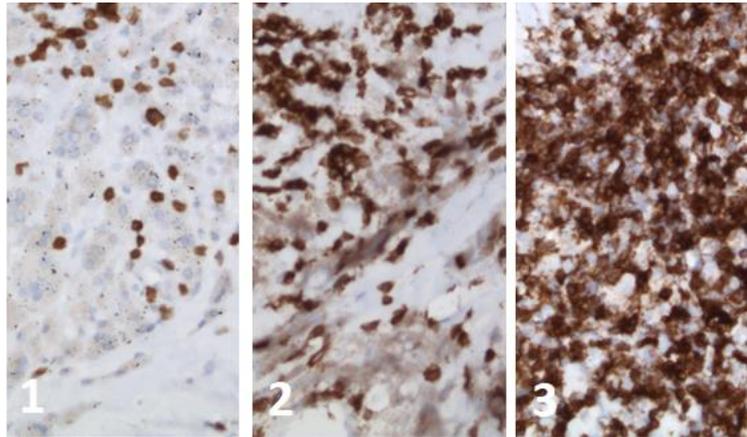


Abbildung 7: Schwierigkeitsstufen 1-3 zur Bewertung von CD3-Immunhistochemie-Präparaten; 1: Zellen können eindeutig voneinander abgegrenzt werden; 2: Zellcluster und Makrophagen erschweren die Abgrenzung; 3: Zellteppich, der das ganze Blickfeld ausfüllt und bei dem einzelne Zellen schwer abzugrenzen sind.

Der CD3 Focus Score wurde auf 3 verschiedene Weisen ermittelt. Neben 2 Methoden, die sich auf die Erfahrung des Untersuchers stützen, wurde eine softwaregestützte Methode („CD3-Quantifier“) angewandt. Anhand der ermittelten Zellzahl sollen die Quantifizierungsmethoden im Anschluss miteinander verglichen werden und eine Aussage über die Güte des CD3-Quantifiers getroffen werden.

3.2.4.1 Manuelle Quantifizierung am Mikroskop

Die Präparate wurden für die Ermittlung des CD3 Focus Scores am Mikroskop mit einem LEICA DM1000 LED Mikroskop bei 200-facher Vergrößerung und einem FoV einer Kreisfläche von 1,3 mm² quantifiziert. Parallel zu der Auszählung wurde die benötigte Zeit, die für die Auszählung nötig war, gestoppt.

3.2.4.2 Manuelle Quantifizierung am PC Bildschirm

Im Anschluss an die manuelle Quantifizierung am Mikroskop wurde eine manuelle Quantifizierung der CD3+ Zellen in einem digitalisierten Mikroskopbildausschnitt (Leica DFC290-Kamera, Wetzlar, Germany) (Format .tiff, Größe 2028 x 1536 Pixel) am PC Bildschirm vorgenommen. Das Bildfeld entsprach einer rechteckigen Fläche von 1,08 mm². Bei Präparaten mit über 100 CD3+ Zellen wurde als Hilfestellung jede Zelle einzeln mit der freien Bildbearbeitungssoftware GIMP 2.10.6 markiert.

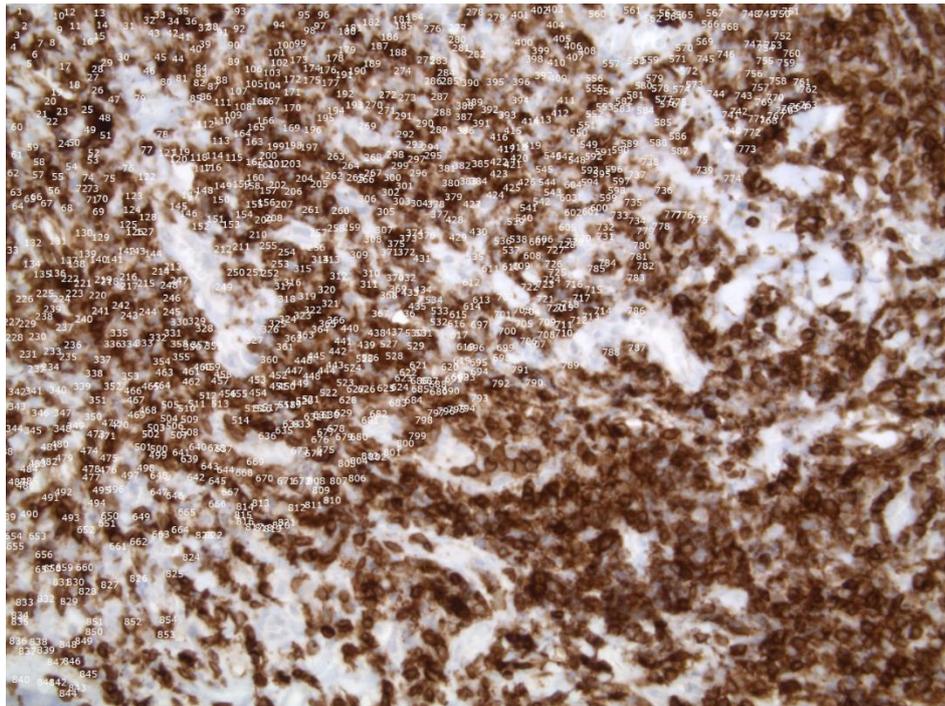


Abbildung 8: mäandrierender Vorgang der manuellen Markierung von CD3+ Lymphozyten am PC Bildschirm, bei dem jede Zelle einzeln markiert wird; Schwierigkeitsstufe 3.

3.2.4.3 CD3-Quantifier

Quantifizierungen von Zellen mit Hilfe von softwaregestützten Verfahren werden immer häufiger angewandt, da die Automation eine erhöhte Objektivität durch Ausschluss von Interrater-Variabilität und zeitliche Entlastung für den Untersucher versprechen. Gerade für immunohistochemische Färbungen stehen immer mehr Oberflächenmarker zur Verfügung, deren Vorkommen auf Zelloberflächen wichtige diagnostische Anhaltspunkte liefert und eine schnelle und genaue Quantifizierung dieser Zellen im Präparat erforderlich macht.

Der CD3-Quantifier ist eine von VMscope GmbH Berlin entwickelte Software, die eingebettet in das Open-Source CognitionMaster-Framework ist und eine maschinelle Quantifizierung von CD3+ Lymphozyten ermöglicht (Wienert et al., 2013). Weitere Erkennungsmodule, wie z.B. für CD15 oder Ki-67 beruhen auf dem gleichen Framework und verwenden ähnliche Erkennungsprinzipien. In der Literatur ist die Verwendung schon vereinzelt beschrieben (Stanske et al., 2018). Diese Arbeit soll zur standardisierten Verwendung der Software beitragen.

Auf die Funktionsweise soll an dieser Stelle nur kurz eingegangen werden. Sie beruht auf einer kontur-basierten „minimum-model“ Zell- und Segmentierungserkennung und kommt mit wenig a priori Informationen über Form und Größe der Zellen aus (Wienert et

al., 2012). Eine Differenzierung zwischen Hintergrund und tatsächlicher Zelle erfolgt hierbei ähnlich wie die Mustererkennung des menschlichen Auges (Klauschen et al., 2015; Wienert et al., 2012). Als CD3+ Lymphozyt erkannte Zellen werden von dem Programm mit einer blauen Kontur umrahmt und zusammenaddiert. Als Input für das Programm dienten die gleichen Bilder wie die für die direkte Auszählung am PC-Bildschirm.

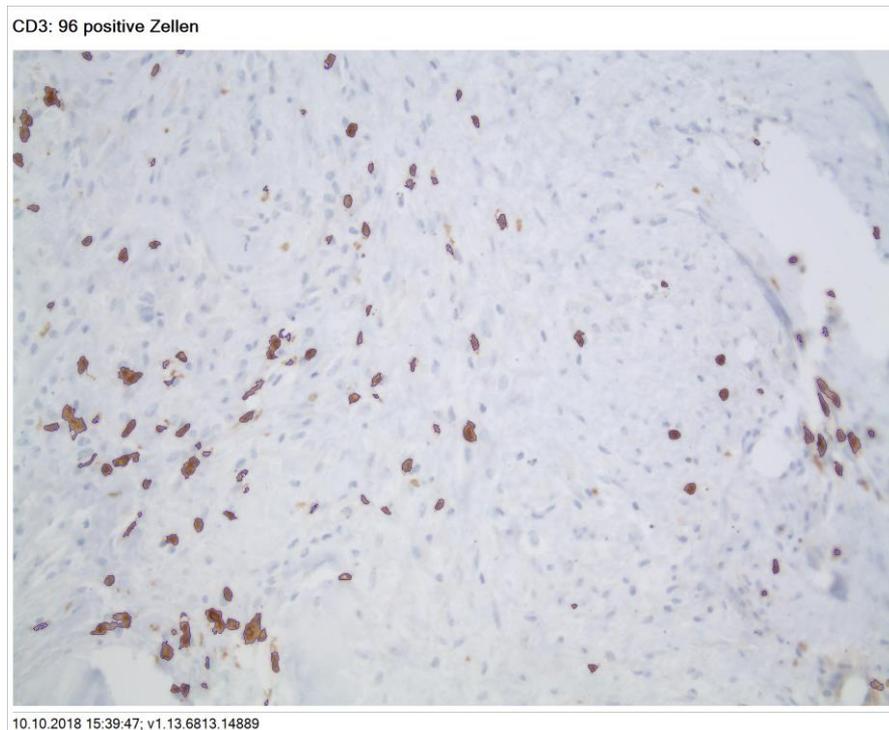


Abbildung 9: Beispiel einer CD3-Zellzahlbestimmung mittels CD3-Quantifier: Als CD3+ Lymphozyten erkannte Zellen werden von der Software blau umrahmt; Schwierigkeitsstufe 1.

3.3 Verwendete Datenbank

Sämtliche Präparate stammen aus der diagnostischen Datenbank des MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier GmbH aus dem Zeitraum 2013-2018.

3.4 Ethikvotum

Dieses Projekt beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren. Unter der Antragsnummer 2018-13820 liegt ein zustimmendes Votum der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vor, insbesondere dass keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken bestehen.

3.5 Statistik

Die statistische Auswertung und grafische Darstellung wurde mit der Programmiersprache R (The R Foundation for statistical Computing; Version 3.5.1, General Public License; [The R Project] – www.r-project.org), dem Programm RStudio (RStudio Inc., Boston, USA) und Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, USA) erstellt. Zur grafischen Darstellung wurden Boxplots und Balkendiagramme verwendet. Zur vergleichenden Statistik wurden Varianzanalysen (ANOVA) und bei signifikanten Unterschieden ein TukeyHSD-Test angewandt. Zum Methodenvergleich wurde eine lineare Regression durchgeführt. In dieser Arbeit werden p-Werte mit typischen Signifikanzabstufungen bewertet ($p < 0,05$ signifikant, $p < 0,01$ hochsignifikant).

4 Ergebnisse

4.1 Vergleichsgruppen-Beschreibung

Es wurden insgesamt 2 x 36 Präparate aus der diagnostischen Datenbank des MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik Trier GmbH verglichen. Dabei handelte es sich um repräsentatives Synovialgewebe, welches bei der Wechseloperation einer Knie- oder Hüftgelenk-Endoprothese entnommen wurde. Jeweils ein Präparat in HE-Färbung und CD3-Immunhistochemie stammen von einem Patienten. Es wurden drei Vergleichsgruppen gebildet, die im Folgenden genauer beschrieben werden.

4.1.1 ARMD-KEP

Es handelte sich um Patienten (n = 5) mit Kniegelenk-Endoprothesenversagen, bei denen auf Grund einer massiven reaktiven Synovialitis und Bewegungseinschränkung nach stattgehabter Implantation einer Primärknie-Endoprothese (n = 1) oder Wechsel-Endoprothese (n = 4) eine Indikation zur erneuten Revision bestand. Die zugehörigen SLIM-Präparate stammen aus einem Zeitraum zwischen dem 02.11.2017 bis 27.09.2018 und wurden in der Datenbank zusammen mit Präparaten mit SLIM Typ I geführt. Im Gelenkpunktat vor der Wechseloperation wurde mikrobiologisch bei allen Patienten eine Infektion ausgeschlossen. Bei den verwendeten Prothesen handelte es sich immer um MoP Gleitpaarungen. Die Patienten waren bei Gewebeprobeentnahme im Mittel 62,8 Jahre alt, die Geschlechterverteilung lag bei 2:3 (m:w) und die Standzeit der aktuellen Prothese betrug im Mittel 5 Jahre.

In der histologischen Begutachtung wurde bei allen Präparaten der SLIM Typ auf Typ VI festgelegt und ein ALVAL-Score von 10/10 Punkten im Median ermittelt. Nach dem Partikelalgorithmus konnten bei allen Präparaten Metallpartikel nachgewiesen werden, bei keinem waren PE-Partikel zu sehen. Bei 2 von 5 Fällen konnten histologisch Korrosionspartikel nachgewiesen werden. Der Schwierigkeitsgrad zur Beurteilung der CD3-Zellzahlbestimmung wurde einmal mit 2 und viermal mit 3 bewertet. Im Folgenden sollen die Fälle zusammengefasst dargestellt werden:

Patient 1: Bei diesem Patienten lag der Verdacht auf eine Partikeldisease mit massiver reaktiver Synovialitis bei PE-Aufbrauchssituation zum Zeitpunkt der Wechseloperation vor. Der Patient klagte über zunehmende Bewegungseinschränkung im rechten Kniegelenk und massiver Bridenbildung im Bereich des oberen Rezessus. Es bestand kein radiologischer und makroskopischer Nachweis einer Lockerung. Nach 12-jähriger Stand-

zeit der Prothese vom Typ P.F.C. Sigma® der Firma DePuy (Johnson & Johnson) erfolgte darauf die Wechseloperation, bei der ein makroskopischer Nachweis eines PE-Aufbrauches wegen deutlicher gelblicher Verfärbung des PE-Inlays im Bereich des medialen Tibiakopfes erfolgte. Außerdem konnte intraoperativ ein sekundärer Metall/Metall-Kontakt festgestellt werden, der als Ausgangspunkt für den metallischen Abrieb gewertet werden könnte.

Patient 2: Bei diesem Patienten wurde eine Revision aufgrund tibialer Schaftlockerung, multidirektionaler Instabilität und rezidivierenden Ergussbildungen nach mehrfachen Voroperationen durchgeführt. Präoperativ konnte keine Infektion festgestellt werden. Röntgenologisch lag keine Lockerung vor. Es erfolgte eine Re-Implantation einer gekoppelten Endoprothese vom Typ MUTARS® GenuX® MK der Firma Implantcast mit Wechsel des Inlays sowie Wechsel der

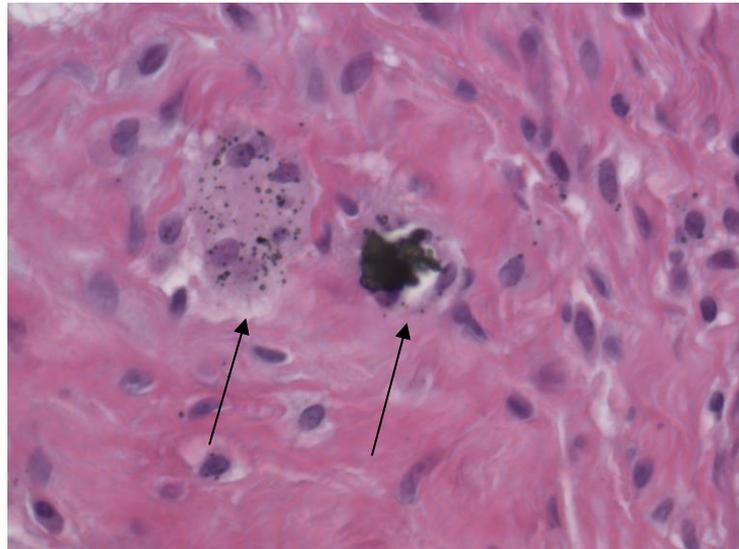


Abbildung 10: Mikrometallpartikel bei Patient 2, Klassifikation nach dem Partikelalgorithmus: intrazytoplasmatisches Kobalt-Molybdän-Chrom (links); extrazytoplasmatisches, traubenförmiges Zirkondioxid (rechts)

Kopplung nach zweijähriger Standzeit. Intraoperativ konnte kein makroskopischer sekundärer Metall/Metall-Kontakt der Gleitpaarung nachgewiesen werden.

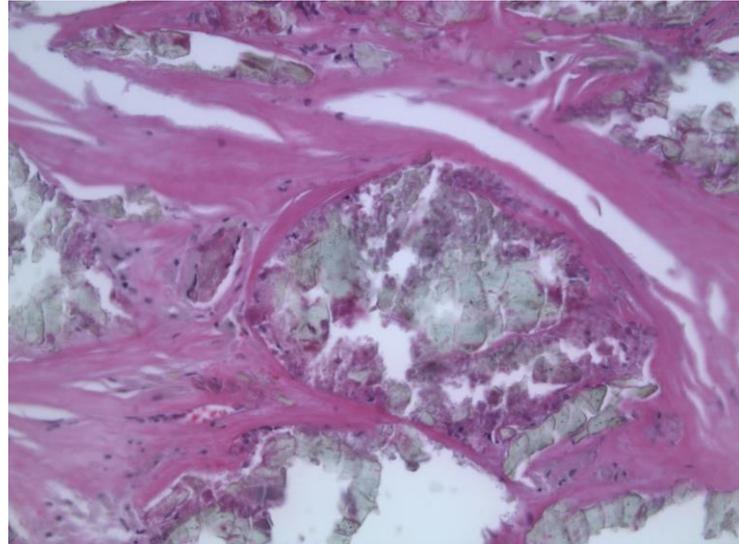
Patient 3: Bei der Endoprothese vom Typ MUTARS® GenuX® MK der Firma Implantcast dieses Patienten wurde nach 4-jähriger Standzeit wegen chronischer Schmerzen durch Synovitis und Instabilität ein Wechsel des Tibiaonlays und des Kopplungsmechanismus durchgeführt. Intraoperativ konnte kein sekundärer Metall/Metall-Kontakt im Sinne eines Drittkörperabriebes festgestellt werden, jedoch lag ein ausgeschlagener Kopplungsmechanismus sowie hochgradiger PE-Abrieb mit massiver Synovialitis und trübem Gelenkerguss trotz negativer Punktion des Kniegelenkes vor.

Patient 4: Grund der Wechseloperation nach zweijähriger Standzeit stellte bei diesem Patienten eine Oberteillockerung mit ausgedehntem Abriebgranulom/Synovitis im linken Kniegelenk mit massivem Reizerguss dar. Es erfolgte der Wechsel von einem vollgekoppelten Prothesensystem mit modularer Prothetik vom Typ NexGen® Rotating Hinge

Knee (RHK) der Firma Zimmer auf ein AHK System. Röntgenologisch und makroskopisch war eine Lockerung zu sehen. Intraoperativ konnte ein massiver Gelenkerguss mit gelblicher Synovitis festgestellt werden. Von einem sekundären Metall/Metall-Kontakt der Gleitpaarung konnte nicht ausgegangen werden.

Patient 5: Die Indikation zur Wechseloperation wurde bei diesem Patienten wegen einer massiven schmerzhaften Bewegungseinschränkung von 0-0-20° im rechten Kniegelenk gestellt, bei Z.n. nach multiplen Voroperationen und schon zweimalig durchgeführter Wechseloperation.

Abbildung 11: Korrosion bei Patient 5: Mikro- und makropartikuläre, schollige teils grau-, teils grün färbende Depositionen (Chrom-Orthosphosphat) ohne angrenzende Fremdkörperreaktion mit minimalem Fibrosenachweis (HE x400).



Die Standzeit der aktuellen Prothese vom Typ NexGen® Rotating Hinge Knee (RHK) der Firma Zimmer betrug 5 Jahre. Röntgenologisch konnte eine tibiale und femorale Lockerung der Prothese festgestellt werden mit im Verlauf gering zunehmenden Aufhellungssäumen entlang der gesamten tibialen Prothese sowie am femoralen Schaft. Präoperativ wurde eine Infektion ausgeschlossen und bei der körperlichen Untersuchung reizlose Narben- sowie Haut- und Weichteilverhältnisse an beiden unteren Extremitäten festgestellt. Intraoperativ ließ sich makroskopisch keine PE-Abnutzung mit sekundärem Metall/Metall-Kontakt der Gleitpaarung nachweisen.

	Patient 1	Patient 2	Patient 3	Patient 4	Patient 5
Alter	75	54	74	57	54
Geschlecht	w	m	m	w	m
Standzeit	12	2	4	2	5
Prothesentyp	OE ¹	RE ²	RE	RE	RE
Hersteller	DePuy J&J	Implant- cast	Implant- cast	Zimmer	Zimmer
Infektion prä-OP	nein	nein	nein	nein	nein
SLIM Typ	VI	VI	VI	VI	VI
ALVAL-Score	10	10	10	10	6
CD3 Focus Score³	2135	1765	1784	1956	450
Schwierigkeit	3	3	3	3	2
Me-Partikel	ja	ja	ja	ja	ja
PE-Partikel	nein	nein	nein	nein	nein
Korrosionspartikel	nein	nein	nein	ja	ja
ZrO₂ Partikel	nein	ja	nein	nein	nein
sek. Me/Me-Kon- takt	ja	nein	nein	nein	nein
Vor-OPs	0	4	3	2	4

Tabelle 2: Zusammenfassung ARMD-KEP Fälle; ¹: Oberflächenersatz; ²: Revisionsendoprothese; ³: bezieht sich auf FoV mit 1,08 mm²

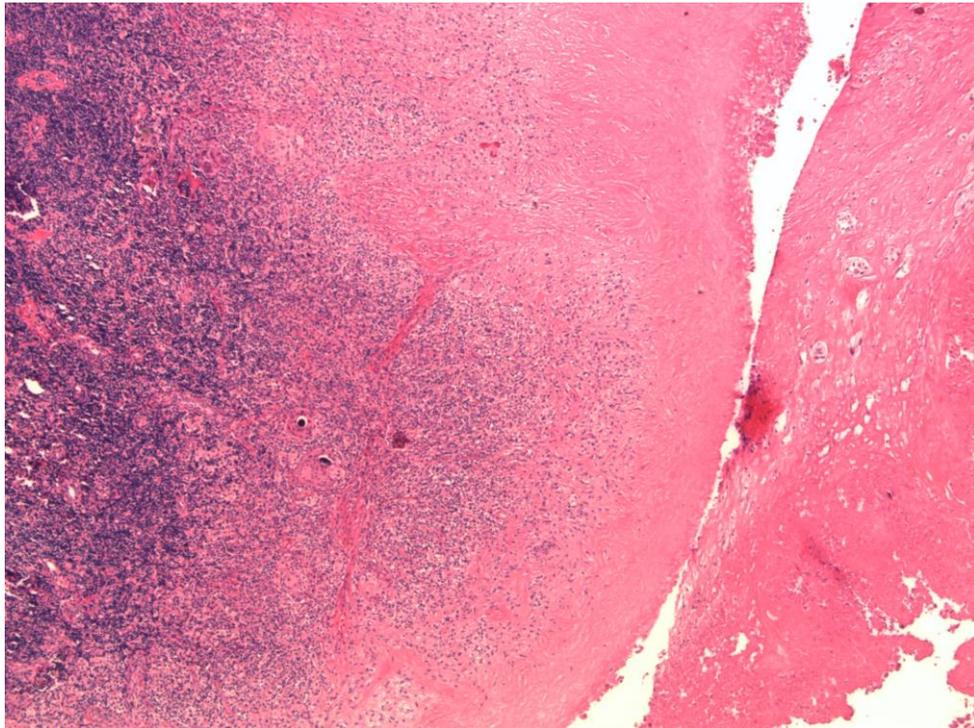


Abbildung 12: HE-Färbung eines ARMD-KEP Präparates: SLIM Typ VI; ALVAL-Score 10; charakteristische Morphologie mit bandförmigen Nekrosen, bandförmigen Lymphozyten-Akkumulaten, fokalen Fibrin-Insulationen, sowie minimalem Nachweis von frakturiertem Lamellenknochen-Gewebe, (HE x50).

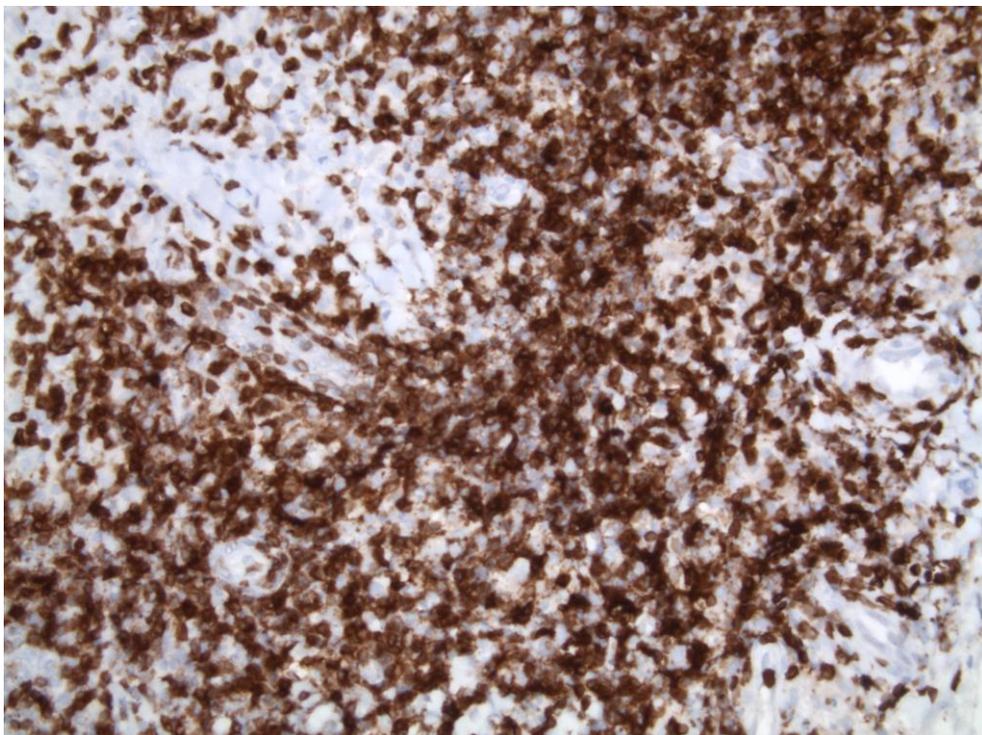


Abbildung 13: CD3-Immunhistochemie eines ARMD-KEP Präparates: SLIM Typ VI; ALVAL-Score 10; konfluente CD3+ Lymphozytose, nur residueller Erhalt des ortständigen Bindegewebes als Ausdruck einer dichten lymphozytären Infiltration, (IHC x200).

4.1.2 MoM-Hüft-TEP

In dieser Vergleichsgruppe befanden sich Patienten (n = 11), bei denen eine THA mit MoM-Hüftgelenk-Gleitpaarung vorlag und eine Revision wegen Implantatversagens durchgeführt werden musste. Die Präparate stammen aus einem Zeitraum zwischen 2013-2018 und wurden zufällig aus der Datenbank des MVZ-ZHZMD unter allen MoM-Hüften mit nachgewiesener adversen Reaktion ausgewählt.

Die Patienten waren zum Zeitpunkt der Gewebeprobeentnahme im Mittel 65,6 Jahre alt, die Geschlechterverteilung lag bei 4:7 (m:w) und die Standzeit betrug im Mittel 8,5 Jahre. Bei 2 von 11 Fällen wurde ein SLIM Typ I/VI angegeben, bei den restlichen ein SLIM Typ VI. Der ALVAL-Score lag im Median bei 8/10 Punkten. Der Schwierigkeitsgrad der CD3-Immunhistochemie Präparate wurden einmal mit 1, achtmal mit 2 und zweimal mit 3 bewertet.

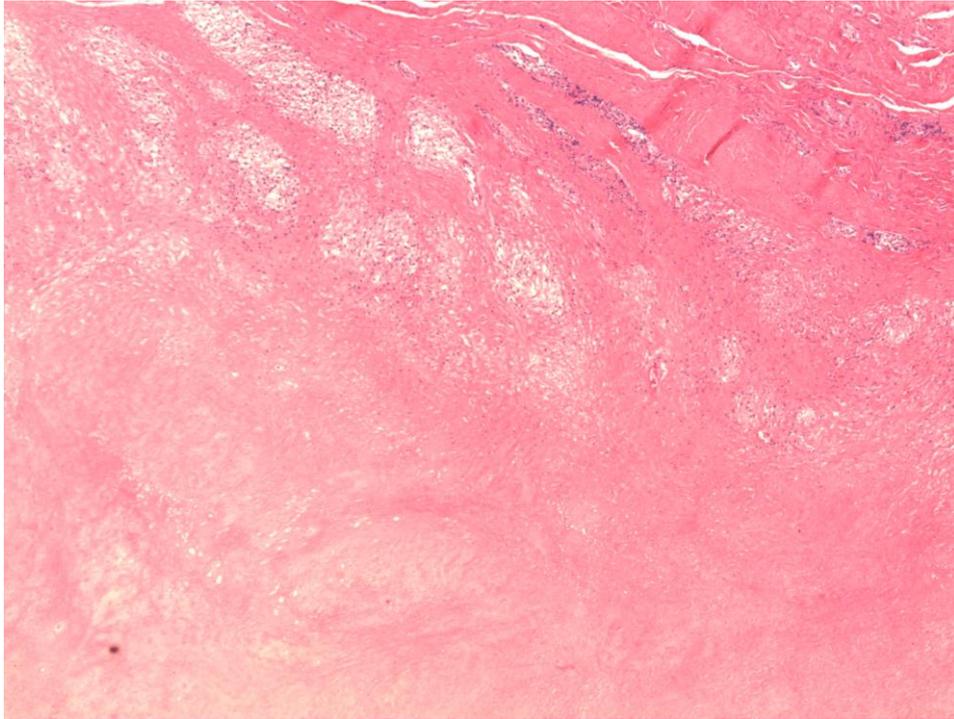


Abbildung 14: HE-Färbung eines typischen MoM-Hüft-TEP Präparates: SLIM Typ VI, ALVAL-Score 10; ausgedehnte flächenhafte Nekrosen mit nur residuell erhaltenen Makrophagenakkumulaten (rechte Bildhälfte), bzw. residuell erhaltenem, kollagenem, straff geordnetem Bindegewebe mit Lymphozyten-Ansammlungen, (HE x50).

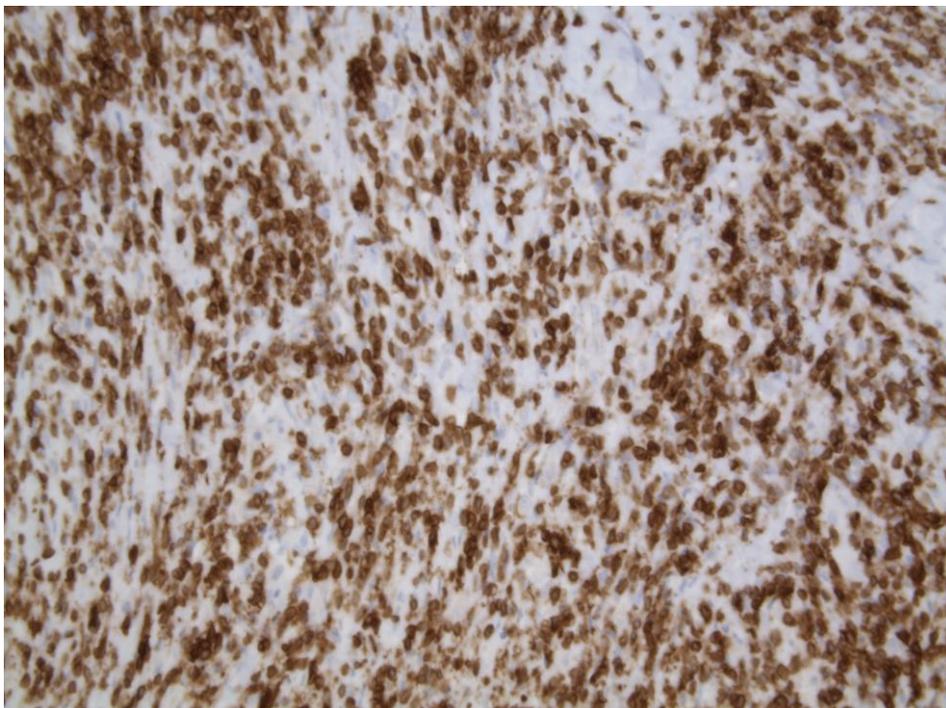


Abbildung 15: CD3-Immunhistochemie eines typischen MoM-Hüft-TEP Präparates: SLIM Typ VI, ALVAL-Score 10; CD3+ Zellen als Ausdruck einer hohen immunologischen Aktivität, zwischen den Lymphozytenakkumulaten residuell nachweisbares Stroma, (IHC x200).

4.1.3 MoP-KEP Vergleichsgruppe

In der zweiten Vergleichsgruppe befanden sich Fälle (n = 20) mit Kniegelenk-Endoprothesenversagen ohne ALTR in der Neosynovialis. Wie in der ARMD-KEP Gruppe lag hier stets eine MoP-Gleitpaarung vor. Die Präparate stammen aus einem Zeitraum zwischen 2013-2017 und wurden zufällig aus der Datenbank des MVZ-ZHZMD unter allen MoP-Kniegelenk Fällen mit SLIM Typ I ausgewählt. In allen HE-Bildern waren PE-Partikel zu sehen, die für die Klassifikation als SLIM Typ I ausschlaggebend waren. Metallpartikel oder Korrosionspartikel konnten nicht festgestellt werden.

Die Patienten waren im Mittel 65,6 Jahre alt, die Geschlechterverteilung lag bei 9:11 (m:w) und die Standzeit betrug im Mittel 9,6 Jahre. Der SLIM Typ wurde hier stets mit Typ I angegeben. Der ALVAL-Score lag im Median bei 5/10 Punkten. Fünfmal wurde die Schwierigkeitsstufe 1 und 15 mal Schwierigkeitsstufe 2 ausgewiesen.

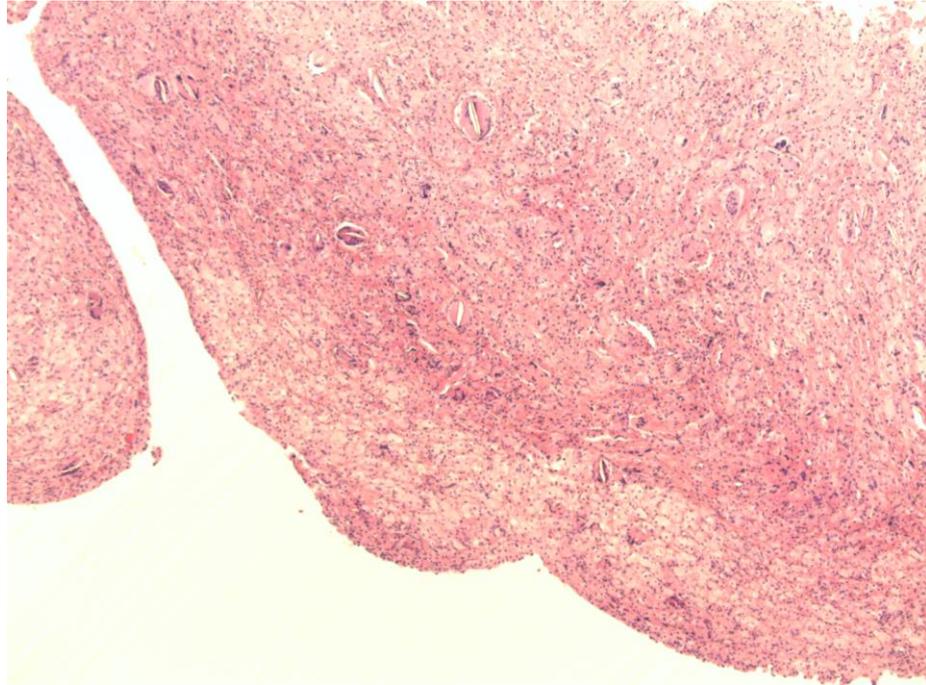


Abbildung 16: HE-Färbung eines typischen MoP-KEP Präparates: SLIM Typ I; ALVAL-Score 6; charakteristische Morphologie bestehend aus konfluenten Makrophagenakkumulaten mit grau/blauen Zytoplasmen (mikropartikuläres PE), mehrkernige Riesenzellen mit Makropagen, sowie grenzwertige supramakropartikuläre PE-Partikel, minimale Lymphozytenansammlungen, keine Nekrosen, (HE x50).

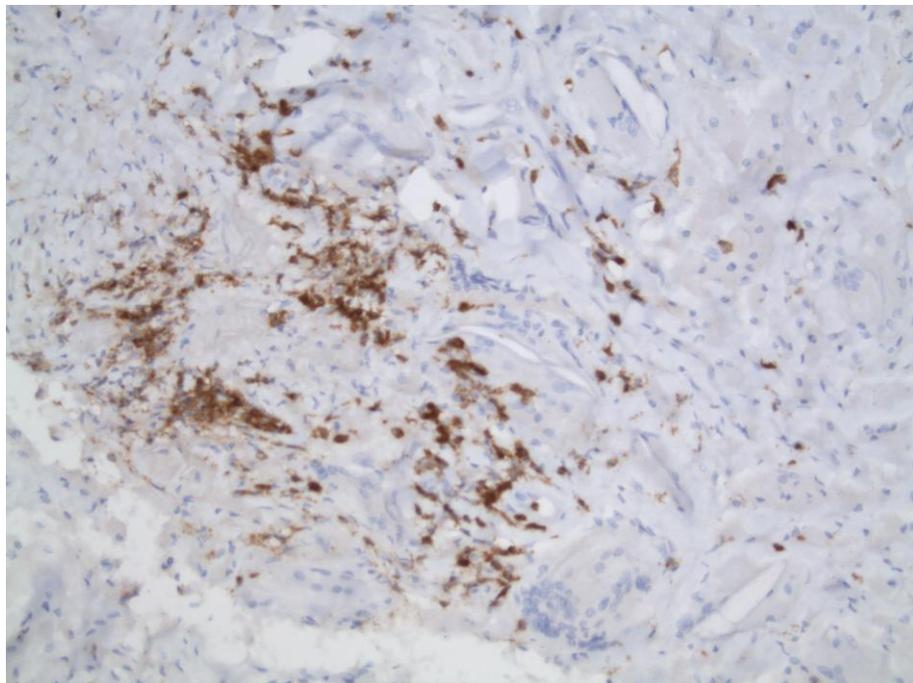


Abbildung 17: CD3-Immunohistochemie eines typischen MoP-KEP Präparates: SLIM Typ I; ALVAL-Score 6; umschriebene fokale Lymphozytenakkumulate in den peripheren Abschnitten, mikro-/makro- sowie grenzwertig supramakropartikuläres PE als Ausdruck einer PE induzierten Abriebpartikelreaktion, (IHC x200).

4.2 Vergleich der Gruppen

Der Vergleich der Gruppen zielt insbesondere darauf ab, Ähnlichkeiten und Unterschiede der ARMD-KEP zu der MoM-Hüft-TEP Fällen herauszustellen.

4.2.1 Alter bei Gewebeentnahme

Das Alter der Patienten lag bei Gewebeentnahme zwischen 54-75 (Mittelwert: 62,8) Jahren bei der ARMD-KEP Gruppe, 38-84 (Mittelwert: 65,6) Jahre bei der MoM-Hüft-TEP Gruppe und 55-92 (Mittelwert: 71) Jahre bei der MoP-KEP Gruppe.

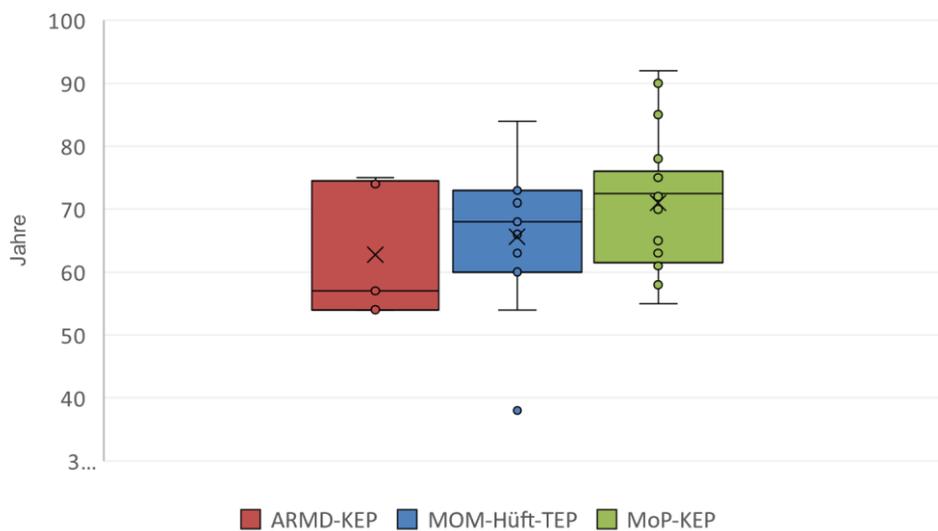


Abbildung 18: Vergleich der Gruppen anhand des Patientenalters bei Gewebeentnahme

4.2.2 Standzeiten bis zur Revision

Die Standzeiten konnten leider nicht bei allen Patienten ermittelt werden. Bei der ARMD-KEP Gruppe lagen 5/5 Datensätze vor, bei der MoM-Hüft-TEP Gruppe 4/11 und bei der MoP-KEP 10/20. Die hier berücksichtigte Standzeit ist die Zeit, die zwischen der Erstimplantation oder der letzten Revisions-OP und der aktuellen Wechsel-OP lag. Bei den ARMD-KEP lag eine mittlere Standzeit von 5 Jahren vor. Betrachtet man die Revisions-system-Fälle (n = 4) getrennt, liegt bei diesen eine mittlere Standzeit von 3 Jahren vor. Das Oberflächenersatzsystem hatte eine Standzeit von 12 Jahren.

Bei den MoM-Hüft-TEP Fällen betrug die mittlere Standzeit 8,5 Jahre, bei den MoP-KEP Fällen 9,6 Jahre.

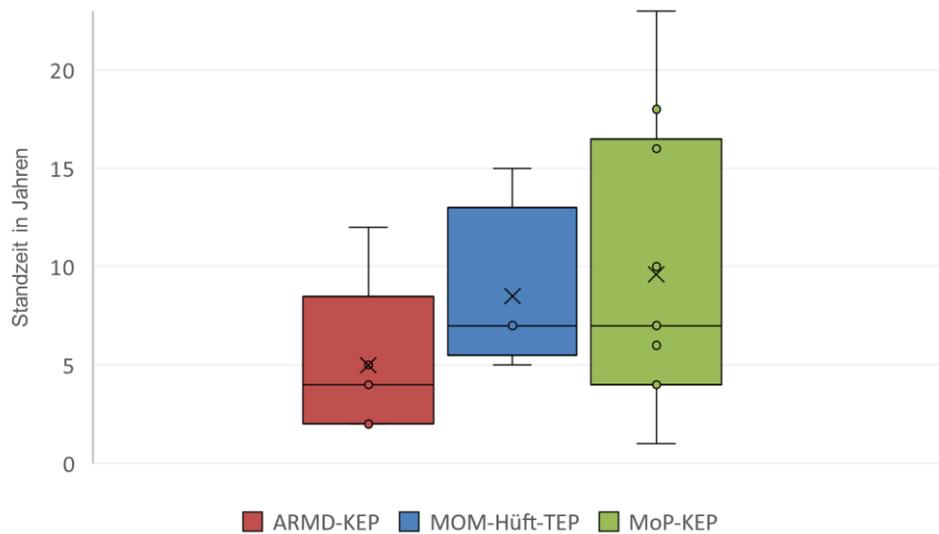


Abbildung 19: Vergleich der Gruppen anhand der Standzeiten der aktuellen Prothese

4.2.3 Klassifikation gemäß der erweiterten SLIM-Konsensusklassifikation

Die ARMD-KEP Fälle wurden alle mit einem SLIM Typ VI bewertet, da bei allen Präparaten bandförmige Nekrosen und Lymphozyten-Akkumulate sowie Metall- oder Korrosionspartikel gefunden werden konnten. Die MoM-Hüft-TEP Fälle wurden mit einem SLIM Typ VI bewertet, wobei zwei mit einem Mischtyp I/VI klassifiziert wurden. Bei den MoP-KEP Fällen lag ein SLIM Typ I vor, der als Auswahlkriterium für diese Gruppe vorgegeben war.

4.2.4 Klassifikation gemäß des ALVAL-Scores

Mit Hilfe des ALVAL-Scores wurden die ARMD-KEP Fälle im Median mit 10 (schwer) beurteilt, die MoM-Hüft-TEP Gruppe im Median mit 8 (moderat) und die MoP-KEP Gruppe im Median mit 5 (moderat).

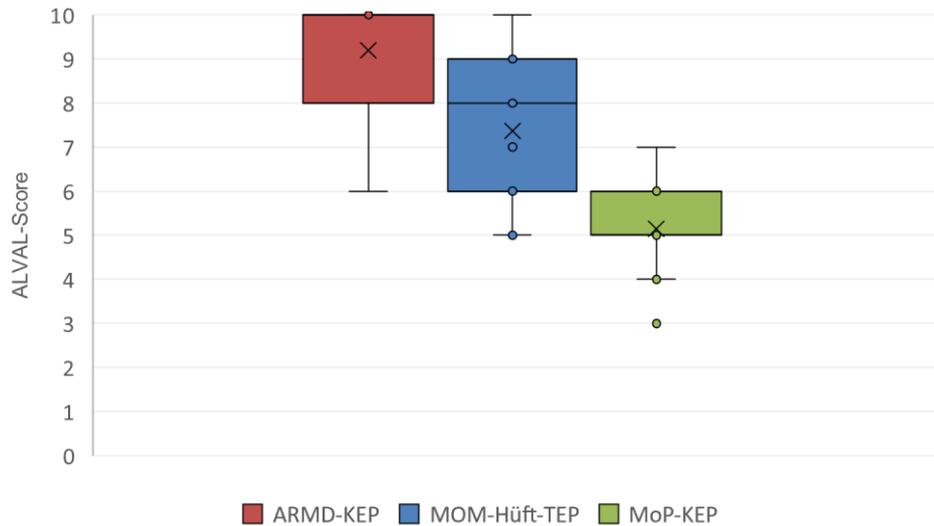


Abbildung 20: Vergleich der Gruppen anhand des ALVAL-Scores

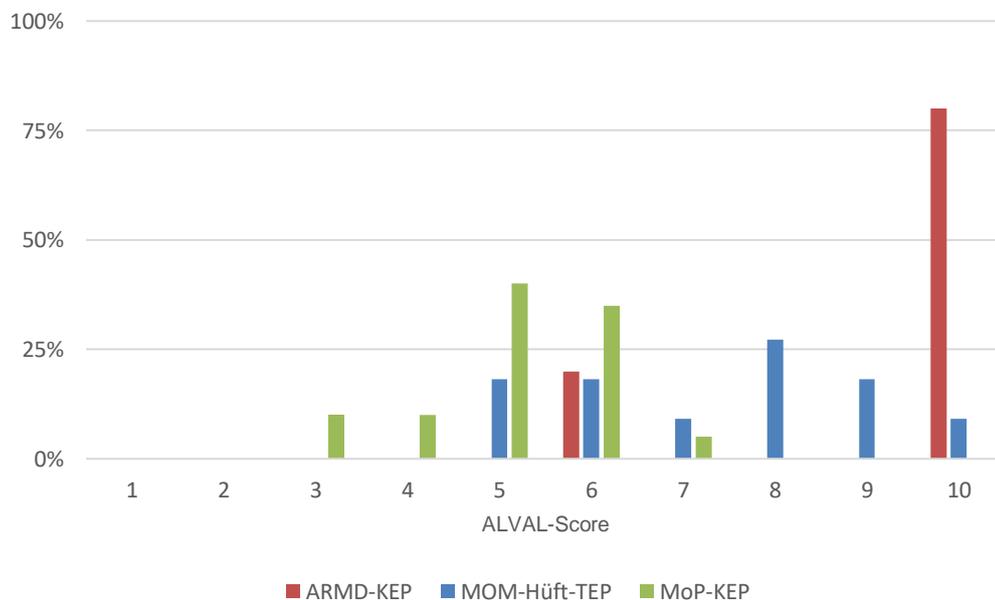


Abbildung 21: ALVAL-Score mit prozentualem Anteil an den Gruppen

4.2.5 Klassifikation gemäß des CD3 Focus Scores

4.2.5.1 Manuelle Quantifizierung am Mikroskop

Im Mittel ergaben sich für die ARMD-KEP Gruppe 2015 CD3+ Lymphozyten, für die MoM-Hüft-TEP-Gruppe 794 CD3+ Lymphozyten und für die MoP-KEP Gruppe 423 CD3+ Lymphozyten. Die Normierung auf eine Fläche von 1,08 mm² zum Vergleich mit den anderen Zählmethoden wurde hier noch nicht berücksichtigt.

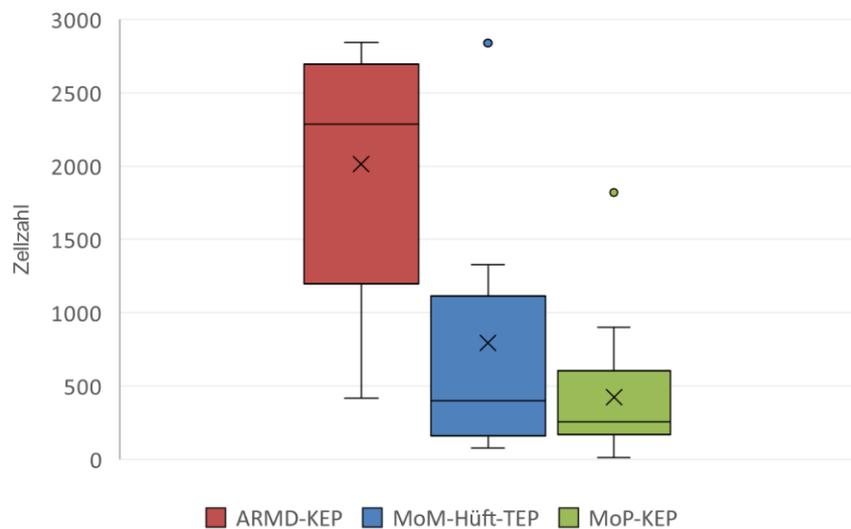


Abbildung 22: Vergleich der Gruppen anhand der manuellen Quantifizierung am Mikroskop

Um eine Vergleichbarkeit mit den anderen beiden Quantifizierungsmodalitäten herzustellen, wurde die Fläche, in der die CD3-Lymphozyten gezählt worden sind, von 1,3 mm² auf 1,08 mm² normiert.

Gruppen	Anzahl	Summe	Mittelwert	Standardabweichung
1: ARMD-KEP	5	8370,00	1674,00	787,96
2: MoM-Hüft-TEP	11	7260,09	660,01	673,48
3: MoP-KEP	20	7024,15	351,21	350,65

Tabelle 3: Zusammenfassung der manuellen Quantifizierung am Mikroskop normiert

Unter der Annahme, dass es sich ab 447 Zellen/FoV bei 1,3 mm² bzw. 371 Zellen/FoV bei 1,08 mm² um eine adverse Reaktion handelt, konnte diese anhand der manuellen Quantifizierung am Mikroskop für die ARMD-KEP und MoM-Hüft-TEP Gruppe bestätigt werden (Hopf et al., 2017).

Die statistische Auswertung mittels ANOVA ergab $F(2,33) = 12,37$, $p < 0,001$. Damit liegt ein hochsignifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vor. Um festzustellen, welche Gruppen sich genau voneinander unterscheiden, wurde der TukeyHSD-Test angewandt.

Gruppen	Mittelwertdifferenz	Untergrenze	Obergrenze	<i>p adj</i>
MoM-Hüft-TEP - ARMD-KEP	-1013,991	-1718,676	-309,307	0,0034770
MoP-KEP - ARMD-KEP	-1322,792	-1976,052	-669,532	0,0000589
MoP-KEP - MoM-Hüft-TEP	-308,800	-799,240	181,638	0,2835560

Tabelle 4: Zusammenfassung des TukeyHSD-Test für die manuelle Quantifizierung am Mikroskop normiert

Mit diesem Test konnte die ARMD-KEP Gruppe hochsignifikant von den beiden Vergleichsgruppen unterschieden werden ($p < 0,01$). Die Vergleichsgruppen konnten nicht signifikant voneinander unterschieden werden ($p = 0,28$).

4.2.5.2 Manuelle Quantifizierung am PC Bildschirm

Im Mittel ergab sich für die ARMD-KEP Gruppe eine Zellzahl von 1618, für die MoM-Hüft-TEP Gruppe 535 Zellen und für die MoP-KEP Gruppe 179 Zellen. Da bei der Auswertung im Zweifelsfall jede einzelne Zelle markiert worden war, wird davon ausgegangen, dass die Zellzahl mit dieser Methode am genauesten ermittelt werden konnte.

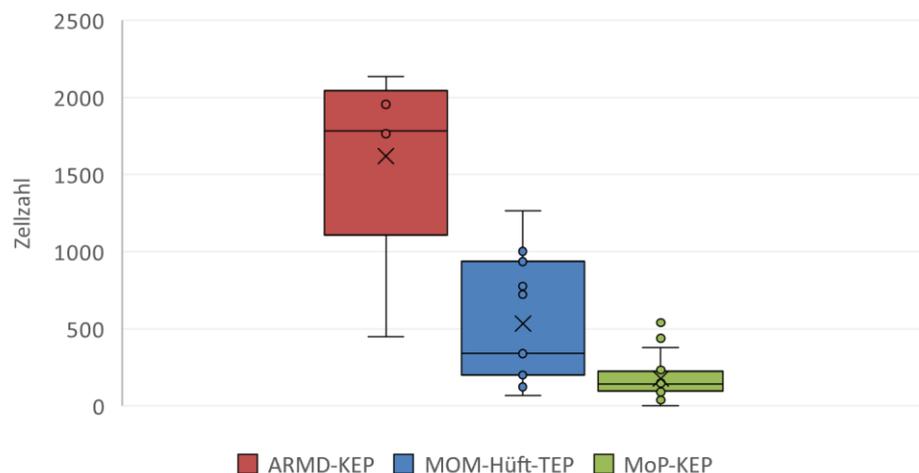


Abbildung 23: Vergleich der Gruppen anhand der manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm

<i>Gruppen</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Summe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
1: ARMD-KEP	5	8090	1618,00	669,87
2: MoM-Hüft-TEP	11	5882	534,73	416,59
3: MoP-KEP	20	3577	178,85	136,02

Tabelle 5: Zusammenfassung der manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm

Eine adverse Reaktion konnte auch bei dieser Quantifizierungsmethode bei der ARMD-KEP Gruppe und der MoM-Hüft-TEP bestätigt werden.

Die statistische Auswertung mittels ANOVA ergab $F(2,33) = 35,36$, $p < 0,01$. Somit unterscheiden sich die Gruppen hochsignifikant voneinander.

<i>Gruppen</i>	<i>Mittelwertdifferenz</i>	<i>Untergrenze</i>	<i>Obergrenze</i>	<i>p adj</i>
MoM-Hüft-TEP - ARMD-KEP	-1083,272	-1537,193	-629,351	0,0000043
MoP-KEP - ARMD-KEP	-1439,150	-1859,945	-1018,354	0,0000000
MoP-KEP - MoM-Hüft-TEP	-355,877	-671,792	-39,961	0,0244823

Tabelle 6: Zusammenfassung des TukeyHSD-Test für manuelle die Quantifizierung am PC Bildschirm

Mit dem TukeyHSD-Test konnte die ARMD-KEP Gruppe hochsignifikant von beiden Vergleichsgruppen unterschieden werden ($p < 0,01$). Die Vergleichsgruppen unterschieden sich auch signifikant voneinander ($p = 0,02$).

4.2.5.3 CD3-Quantifier

Mit dem CD3-Quantifer konnte im Mittel für die ARMD-KEP Gruppe eine Zellzahl von 882 Zellen, für die MoM-Hüft-TEP Gruppe von 340 Zellen und für die MoP-KEP Gruppe 224 Zellen ermittelt werden.

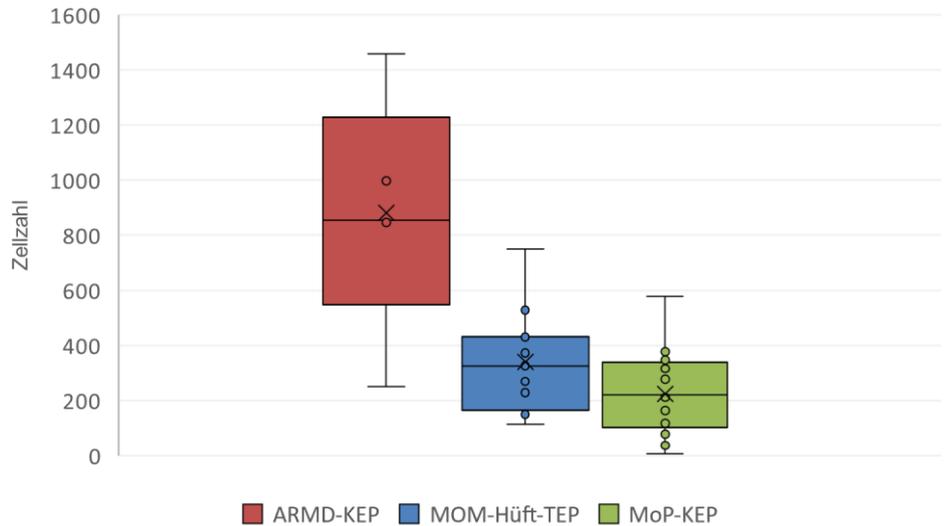


Abbildung 24: Vergleich der Gruppen anhand des CD3-Quantifiers

<i>Gruppen</i>	<i>Anzahl</i>	<i>Summe</i>	<i>Mittelwert</i>	<i>Standardabweichung</i>
1: ARMD-KEP	5	4409	881,80	432,02
2: MoM-Hüft-TEP	11	3737	339,73	187,94
3: MoP-KEP	20	4483	224,15	144,00

Tabelle 7: Zusammenfassung des CD3-Quantifiers

Den Grenzwert für eine adverse Reaktion konnte bei der Quantifizierung anhand des CD3-Quantifiers nur die ARMD-KEP Gruppe überschreiten. Bei der MoM-Hüft-TEP Gruppe konnte der CD3-Quantifier keine adverse Reaktion bestätigen.

Die statistische Auswertung mittels ANOVA ergab $F(2,33) = 19,13$, $p < 0,01$. Somit unterscheiden sich die Gruppen hochsignifikant voneinander.

<i>Gruppen</i>	<i>Mittelwertdifferenz</i>	<i>Untergrenze</i>	<i>Obergrenze</i>	<i>p adj</i>
MoM-Hüft-TEP - ARMD-KEP	-542,072	-823,650	-260,495	0,0001204
MoP-KEP - ARMD-KEP	-657,65	-918,679	-396,620	0,0000017
MoP-KEP - MoM-Hüft-TEP	-115,577	-311,546	80,392	0,3290831

Tabelle 8: Zusammenfassung des TukeyHSD-Test für den CD3-Quantifier

Mit dem TukeyHSD-Test konnte die ARMD-KEP Gruppe hochsignifikant von den beiden Vergleichsgruppen unterschieden werden ($p < 0,01$). Die Vergleichsgruppen konnten nicht signifikant voneinander unterschieden werden ($p = 0,33$).

4.3 Vergleich der Quantifizierungsmethoden

Zu klären ist, ob die Quantifizierungsmethoden nicht signifikant unterschiedliche Zählwerte liefern und wie viel Zeit zur Ergebnisfindung benötigt wird.

4.3.1 Vergleich anhand der ermittelten Zellzahl innerhalb der Gruppen

Die statistische Auswertung mittels ANOVA ergab:

$$F(2,12) = 2,33, p = 0,14$$

für den Vergleich der Zählmethoden in der ARMD-KEP Gruppe,

$$F(2,30) = 1,30, p = 0,29$$

für den Vergleich der Zählmethoden in der MoM-Hüft-TEP Gruppe,

$$F(2,57) = 2,95, p = 0,06$$

für den Vergleich der Zählmethoden in der MoP-Knie-TEP Gruppe.

Daraus geht hervor, dass die Zählmethoden stets nicht signifikant unterschiedliche Zellzahlen hervorbringen und somit vergleichbare Ergebnisse liefern.

Unter der Annahme, dass mit der manuellen CD3-Quantifizierung am PC Bildschirm die Auszählung am genauesten gelungen ist, ergeben sich folgende Abweichungen der anderen beiden Quantifizierungsmethoden von der manuellen CD3-Quantifizierung am PC Bildschirm:

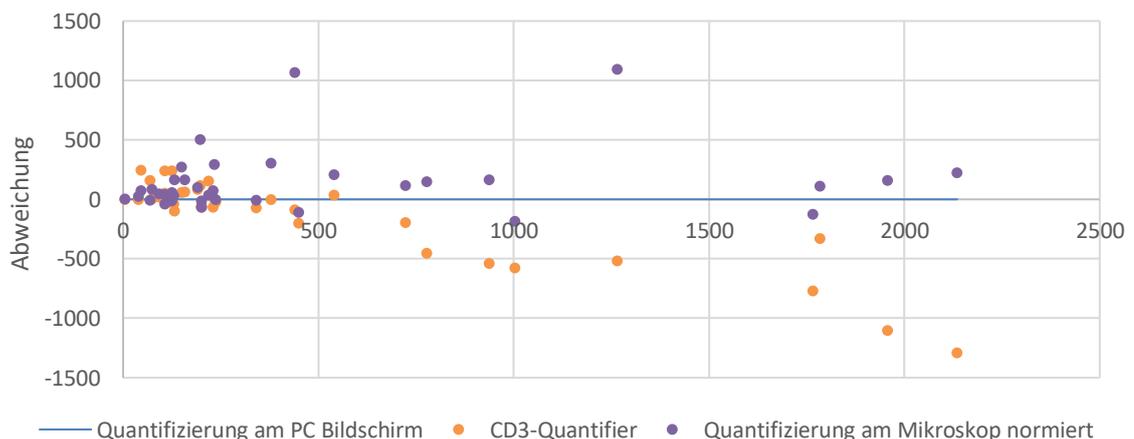


Abbildung 25: Absolute Abweichung des CD3-Quantifiers und der manuellen Quantifizierung am Mikroskop von der als Goldstandard definierten manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm

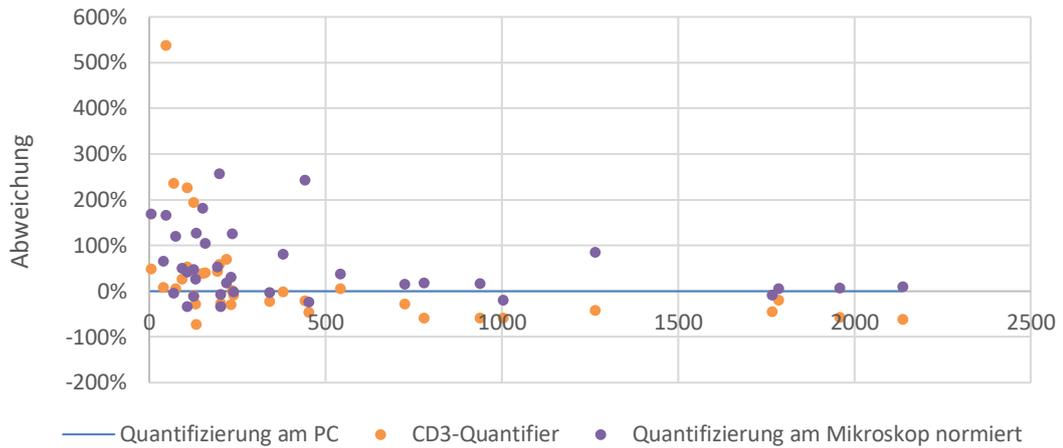


Abbildung 26: Prozentuale Abweichung des CD3-Quantifiers und der manuellen Quantifizierung am Mikroskop von der als Goldstandard definierten manuellen Zählung am PC Bildschirm

Ob ein linearer Zusammenhang des absoluten Zählfehlers durch den CD3-Quantifier im Verhältnis zur manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm besteht, wurde durch eine lineare Regression überprüft. Es ergab sich eine Gerade mit einem Steigungskoeffizienten von -0,55 und einem R^2 von 0,84.

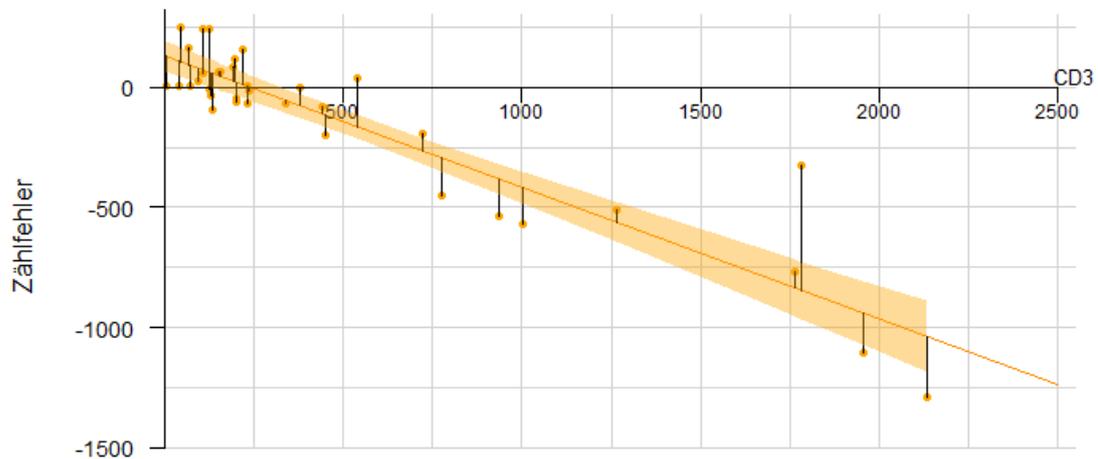


Abbildung 27: lineare Regression des absoluten Zählfehlers des CD3-Quantifiers im Verhältnis zur manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm

4.3.2 Vergleich anhand der Auswertezeit

4.3.2.1 Manuelle Quantifizierung am Mikroskop

Bei der Auswertung anhand des mikroskopisch ermittelten CD3 Focus Scores stieg die benötigte Zeit linear zur Zellzahl ($R^2 = 0,99$) und hing stark von der individuellen Schnelligkeit des Zählers ab. Die längste Zeit betrug 22,2 Minuten für 2842 Zellen. Im Mittel lag die Zeit für die ARMD-KEP Gruppe bei 15,6 Minuten, für die MoM-Hüft-TEP Gruppe bei 6,1 Minuten und für die MoP-KEP Gruppe bei 3,4 Minuten.

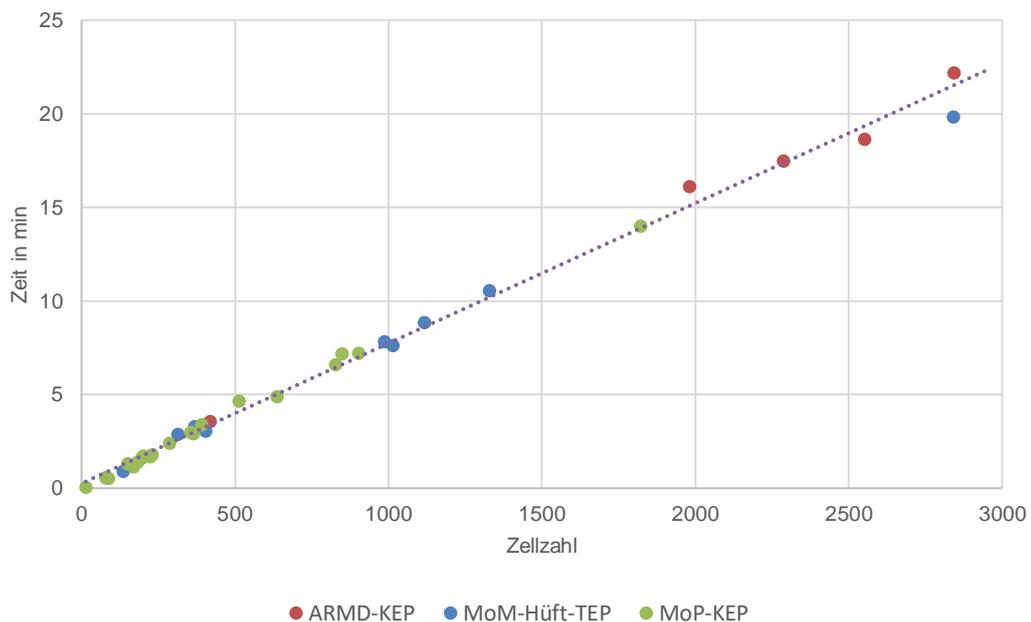


Abbildung 28: Auswertezeit für die manuelle Quantifizierung am Mikroskop

4.3.2.2 Manuelle Quantifizierung am PC Bildschirm

Bei der CD3 Focus Score Bestimmung durch die manuelle Quantifizierung am PC Bildschirm stieg die erforderliche Auswertezeit linear zur Zellzahl ($R^2 = 0,99$). Im Mittel lag die Zeit für die ARMD-KEP Gruppe bei 12,2 Minuten, für die MoM-Hüft-TEP Gruppe bei 4,0 Minuten und für die MoP-KEP Gruppe bei 1,4 Minuten.

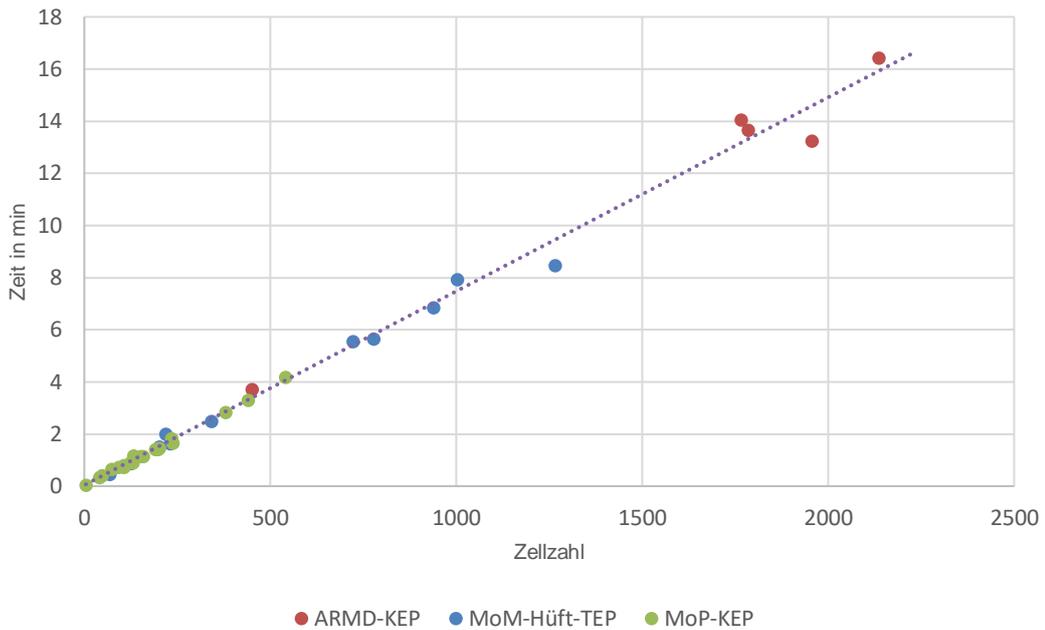


Abbildung 29: Auswertzeit für die manuellen Quantifizierung am PC Bildschirm

4.3.2.3 CD3-Quantifier

Der CD3-Quantifier benötigt bei der ARMD-KEP Gruppe im Mittel 2,34 Minuten, für die MoM-Hüft-TEP Gruppe 0,83 Minuten und für die MoP-KEP Gruppe 0,75 Minuten. Die Auswertzeit betrug stets unter 3,5 Minuten. Das R^2 für die Ausgleichgerade betrug 0,65. Eine lineare Zunahme der Auswertzeit mit der Anzahl der zu zählenden Zellen ist also nur zu 65% erklärbar.

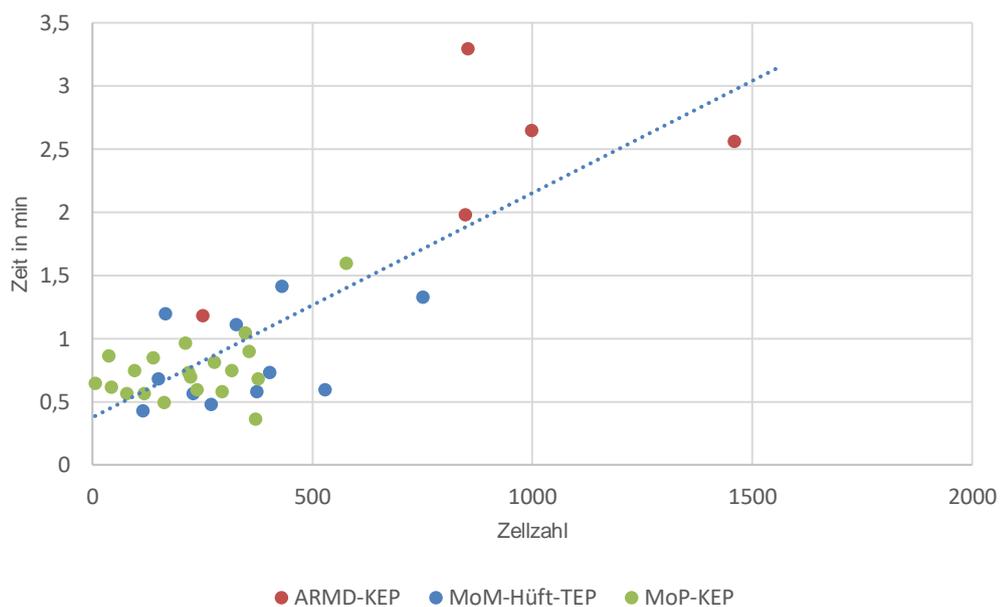


Abbildung 30: Auswertzeit für den CD3-Quantifier

4.4 Prävalenz der ARMD-KEP-Fälle

Nach Abgleich mit der Datenbank ergab sich in einem Zeitraum vom 02.11.2017 bis 27.09.2018 unter insgesamt 631 eingeschickten MoP-Knie-Präparaten mit einem SLIM Typ I oder SLIM Typ VI eine Prävalenz der ARMD-KEP Fälle von 0,79%.

5 Diskussion

5.1 Zusammenfassung

Die Gelenk-Endoprothetik gilt als große Errungenschaft im Hinblick auf die medizinische Versorgung von Gelenkleiden im fortgeschrittenen Stadium (EPRD, 2017). Durch die stetige Verbesserung der Materialien und Prothesentypen kommen Prothesen auch schon für verhältnismäßig jüngere Patienten in Frage, müssen aber auch länger halten, da Wechseloperationen unerwünscht sind und Patienten auch noch im höheren Alter einen aktiven Lebensstil verfolgen wollen. Der Aufbau von großen Erfassungssystemen wie des Endoprothesenregisters Deutschland (EPRD), welches mittlerweile über die Hälfte aller in Deutschland durchgeführten Erst- und Wechseloperationen registriert, trägt in diesem Zusammenhang zur Qualitätssicherung und Weiterentwicklung der Endoprothesensysteme bei. Eine verpflichtende Teilnahme am EPRD wird durch die EndoCert Initiative der DGOOC vorangetrieben.

Trotz mittlerweile sehr langer Standzeiten sowohl von Hüft- als auch Kniegelenk-Endoprothesen kommt es in bis zu 40 % der Fälle in einem Zeitraum von bis zu 25 Jahren zu einem Implantatversagen (Evans et al., 2019). Mit einem solchen Implantatversagen geht häufig eine komplizierte Vorgeschichte einher, während der der Patient durch Ungewissheit und Schmerzen geplagt wird und zahlreiche ärztliche Konsultationen erfolgen müssen. Bevor die definitive Entscheidung zur Wechseloperation fällt, muss eine umfangreiche Diagnostik zur Ursachenabklärung durchgeführt werden. Aber auch eine Wechseloperation bedeutet nicht, dass der Patient danach zu 100% beschwerdefrei ist (Grammatopoulos et al., 2009).

Die Mehrheit der Revisionen muss in den ersten 5 Jahren nach Erstimplantation durchgeführt werden (Lombardi et al., 2014). Die häufigsten Begründungen für Folgeeingriffe am Kniegelenk sind aseptische Lockerung (31,8%), Infektion (22,3%), Bandinstabilität (9,9%), Implantatverschleiß (6,4%) und Bewegungseinschränkungen (4,3%) (EPRD, 2017). Eine frühe Revision (< 1 Jahr) hat häufig eine Infektion oder ossäre Instabilität als Ursache, während spätere (> 3 Jahre) eher durch aseptische Lockerung, Instabilität oder PE-Abnutzung zu Stande kommen (Thiele et al., 2015).

Die in den letzten Jahren aufgetretene Problematik der MoM-Hüft-Implantate und die medienwirksame Rückrufaktion des Prothesenherstellers DePuy Orthopaedics (Warsaw, IN/USA) haben zu einer Abkehr von dieser Materialkombination bei Hüftgelenk-

Endoprothesen geführt. Ein Zusammenhang zwischen Metallabriebpartikeln und adversen Reaktionen, die zum Implantatversagen führen, konnte klar gezeigt werden. (Langton et al., 2013; Pandit et al., 2008; Smith et al., 2012).

Die histopathologische Konstellation mit hohem ALVAL-Score und dem Vorliegen einer abriebinduzierten adversen Reaktion, die für die MoM-Hüft Fälle typisch ist, lassen sich aber auch in nicht-Hüft Fällen nachweisen (Laitinen et al., 2017; Thakur et al., 2013). Aus denen in dieser Arbeit erfassten Daten geht hervor, dass auch in seltenen Fällen bei Kniegelenk-Endoprothesenversagen eine MoM-ähnliche adverse Reaktion vorliegen kann, wobei die entzündliche und immunologische Ausprägung denen der adversen MoM-Reaktion von Hüftgelenk-Endoprothesen ähnelt, ja sogar übertrifft.

5.2 Diagnostisches Vorgehen bei problematischer MoM-Hüfte

Für die Entscheidung, ob eine Wechseloperation bei einer problematischen MoM-Hüfte durchgeführt werden sollte, spielen verschiedene Faktoren eine Rolle. Patienten mit einer revisionsbedürftigen MoM-Hüftendoprothese stellen sich zumeist mit Schmerzen bei Belastung oder in Ruhe und Bewegungseinschränkungen im Hüftgelenk vor, können aber auch noch symptomfrei sein (Otto et al., 2006). Manche Patienten berichten von einem Klicken der Prothese bei Bewegung (Drummond et al., 2015). Neben einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung sollte zur weiteren Abklärung eine radiologische Diagnostik mittels Röntgen, CT, Ultraschall oder MRT stattfinden. Im konventionellen Röntgen können Aufhellungssäume entlang des Schafts im Knochen auf eine Lockerung der Prothese hindeuten. Potentielle Gewebeveränderungen, wie die für die MoM-Hüfte typischen Pseudotumoren und Flüssigkeitsansammlungen, können kostengünstig und sicher mit Hilfe von Ultraschall nachgewiesen werden (Kwon et al., 2014). Ein MRT mit „metal artefact reduction sequence“ (MARS) hat sich als besonders geeignete Methode erwiesen, um präoperativ Hinweise auf eine adverse Reaktion zu erlangen. Hiermit können sogar Gewebereaktionen bei asymptomatischen Patienten nachgewiesen werden (Thomas et al., 2013). Adverse Reaktionen sollten bei der Differentialdiagnose mit in Betracht gezogen werden, da sie auch mit einer höheren Inzidenz für periprothetische Infektionen einhergehen (Abdel Karim et al., 2018). Periprothetischer Infekt und adverse Reaktion vor einer histologischen Untersuchung voneinander abzugrenzen ist schwer, da bei beiden serologische Entzündungsmarker wie BSG und CRP erhöht sein können (Abdel Karim et al., 2018).

Nach aktueller Empfehlung sollten systemische Nachuntersuchungen bei allen Patienten mit MoM-Gleitpaarungen in der Hüfte erfolgen (Günther et al., 2013). Neben einer

Infektionsabklärung ist eine laborchemische Überwachung der Metallionenkonzentrationen im Blut angebracht, wobei eine Konzentration von $> 7 \mu\text{g/l}$ als bedenkliche Konzentration für die Entstehung von adversen Reaktionen angesehen wird. Relevante systemische Auswirkungen werden jedoch erst ab $300 \mu\text{g/l}$ vermutet (European Commission, Directorate General for Health & Consumers, 2014), obwohl neuere Ergebnisse nahelegen, dass die Metallionenbestimmung im Blut von symptomatischen Patienten nicht immer richtungsweisend ist, um systemische Auswirkungen festzustellen (Pahuta et al., 2016). Risikofaktoren für eine erhöhte Metallionenkonzentration im Blut von MoM-Hüft Patienten sind weibliches Geschlecht, erhöhte sportliche Aktivität, bilaterale THA und große Hüftköpfe, sowie lange Standzeiten (Kasperek et al., 2018).

Trotz dieser Diagnostik ist gerade bei asymptomatischen Patientin mit nachgewiesener ALTR die Indikation zur Revisionsoperation nicht einfach zu stellen, da auch abwartende Vorgehensweisen mit engmaschigen Kontrolluntersuchungen angewendet werden können (Günther et al., 2013).

5.3 Pathomechanismen bei MoM-Hüftgelenk-Endoprothesenversagen

Nach aktuellem Forschungsstand werden verschiedene Ausgangspunkte für die Abriebpartikel bei MoM-Hüften angenommen. Faktoren, die Abrieb an der MoM-Gleitpaarung zwischen dem metallischen Hüftkopf und der Pfanne begünstigen, sind die Größe des Hüftkopfes ($>36\text{mm}$), das verwendete Material mit deutlich schlechteren Abriebeigenschaften als Keramik (1,5 - 4-fache Abriebrate von MoP gegenüber CoP-Gleitpaarungen) und Fehlstellungen gegenüber der Pfanne mit unerwünschten Kontakten zwischen Kopf und Pfannenrand. (Clarke und Gustafson, 2000; Williams et al., 2008).

Der modulare Aufbau der THA kann zusätzlich im Bereich des Kopf/Schaft-Überganges bzw. des Schaft/Stamm-Überganges bei doppeltem modularem Aufbau der Prothese Abrieb generieren. Dieser Vorgang wird als Trunniose bezeichnet (Drummond et al., 2015). Bei modularen Endoprothesen wird der Konus des Schafts (Trunnion) intraoperativ in der Öffnung des Kopfes (Taper) versenkt und festgeklemmt. Diese Verbindung kann sich durch starke Scherbewegungen, die abhängig von der Größe des verwendeten Kopfes und dem Aktivitätsniveau des Patienten sind, lösen und dabei zu vermehrten Abriebprodukten und Korrosion (mechanically assisted crevice corrosion, MACC) führen (Drummond et al., 2015; Elkins et al., 2014). Gerade große Hüftköpfe ($>36\text{mm}$), bieten zwar einen erhöhten Bewegungsspielraum und sind allgemein stabiler, führen aber durch stärkere Drehbewegungen auf dem Schaft zu vermehrtem Konusabrieb und Randbelastung (Dyrkacz et al., 2013; Moskal und Stover, 2015). Dieser Mechanismus

ist unabhängig von der verwendeten Gleitpaarung und kann sowohl bei MoM als auch bei MoP oder Gleitpaarungen für metallischen Abrieb und Korrosion führen, da der modulare Aufbau der Prothese ausschlaggebend ist.

Zu unterscheiden gilt es zwischen der HRA, bei der kein modularer Aufbau verwendet wird, und der THA, bei der in manchen Modellen sogar doppelte Modularität (zwischen Kopf/Hals und Hals/Stamm) vorliegen kann. Langton et al. stellten fest, dass bei Patienten mit dysfunktionaler HRA höhere Metallionenkonzentrationen im Blut festgestellt werden konnten als bei Patienten mit THA (Langton et al., 2013). Bei THA Patienten lag hingegen eine ausgeprägtere Gewebedestruktion und ein höherer ALVAL-Score vor, wonach der Abrieb durch Trunniose als biologisch aktivere und gewebeschädigendere Form angesehen wird als der Abrieb, der in einer MoM-Gleitpaarung entsteht (Langton et al., 2013; Pastides et al., 2013). Der Kobaltwert im Blut scheint bei Trunniose höher als der Chromwert zu sein. Bei Verschleißerscheinungen durch die Gleitpaarung sind die Werte eher gleich oder der Chromwert höher. Bei symptomatischen Patienten mit einem Titan-Schaft und einem Kobalt/Chrom-Kopf wird eine Umstellung auf einen Keramik-Kopf empfohlen (AE - Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik, 2016).

5.4 Einordnung der ARMD-KEP

Die ARMD-KEP Fälle stellen ein bisher noch wenig wahrgenommenes Phänomen dar (Laitinen et al., 2017). Eine Prävalenz von 0,79% bezogen auf alle aseptischen, abriebpartikelenthaltende SLIM-Präparate konnte ermittelt werden. Die geringe Fallzahl (n=5) aus dem Gesamtkollektiv von über 600 Einsendungen begründet sich somit in der sehr niedrigen Prävalenz der ARMD-KEP. Trotzdem hat diese Form des Endoprothesenversagens eine hohe Relevanz für Patienten, Ärzte und Prothesenhersteller.

Die Problematik tritt sowohl bei gekoppelten als auch nicht gekoppelten Prothesensystemen auf, wie in dieser Arbeit gezeigt werden konnte. Die extrem hohen Konzentrationen von CD3+ Lymphozyten, die sogar teilweise die der MoM-Hüft Präparate übertreffen, sprechen für eine sehr ausgeprägte immunologische Reaktion.

Bei 4 von 5 Patienten ging der Wechseloperation, bei der das MoM-ähnliche Reaktionsmuster festgestellt wurde, eine lange Vorgeschichte mit vielen Wechseloperationen und nie völliger Problemfreiheit voraus, was für eine multifaktorielle Ätiologie spricht. Die kurzen Standzeiten und der Infektionsausschluss sprechen für eine sehr früh einsetzende aseptische Lockerung (Thiele et al., 2015). Auch in der histopathologischen Untersuchung der SLIM konnten keine Anzeichen für ein septisches Geschehen vorgefunden werden (V. T. Krenn et al., 2017).

Bei keinem der ARMD-KEP Präparate konnten PE-Partikel in der SLIM festgestellt werden. Eine makroskopisch sichtbare PE-Abnutzung, wie sie bei 2 Patienten intraoperativ beschrieben wurde, konnte somit mikroskopisch nicht bestätigt werden. Aus histopathologischer Sicht kann angenommen werden, dass die immunologischen Veränderungen in der SLIM hauptsächlich durch Metallabriebpartikel und Metallionen bzw. eine allergische Reaktion auf die Prothesenbestandteile hervorgerufen worden sind und zu einer adversen Reaktion geführt haben (SLIM Typ VI).

5.5 Hypersensitivität oder direkte Toxizität der Metallpartikel?

Metallische Implantate werden in vielen medizinischen Fachbereichen angewandt. Von Palladium-/Titanimplantaten in der Zahnmedizin über Osteosynthesematerial aus Eisen, Chrom, Nickel und Molybdän bis hin zu Herzschrittmachern mit Titanbeschichtung. Auf welche Weise metallische Prothesen oder deren Abriebprodukte das umliegende Gewebe schädigen, ist nicht vollständig geklärt.

Als Ursache einer adversen Reaktion bei Kniegelenk-Endoprothesen wurde in den meisten bisherigen Studien eine Hypersensitivität auf die verwendeten Materialien (Cobalt-Chrom Komponente) angenommen, da gezeigt werden konnte, dass es nach einem Wechsel auf hypoallergene Zirkonium-Titan Implantate zu einer Symptomlinderung kam (Thakur et al., 2013; Thomsen et al., 2016). Die Entstehung einer adversen Reaktion durch direkte Toxizität von metallischen Abriebpartikeln wurde in der Arbeit von Laitinen et al. in Betracht gezogen, da hier eine Abriebsituation mit Metallose vermutet wurde (Laitinen et al., 2017).

Da in der hier durchgeführten Analyse bei allen ARMD-KEP Fällen Metallpartikel in der SLIM gefunden werden konnten, wird die Entstehung der adversen Reaktion auf dem Boden einer Abriebsituation (SLIM Typ I/VI) mit direkter Partikeltoxizität favorisiert. Der maximal hohe ALVAL-Score bei den ARMD-KEP Fällen mit Revisionsendoprothesen deutet allerdings auf eine Mischform hin, bei dem eine Hypersensitivität gegenüber metallischen Bestandteilen an der Entstehung der adversen Reaktion beteiligt ist (Campbell et al., 2010).

Eine präoperative Hypersensitivitätsabklärung in Form eines Epikutantests ist möglich, gehört aber nicht zur Standard-Diagnostik und wurde bei keinem der 5 Fälle durchgeführt. Eine positive Hautreaktion beim Epikutantest bedeutet nämlich keine klare Kontraindikation für die Implantation einer Prothese mit allergenen Bestandteilen (Thakur et al., 2013). Ein postoperativer Test auf eine Hypersensitivität bei symptomatischen Patienten stellte sich ebenfalls nicht als zielführend dar, da hierdurch bisher nicht reliabel zwischen stabilen und fehlgeschlagenen Prothesen unterschieden werden konnte

(Granchi et al., 2012). Falls eine Allergie im Vorhinein bekannt ist, können als Alternative zu der Standardprothese auch beschichtete oder keramische Prothesen in Absprache mit dem Patienten verwendet werden (AWMF, 2018).

5.6 Mögliche Pathomechanismen bei Kniegelenk-Endoprothesenversagen

Da bei allen ARMD-KEP Präparaten Metallpartikel histologisch nachgewiesen werden konnten, stellt sich auch hier die Frage nach deren Ursprung. Bei den verwendeten Knieendoprothesensystemen besteht keine direkte Kommunikation der metallischen Gelenkflächen. Bei korrekter Positionierung der Prothese sorgt das Inlay dafür, dass zwei Gelenkflächen entstehen, bei denen jeweils Metall und PE aufeinandertreffen. Ein Abrieb durch mechanische Belastung der artikulierenden Gelenkflächen wie in der MoM Gleitpaarung in der Hüfte ist also nicht wahrscheinlich (Smet et al., 2008). Im Folgenden sollen verschiedene Mechanismen diskutiert werden, die für den Abrieb in Frage kommen könnten.

5.6.1 Möglicherweise sekundärer Metall/Metall-Kontakt?

Bei den ARMD-KEP Fällen ging aus dem Operationsbericht hervor, dass bei dem Patienten mit Oberflächenersatz ein makroskopisch sichtbarer sekundärer Metall/Metall-Kontakt bestand und ein PE Aufbruch des medialen Kompartiments vorlag. Eine mögliche Erklärung ist, dass es gerade durch längere Standzeiten, wie es bei diesem Patienten der Fall war, zu einer PE-Abnutzung des Inlays gekommen ist und die metallischen Basisträgerplatten aufeinandergetroffen sind. Möglicherweise kann auch ein bewegungsabhängiger sekundärer Metall/Metall-Kontakt entstehen, wenn die Prothese nicht korrekt ausgerichtet ist oder es durch ungewöhnlichen Bewegungsspielraum zu extremen Positionierungen der Komponenten kommt. Lokale Osteopenie mit Dislokation und hoher BMI der Patienten müssen als Ursache für Fehlbelastung berücksichtigt werden. Bei achsgeführten Prothesen ohne Rotationsmöglichkeit im Kniegelenk können die Kräfte einer Drehbewegung für vermehrte PE-Abnutzung des Inlays sorgen. Bei den anderen 4 Fällen lag kein makroskopischer sekundärer Metall/Metall-Kontakt vor, was aber einen bewegungsabhängigen Kontakt nicht sicher ausschließt.

5.6.2 Fehlbelastung der Kopplungsstelle bei gekoppelten Prothesen

Bei 4 von 5 der untersuchten Fälle handelte es sich um gekoppelte Revisionsendoprothesensysteme. Durch die Kopplung wird eine erhöhte Stabilität im Kniegelenk erreicht, das Bewegungsausmaß nimmt jedoch ab. Die Kraftübertragung erfolgt zum größten Teil

über die Kondylen der Prothese, wobei aber nicht auszuschließen ist, dass auch die Kopplung beansprucht wird und dadurch Belastungen auftreten, die zu Metallabrieb führen. Die Modularität der Komponenten macht diese Form der Endoprothesen außerdem anfälliger für Fehler, die ein Implantatversagen begünstigen können. Kopplungssysteme mit MoM-Materialkombinationen der Kopplung führen dazu, dass Metallkomponenten aufeinandertreffen, sodass trotz MoP-Knieendoprothese metallische Flächen artikulieren. Auch eine MoP-Kopplung kann nach PE Abnutzung dazu führen, dass Metallkomponenten aufeinandertreffen.

In einer Studie von Laitinen et al. wurden bei fast allen Patienten mit einem MoM-Kopplungssystem erhöhte Kobalt- und Chromspiegel im Blut nachgewiesen ($> 5 \mu\text{g/l}$), während in einer MoP-Vergleichsgruppe dies sehr viel weniger ausgeprägt war (Laitinen et al., 2017). Eine vollständige histopathologische Klassifikation mit Nachweis von Metallpartikeln und SLIM Typus wurde in dieser Arbeit nicht durchgeführt.

5.6.3 Nomenklaturvorschlag: „Hingiose“

Bei 2 von 5 Fällen konnten mit Hilfe des Partikelalgorithmus Korrosionspartikel in Form von Chrom-Orthophosphat in der SLIM identifiziert werden. Chrom-Orthophosphat ist ein phosphoryliertes Korrosionsprodukt von Kobalt-Chrom-Molybdän (CoChMo) (Krenn et al., 2014b). Korrosionserscheinungen durch den modularen Aufbau von Kniegelenk-Endoprothesen sind bisher nur in biomedizinischen Retrieval-Studien von explantierten Prothesen beschrieben worden (Arnholt et al., 2014, 2016). Auch ein direkter Nachweis von Korrosionspartikeln in der SLIM, welcher zusätzlich mit gehäufterem Auftreten von Hypersensitivitätsreaktionen und ALTRs in Verbindung zu stehen scheint, wird bisher unverwechselbar mit der MoM Gleitpaarung bei Hüftgelenk-Endoprothesen assoziiert (Huber et al., 2009; Perino et al., 2018).

Da bei den hier untersuchten ARMD-KEP-Fällen mit Korrosionsnachweis kein offensichtlicher sekundärer Metall/Metall-Kontakt bestand und jeweils ein gekoppeltes Revisionsendoprothesensystem vorlag, kann die Kopplung als Ausgangspunkt von Abrieb und Korrosion in Betracht gezogen werden (Laitinen et al., 2017; McMaster und Patel, 2013). Als Bezeichnung hierfür wird analog zur Trunniose bei dysfunktionellen MoM-Hüftgelenk-Endoprothesen der Begriff „Hingiose“ für dysfunktionelle gekoppelte Kniegelenk-Endoprothesensysteme vorgeschlagen. „Hinge“ ist die englische Bezeichnung für Scharnier- bzw. Kopplungsmechanismus und soll verdeutlichen, dass hier der Ursprung der Korrosion vermutet wird. Für die Entstehung einer Hingiose wird ein multifaktorielles Geschehen angenommen, bei dem Prothesenmodell, Material, Standzeit, Dislokation oder

fehlerhafte Positionierung der Prothese und die Anzahl der vorausgegangenen Wechseloperationen eine Rolle zu spielen scheinen. Weitere Untersuchungen dieses seltenen Phänomens sollten unternommen werden, um Aussagen über die Bioaktivität der Korrosionspartikel und die klinische Relevanz treffen zu können.

5.6.4 Weitere potentielle Ursachen

Da bei 4 von 5 Patienten schon mehrfache Voroperationen durchgeführt worden waren, könnten von früheren Eingriffen immer noch Drittkörper wie Zement vorhanden sein. Kleine Zirkondioxid (ZrO_2) -Partikel konnten bei einem Patienten in der SLIM gefunden und nach dem Partikelalgorithmus klassifiziert werden. Sie kommen als Röntgenkontrastmittel im Zement vor und sind besonders hart, wodurch ein Metallabrieb verursacht werden könnte.

Es gibt ältere Endoprothesen, deren metallischer Aufbau mehrteilig ist und die konisch verklemmt werden. Löst sich diese Verklemmung, wie bei Patient 3, ist ein Metallabrieb möglich. Dies könnte auch bei modernen modularen Prothesen im Versagensfall passieren.

Seltenen Fallberichten zur Folge werden Prothesenbestandteile, wie dislozierte Metall-Clips oder Patellaluxationen, und Fremdmaterial, welches durch die verwendete Säge bei der Wechseloperation eingebracht worden zu sein scheint, für eine Metallose im Kniegelenk verantwortlich gemacht (Klontz et al., 2014; Saad et al., 2018).

5.7 ALVAL-Score zur Bewertung geeignet?

Die histopathologische Evaluation der SLIM von MoM-Hüft-Präparaten mit dem ALVAL-Score ist gängige Praxis. Der Definition nach beschreibt der ALVAL-Score Läsionen bei MoM-Hüften und soll dabei helfen zwischen Hypersensitivität und direkter Toxizität von Metallpartikeln zu unterscheiden (Campbell et al., 2010). Zur Übertragbarkeit auf Kniegelenk-Endoprothesenfälle liegen noch keine Daten vor. Wegen der hohen pathomorphologischen Ähnlichkeit der ARMD-KEP und MoM-Hüft-TEP-Präparate wurde der ALVAL-Score als geeignete Methode angesehen, um einen Vergleich durchzuführen.

PE-Partikel, die nur in der MoP-Knie Gruppe gefunden werden konnten, unterscheiden sich in ihren Auswirkungen auf das umliegende Gewebe gegenüber Metallpartikeln durch eine vordergründige Makrophagen/Fremdkörper-Riesenzell-Aktivierung. Dieses Reaktionsmuster wird im ALVAL-Score nicht berücksichtigt und stellt die Beurteilung der MoP-KEP Vergleichsgruppe anhand des ALVAL-Scores in Frage.

In neuerer Literatur wird die Reproduzierbarkeit des ALVAL-Scores in Frage gestellt, da eine sehr hohe Interrater-Variabilität gezeigt werden konnte, welche durch die hohe Heterogenität des periimplantären Gewebes und jedes einzelnen Präparates zustande kommt (Smeekes et al., 2017).

5.8 Beurteilung SLIM-Konsensusklassifikation

Für die histopathologische Untersuchung und Klassifikation werden Gewebeproben benötigt, die während einer Revisions-OP gewonnen werden. Für die Beurteilung des Materials hat sich die international angewendete SLIM-Konsensusklassifikation bewährt. Sie weist eine hohe Reproduzierbarkeit auf (ICC = 0,84) und korreliert stark mit der mikrobiologischen Diagnostik (~ 0,9) (Krukemeyer und Möllenhoff, 2011). Die histopathologischen Befunde müssen selbstverständlich immer im Zusammenhang mit klinischen, radiologischen, mikrobiologischen und allergologischen Daten betrachtet werden.

Mit der SLIM-Konsensusklassifikation lassen sich die Membranen in verschiedene Subtypen unterteilen, deren histopathologischer Aufbau Rückschlüsse über die Ursache der Membranentstehung und letztendlich der Prothesenlockerung gibt. Ein Vorteil gegenüber Klassifikationssystemen wie dem ALVAL-Score ist, dass die SLIM-Konsensusklassifikation eine Beurteilung von periimplantärem Gewebe aus sämtlichen Gelenken, in denen Prothesen zum Einsatz kommen, zulässt. Sie ist also als vergleichende Methode zwischen SLIMs aus Knie- und Hüftendoprothesen, wie in dieser Arbeit angewandt, besser geeignet.

Der größte klinische Nutzen der SLIM-Konsensusklassifikation liegt darin, bei zweizeitigen Operationen eine Infektion zu bestätigen (Typ II oder III) oder eine aseptische Genese (Typ I oder IV) anzunehmen. Auch die Unterscheidung von Abriebpartikeln anhand des Partikelalgorithmus, die insbesondere in einer Typ I Membran gefunden werden können, geben Aufschluss über das Implantatversagen (Krenn et al., 2014b). Die histopathologische Diagnostik wird in den allermeisten Fällen postoperativ angewendet, kann aber auch schon intraoperativ mittels Schnellschnitt darüber Aufschluss geben, ob von einem infektiösen Geschehen auszugehen ist. Gerade bei low-grade Infektionen ist die histopathologische Diagnostik der laborchemischen Bestimmung von CRP und Leukozyten überlegen (Bauer et al., 2019; Kölbl et al., 2015; V. T. Krenn et al., 2017).

Sowohl bei den ARMD-KEP-Fällen als auch bei den MoM-Hüft-Fällen wurde ein SLIM Typ VI festgestellt. Die pathophysiologische Grundlage für die Entstehung dieses Typs ist nicht vollständig geklärt und definiert. Es wird eine Verbindung zum Typ I und Typ IV angenommen, wobei in beiden Fällen ein ausgeprägtes Lymphozyteninfiltrat ausschlag-

gebend ist, welches die adverse Reaktion im Typ VI charakterisiert. Während der Pathomechanismus des Typ VI aus dem Typ I auf einer Kombination aus einer allergischen Hypersensitivitätsreaktion und direkter Partikeltoxizität beruht, ist der Typ VI aus dem Typ IV nur durch die Hypersensitivität definiert. Es kommt also darauf an, ob Metallpartikel in der SLIM gefunden werden können oder nicht. Allergische Reaktionen sollten zusätzlich mit klinischen und immunologischen Befunden ausgeschlossen werden.

Die hohe immunologische Aktivität bei adversen Reaktionen und die langsame Entstehung des Typ VI sprechen für ein chronisch inflammatorisches Geschehen. Bei MoM-Hüften wird deshalb ein erhöhtes Risiko für die Entstehung von Lymphomen diskutiert, was bei SLIM Typ VI Membranen differentialdiagnostisch als Ursache der Lymphozytose in Betracht gezogen werden sollte (Lidgren, 2008).

5.9 Unterschiede in der CD3-Quantifizierung

Die Ermittlung des CD3 Focus Scores durch die verschiedenen Methoden wichen zum Teil stark voneinander ab. Eine mögliche Erklärung für die Abweichungen zwischen der Quantifizierung am Mikroskop und der Quantifizierung am PC Bildschirm liegt in der Heterogenität der Präparate. CD3-Zellen lagen gerade bei Präparaten mit unter 500 Zellen/FoV häufig in Clustern zu mehreren 100 Zellen vor, die bei der Umsetzung von einem runden 1,3 mm² großen Mikroskopbildfeld in ein rechteckiges 1,03 mm² großes digitalisiertes Bild teilweise oder ganz abgeschnitten werden können. Da für den unter dem Mikroskop bestimmten CD3 Focus Score keine Hilfsmittel zur Verfügung standen, ist es hierbei vermutlich häufiger zu Doppelzählungen oder Nicht-Zählen von Zellen gekommen.

Der in dieser Arbeit ermittelte (auf 1,3mm² skalierte) CD3 Focus Score für die MoM-Hüft-TEP Gruppe lag bei 644 Zellen. In der Arbeit von Hopf et al. wurde für Endoprothesen mit MoM-Gleitpaarung und SLIM Typ I ein CD3 Focus Score mit Mittelwert von 1417,6 Zellen ermittelt. Typ VI wird in der Arbeit von Hopf et al. nicht als eigene Gruppe gewertet, da nur die Grundtypen der SLIM beachtet worden sind (Typ I-IV). Alle MoM-Hüften mit adversen Reaktionen wurden dort der Gruppe SLIM Typ I zugeordnet. Der Mittelwert von Hopf et al. liegt deutlich näher an dem der ARMD-KEP Gruppe und betont die Ähnlichkeit der ARMD-KEP Gruppe zu den MoM-Hüften. Der niedrigere Mittelwert für MoM-Hüften, der aus dieser Arbeit hervorgeht, kann durch die Heterogenität der Präparate, Verlust von Zellclustern bei der Skalierung von einer runden 1,3 mm² auf eine rechteckige 1,08 mm² Fläche und durch die geringe Anzahl an verwendeten Präparaten erklärt werden.

Die genaueste Bestimmung des CD3 Focus Scores konnte durch die Quantifizierung am PC Bildschirm erfolgen. Diese Methode als Goldstandard zu definieren ist gerechtfertigt, da hierbei jede einzelne Zelle vom Untersucher ggf. mit Hilfsmitteln gezählt wurde. Für die Quantifizierung am PC Bildschirm als auch für die Auswertung mit dem CD3-Quantifier wurde der exakt gleiche Bildausschnitt ausgewertet, was eine Vergleichbarkeit dieser Methoden nahelegt.

5.10 Beurteilung des CD3-Quantifiers

Wie schon in der Arbeit von Hopf et al. beschrieben, zählt der CD3-Quantifier auch in dieser Untersuchung besonders bei höherer Zellzahl zu wenig Zellen. Die Feststellung, dass bei niedriger Zellzahl auch eine Überschätzung stattfindet, wurde in der Arbeit von Hopf et al. beobachtet und konnte in dieser Arbeit auch mehrfach gezeigt werden. Bei 3 von 6 Präparaten mit Schwierigkeitsstufe 1, 13 von 25 Präparaten mit Schwierigkeitsstufe 2 und 0 von 5 Präparaten mit Schwierigkeitsstufe 3 zählte der CD3-Quantifier mehr Zellen als durch die direkte Quantifizierung am PC ermittelt worden sind. Der Steigungskoeffizient und das R^2 der linearen Regression für den absoluten Zählfehler des CD3-Quantifier weichen nur leicht von den von Hopf et al. ermittelten Werten ab (Steigungskoeffizient von 0,41 vs. 0,55; R^2 von 0,81 vs. 0,84). Bei Präparaten mit vielen Makrophagen, die von einem menschlichen Begutachter eindeutig erkannt werden können, werden diese vom CD3-Quantifier zum Teil als CD3+ Lymphozyten mitgezählt. Da gerade bei der Analyse von SLIM Präparaten mit einem hohen Anteil an Makrophagen zu rechnen ist, muss die Differenzierung zwischen den Zellentypen noch verbessert werden. Bei Zellzahlen von über 2000/FoV kann davon ausgegangen werden, dass der Effekt des Zählens von Makrophagen hinter die fehlerhafte Umrisserkennung von CD3-Lymphozyten zurücktritt, wodurch in diesem Bereich immer zu wenige Zellen gezählt worden sind.

Die Bestätigung einer adversen Reaktion anhand der CD3+ Zellzahl konnte der CD3-Quantifier in dieser Arbeit bei den MoM-Hüft-TEP Präparaten nicht liefern, da der von Hopf et al. ermittelte Grenzwert nicht überschritten wurde, während dies mit der Quantifizierung am Mikroskop und am PC Bildschirm gelang. Für die ARMD-KEP Gruppe konnten alle Quantifizierungsmethoden eine adverse Reaktion bestätigen, wobei in dieser Gruppe der Grenzwert häufig um ein fünffaches übertroffen wurde.

Die Vorteile des CD3-Quantifiers liegen in der automatisierten Anwendung und der erheblichen Zeitersparnis. In Zukunft könnte die Beurteilung von größeren Abschnitten oder mehreren Gewebeproben desselben Patienten eine genauere Bestimmung der

CD3-Zellzahl ermöglichen und so der Heterogenität der SLIM-Präparate entgegen wirken.

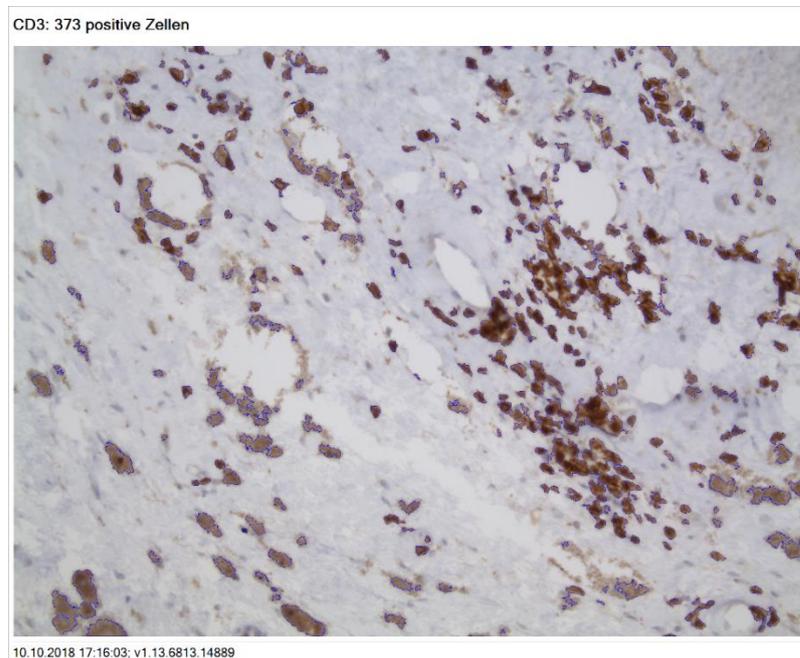


Abbildung 31: schwieriges Präparat mit mitgezählten Makrophagen und Zellclustern, bei dem die vom CD3-Quantifier ermittelte Zellzahl (373) die der direkten Quantifizierung (218) übertrifft.

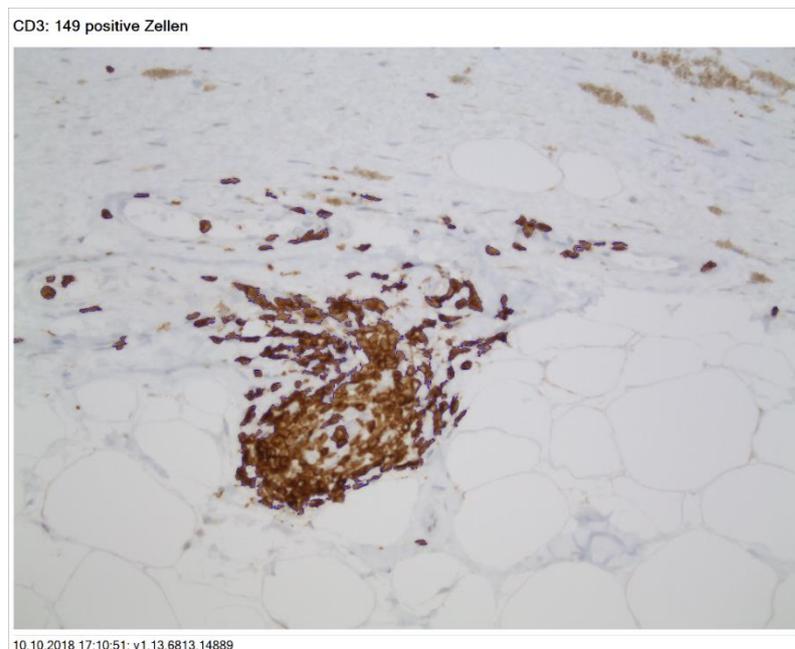


Abbildung 32: In einem Zellcluster wird die Segmentierung der einzelnen CD3+ Zellen vom CD3-Quantifier nicht richtig vorgenommen, wodurch die Software weniger Zellen ermittelt (149) als durch die die manuelle Quantifizierung am PC Bildschirm (200).

5.11 Klinische Implikationen

Die adversen MoM-ähnlichen Reaktionsmuster konnten sowohl bei gekoppelten Prothesensystemen als auch bei einem nicht gekoppelten nachgewiesen werden. Diese Heterogenität an Prothesentypen sprechen für eine Hersteller-unabhängige bzw. Modell-übergreifende Problematik. Zur Anwendung kam ein Oberflächenersatzsystem der Firma DePuy (J&J) und jeweils zwei Revisionsendoprothesensysteme der Hersteller Zimmer und Implantcast.

Für das NexGen® Rotating Hinge Knee (RHK) der Firma Zimmer wurde eine Ausfallwahrscheinlichkeit von 5,7% nach 2 Jahren durch das EPRD ermittelt (EPRD, 2017). Von allen im Register geführten zementierten Knie-Totalendoprothesen ist dieser Wert einer der höchsten (EPRD, 2017). Für das System MUTARS® GenuX® MK der Firma Implantcast liegen keine Angaben zur Ausfallwahrscheinlichkeit vor. Wegen der geringen Fallzahl lassen sich allerdings keine Rückschlüsse ziehen, ob Hersteller- bzw. Modell-spezifische Probleme vorliegen könnten. In der Studie von Laitinen wird jedoch davon abgeraten, sämtliche Prothesen mit einer MoM-Kopplung zu verwenden (Laitinen et al., 2017).

Als allgemeines Fazit lässt sich festhalten, dass ein Problembewusstsein für adverse Reaktionen bei dysfunktionellen Kniegelenk-Endoprothesen geschaffen werden sollte, um eine optimierte Diagnostik zur Unterbindung von MoM-Reaktionsmustern in der Kniegelenk-Endoprothetik zu gewährleisten. Diagnostische Maßnahmen können sich an der MoM-Hüft-Diagnostik orientieren und sollten bei konkretem Verdacht auch im Knie angewandt werden, um adverse Reaktionen mit schwerer lokaler Schädigung und systemischer Ionenintoxikation zu unterbinden.

6 Literaturverzeichnis

- Abdel Karim, M., Andrawis, J., Bengoa, F., Bracho, C., Compagnoni, R., Cross, M., Danoff, J., Della Valle, C.J., Foguet, P., Fraguas, T., Gehrke, T., Goswami, K., Guerra, E., Ha, Y.-C., Klaber, I., Komnos, G., Lachiewicz, P., Lausmann, C., Levine, B., Leyton-Mange, A., McArthur, B.A., Mihalič, R., Neyt, J., Nuñez, J., Nunziato, C., Parvizi, J., Perka, C., Reisener, M.-J., Rocha, C.H., Schweitzer, D., Shivji, F., Shohat, N., Sierra, R.J., Suleiman, L., Tan, T.L., Vasquez, J., Ward, D., Wolf, M., Zahar, A., 2018. Hip and Knee Section, Diagnosis, Algorithm: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J. Arthroplasty*.
- AE - Deutsche Gesellschaft für Endoprothetik, 2016. Stellungnahme der AE zur Metallkorrosion. [online] https://www.ae-germany.com/images/ae/oeffentlich/pdf-handlungsanweisungen/01_Metallkorrosion.pdf [20.12.18].
- Albrektsson, T., Albrektsson, B., 1987. Osseointegration of bone implants: A review of an alternative mode of fixation. *Acta Orthop. Scand.* 58, 567–577.
- Arnholt, C., MacDonald, D.W., Tohfafarosh, M., Gilbert, J.L., Rimnac, C.M., Kurtz, S.M., Klein, G., Mont, M.A., Parvizi, J., Cates, H.E., Lee, G.-C., Malkani, A., Kraay, M., 2014. Mechanically Assisted Taper Corrosion in Modular TKA. *J. Arthroplasty* 29, 205–208.
- Arnholt, C.M., MacDonald, D.W., Malkani, A.L., Klein, G.R., Rimnac, C.M., Kurtz, S.M., Implant Research Center Writing Committee, Kocagoz, S.B., Gilbert, J.L., 2016. Corrosion Damage and Wear Mechanisms in Long-Term Retrieved CoCr Femoral Components for Total Knee Arthroplasty. *J. Arthroplasty* 31, 2900–2906.
- AWMF, 2018. S2k-Leitlinie Gonarthrose. [online] https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/033-004l_S2k_Gonarthrose_2018-01_1.pdf [4.1.19].
- Bauer, T.W., Bedair, H., Creech, J.D., Deirmengian, C., Eriksson, H., Fillingham, Y., Grigoryan, G., Hickok, N., Krenn, Veit, Krenn, Vincent, Lazarinis, S., Lidgren, L., Lonner, J., Odum, S., Shah, J., Shahi, A., Shohat, N., Tarabichi, M., W-Dahl, A., Wongworawat, M.D., 2019. Hip and Knee Section, Diagnosis, Laboratory Tests: Proceedings of International Consensus on Orthopedic Infections. *J. Arthroplasty* 34, S351–S359.
- Bos, I., 2001. [Tissue reactions around loosened hip joint endoprotheses. A histological study of secondary capsules and interface membranes]. *Orthopade* 30, 881–889.
- Bradberry, S.M., Wilkinson, J.M., Ferner, R.E., 2014. Systemic toxicity related to metal hip prostheses. *Clin. Toxicol.* 52, 837–847.
- BVMed, 2014. Technische Tests Beispiel Hüftimplantate. [online] https://www.bvmed.de/de/recht/sicherheit/technische-tests/_2-beispiel-hueftimplantate [13.11.18].
- Campbell, P., Ebramzadeh, E., Nelson, S., Takamura, K., De Smet, K., Amstutz, H.C., 2010. Histological Features of Pseudotumor-like Tissues From Metal-on-Metal Hips. *Clin. Orthop.* 468, 2321–2327.
- Carr, A.J., Robertsson, O., Graves, S., Price, A.J., Arden, N.K., Judge, A., Beard, D.J., 2012. Knee replacement. *Lancet Lond. Engl.* 379, 1331–1340.
- Clarke, I.C., Gustafson, A., 2000. Clinical and hip simulator comparisons of ceramic-on-polyethylene and metal-on-polyethylene wear. *Clin. Orthop.* 34–40.

- Connelly, J.W., Galea, V.P., Matuszak, S.J., Madanat, R., Muratoglu, O., Malchau, H., 2018. Indications for MARS-MRI in Patients Treated With Metal-on-Metal Hip Resurfacing Arthroplasty. *J. Arthroplasty* 33, 1919–1925.
- Conrad, D.N., Dennis, D.A., 2014. Patellofemoral crepitus after total knee arthroplasty: etiology and preventive measures. *Clin. Orthop. Surg.* 6, 9–19. [online] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3942608/figure/F3/> [12.12.18].
- Counsell, A., Heasley, R., Arumilli, B., Paul, A., 2008. A groin mass caused by metal particle debris after hip resurfacing. *Acta Orthop. Belg.* 74, 870–874.
- Dahms, K., Sharkova, Y., Heitland, P., Pankuweit, S., Schaefer, J.R., 2014. Cobalt intoxication diagnosed with the help of Dr House. *The Lancet* 383, 574.
- Davies, A.P., Willert, H.G., Campbell, P.A., Learmonth, I.D., Case, C.P., 2005. An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J. Bone Joint Surg. Am.* 87, 18–27.
- de Steiger, R.N., Hang, J.R., Miller, L.N., Graves, S.E., Davidson, D.C., 2011. Five-year results of the ASR XL Acetabular System and the ASR Hip Resurfacing System: an analysis from the Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry. *J. Bone Joint Surg. Am.* 93, 2287–2293.
- Statistisches Bundesamt, 2019. DRG Statistik 2013-2017. [online] http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/WS0100/_XWD_PROC?_XWD_106/2/XWD_CUBE.DRILL/_XWD_134/D.390/43153 [11..19].
- Drummond, J., Tran, P., Fary, C., 2015. Metal-on-Metal Hip Arthroplasty: A Review of Adverse Reactions and Patient Management. *J. Funct. Biomater.* 6, 486–499.
- Dyrkacz, R.M.R., Brandt, J.-M., Ojo, O.A., Turgeon, T.R., Wyss, U.P., 2013. The Influence of Head Size on Corrosion and Fretting Behaviour at the Head-Neck Interface of Artificial Hip Joints. *J. Arthroplasty* 28, 1036–1040.
- Elkins, J.M., Callaghan, J.J., Brown, T.D., 2014. Stability and trunnion wear potential in large-diameter metal-on-metal total hips: a finite element analysis. *Clin. Orthop.* 472, 529–542.
- EPRD, 2017. EPRD Jahresbericht 2017. [online] https://www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Dateien/Publikationen/Berichte/EPRD-Jahresbericht_2017_Einzelseiten_Online-Version.pdf [31.10.18].
- Ethgen, O., Bruyère, O., Richy, F., Dardennes, C., Reginster, J.-Y., 2004. Health-related quality of life in total hip and total knee arthroplasty. A qualitative and systematic review of the literature. *J. Bone Joint Surg. Am.* 86-A, 963–974.
- European Commission, Directorate General for Health & Consumers, 2014. Opinion on the safety of metal-on-metal joint replacements with a particular focus on hip implants. [online] https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/scientific_committees/emerging/docs/scenihr_o_042.pdf [31.10.18].
- Evans, J.T., Walker, R.W., Evans, J.P., Blom, A.W., Sayers, A., Whitehouse, M.R., 2019. How long does a knee replacement last? A systematic review and meta-analysis of case series and national registry reports with more than 15 years of follow-up. *The Lancet* 393, 655–663.
- Fiehn, A.-M.K., Engel, U., Holck, S., Munck, L.K., Engel, P.J.H., 2016. CD3 immunohistochemical staining in diagnosis of lymphocytic colitis. *Hum. Pathol.* 48, 25–31.
- Gehrke, T., Sers, C., Morawietz, L., Fernahl, G., Neidel, J., Frommelt, L., Krenn, V., 2003. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand is expressed in resident and inflammatory cells in aseptic and septic prosthesis loosening. *Scand. J. Rheumatol.* 32, 287–294.

- Goldring, S.R., Schiller, A.L., Roelke, M., Rourke, C.M., O'Neil, D.A., Harris, W.H., 1983. The synovial-like membrane at the bone-cement interface in loose total hip replacements and its proposed role in bone lysis. *J. Bone Joint Surg. Am.* 65, 575–584.
- Grammatopoulos, G., Grammatopolous, G., Pandit, H., Kwon, Y.-M., Gundle, R., McLardy-Smith, P., Beard, D.J., Murray, D.W., Gill, H.S., 2009. Hip resurfacings revised for inflammatory pseudotumour have a poor outcome. *J. Bone Joint Surg. Br.* 91, 1019–1024.
- Granchi, D., Cenni, E., Giunti, A., Baldini, N., 2012. Metal hypersensitivity testing in patients undergoing joint replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 94-B, 1126–1134.
- Günther, K.-P., Schmitt, J., Campbell, P., Delaunay, C.P., Drexler, H., Ettema, H.B., García-Cimbreló, E., Hannemann, F., Hartmann, A., Huberti, H., Knahr, K., Kunze, J., Langton, D.J., Lauer, W., Learmonth, I., Lohmann, C.H., Lützner, J., Mor-lock, M., Seidler, A., Wimmer, M.A., Zagra, L., 2013. Consensus statement “Current evidence on the management of metal-on-metal bearings”--April 16, 2012. *Hip Int. J. Clin. Exp. Res. Hip Pathol. Ther.* 23, 2–5
- Hansen, T., Otto, M., Buchhorn, G.H., Scharnweber, D., Gaumann, A., Delank, K.S., Eckardt, A., Willert, H.G., Kriegsmann, J., Kirkpatrick, C.J., 2002. New aspects in the histological examination of polyethylene wear particles in failed total joint replacements. *Acta Histochem.* 104, 263–269.
- Hopf, F., Thomas, P., Sesselmann, S., Thomsen, M.N., Hopf, M., Hopf, J., Krukemeyer, M.G., Resch, H., Krenn, V., 2017. CD3+ lymphocytosis in the peri-implant membrane of 222 loosened joint endoprostheses depends on the tribological pairing. *Acta Orthop.* 88, 642–648.
- Huber, M., Reinisch, G., Trettenhahn, G., Zweymüller, K., Lintner, F., 2009. Presence of corrosion products and hypersensitivity-associated reactions in periprosthetic tissue after aseptic loosening of total hip replacements with metal bearing surfaces. *Acta Biomater.* 5, 172–180.
- Ingham, E., Fisher, J., 2000. Biological reactions to wear debris in total joint replacement. *Proc. Inst. Mech. Eng. [H]* 214, 21–37.
- Itonaga, I., Sabokbar, A., Murray, D., Athanasou, N., 2000. Effect of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand on osteoclast formation by arthroplasty membrane derived macrophages. *Ann. Rheum. Dis.* 59, 26–31.
- Kasperek, M.F., Renner, L., Faschingbauer, M., Waldstein, W., Weber, M., Boettner, F., 2018. Predictive factors for metal ion levels in metal-on-metal total hip arthroplasty. *Arch. Orthop. Trauma Surg.* 138, 281–286.
- Klauschen, F., Wienert, S., Schmitt, W.D., Loibl, S., Gerber, B., Blohmer, J.-U., Huober, J., Rüdiger, T., Erbstößer, E., Mehta, K., Lederer, B., Dietel, M., Denkert, C., von Minckwitz, G., 2015. Standardized Ki67 Diagnostics Using Automated Scoring--Clinical Validation in the GeparTrio Breast Cancer Study. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 21, 3651–3657.
- Klontz, K.C., Smith, W.I., Jonathan C., K., 2014. Acute Metallosis Following Total Knee Replacement – A Case Report. *J. Orthop. Case Rep.* 4, 21–23.
- Kölbel, B., Wienert, S., Dimitriadis, J., Kendoff, D., Gehrke, T., Huber, M., Frommelt, L., Tiemann, A., Saeger, K., Krenn, V., 2015. CD15-Fokus-Score zur Diagnostik der periprosthetischen Gelenkinfektion. *Z. Für Rheumatol.* 74, 622–630.
- Krenn, S., Thomsen, M., Usbeck, S., Scheuber, L.F., Boettner, F., Krukemeyer, M.G., Huber, M., Kretzer, J.P., Gehrke, T., Krenn, V., 2017. Supramacroparticulate PE in 6 different joint endoprostheses localisations: An indicator for PE damage? *Pathol. - Res. Pract.* 213, 987–996.

- Krenn, V., Kölbl, B., Huber, M., Tiemann, A., Kendoff, D., Wienert, S., Boettner, F., Gehrke, T., 2015. [Revision arthroplasty : Histopathological diagnostics in periprosthetic joint infections]. *Orthopade* 44, 349–356.
- Krenn, V., Morawietz, L., Burmester, G.-R., Kinne, R.W., Mueller-Ladner, U., Muller, B., Haupl, T., 2006. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology* 49, 358–364.
- Krenn, V., Morawietz, L., Perino, G., Kienapfel, H., Ascherl, R., Hassenpflug, G.J., Thomsen, M., Thomas, P., Huber, M., Kendoff, D., Baumhoer, D., Krukemeyer, M.G., Natsu, S., Boettner, F., Zustin, J., Kölbl, B., Rüther, W., Kretzer, J.P., Tiemann, A., Trampuz, A., Frommelt, L., Tichilow, R., Söder, S., Müller, S., Parvizi, J., Illgner, U., Gehrke, T., 2014a. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol. Res. Pract.* 210, 779–786.
- Krenn, V., Poremba, C., Schneider, J., Kendoff, D., Gehrke, T., Kretzer, J.P., Thomsen, M., Huber, M., 2013. Histopathologische Differenzialdiagnostik bei gelenkimplantatallergischen Fragestellungen. *Orthop.* 42, 614–621.
- Krenn, V., Thomas, P., Thomsen, M., Kretzer, J.P., Usbeck, S., Scheuber, L., Perino, G., Rüther, W., v Welsch, R., Hopf, F., Huber, M., 2014b. [Histopathological particle algorithm. Particle identification in the synovia and the SLIM]. *Z. Rheumatol.* 73, 639–649.
- Krenn, V.T., Liebisch, M., Kölbl, B., Renz, N., Gehrke, T., Huber, M., Krukemeyer, M.G., Trampuz, A., Resch, H., Krenn, V., 2017. CD15 focus score: Infection diagnosis and stratification into low-virulence and high-virulence microbial pathogens in periprosthetic joint infection. *Pathol. Res. Pract.* 213, 541–547.
- Krismer, M., Stoeckl, B., Fischer, M., Bauer, R., Mayrhofer, P., Ogon, M., 1996. Early migration predicts late aseptic failure of hip sockets. *J. Bone Joint Surg. Br.* 78, 422–6.
- Krukemeyer, M.G., Möllenhoff, G., 2011. *Endoprothetik: Ein Leitfaden für den Praktiker.* Walter de Gruyter.
- Kwon, Y.-M., Fehring, T.K., Lombardi, A.V., Barnes, C.L., Cabanela, M.E., Jacobs, J.J., 2014. Risk Stratification Algorithm for Management of Patients with Dual Modular Taper Total Hip Arthroplasty: Consensus Statement of the American Association of Hip and Knee Surgeons, the American Academy of Orthopaedic Surgeons and the Hip Society. *J. Arthroplasty* 29, 2060–2064.
- Kwon, Y.-M., Xia, Z., Glyn-Jones, S., Beard, D., Gill, H.S., Murray, D.W., 2009. Dose-dependent cytotoxicity of clinically relevant cobalt nanoparticles and ions on macrophages in vitro. *Biomed. Mater.* 4, 025018.
- Labek, G., Thaler, M., Janda, W., Agreiter, M., Stöckl, B., 2011. Revision rates after total joint replacement. *J. Bone Joint Surg. Br.* 93-B, 293–297.
- Laitinen, M., Nieminen, J., Reito, A., Pakarinen, T.-K., Suomalainen, P., Pamilo, K., Parkkinen, J., Lont, T., Eskelinen, A., 2017. High blood metal ion levels in 19 of 22 patients with metal-on-metal hinge knee replacements. *Acta Orthop.* 88, 269–274.
- Lang, G. (Ed.), 2006. *Immunhistochemie, in: Histotechnik: Praxislehrbuch für die Biomedizinische Analytik.* Springer Vienna, Vienna, pp. 257–294.
- Langton, D.J., Sidaginamale, R.P., Joyce, T.J., Natsu, S., Blain, P., Jefferson, R.D., Rushton, S., Nargol, A.V.F., 2013. The clinical implications of elevated blood metal ion concentrations in asymptomatic patients with MoM hip resurfacings: a cohort study. *BMJ Open* 3.

- Lidgren, L., 2008. Chronic inflammation, joint replacement and malignant lymphoma. *J. Bone Joint Surg. Br.* 90-B, 7–10.
- Lombardi, A.V., Berend, K.R., Adams, J.B., 2014. Why knee replacements fail in 2013: patient, surgeon, or implant? *Bone Jt. J.* 96-B, 101–104.
- Mahendra, G., Pandit, H., Kliskey, K., Murray, D., Gill, H.S., Athanasou, N., 2009. Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties. *Acta Orthop.* 80, 653–659.
- Malviya, A., Ramaskandhan, J., Holland, J.P., Lingard, E.A., 2010. Metal-on-metal total hip arthroplasty. *J. Bone Joint Surg. Am.* 92, 1675–1683.
- Matharu, G.S., Judge, A., Murray, D.W., Pandit, H.G., 2016. Prevalence of and Risk Factors for Hip Resurfacing Revision: A Cohort Study Into the Second Decade After the Operation. *J. Bone Jt. Surg.* 98, 1444–1452.
- McMaster, W.C., Patel, J., 2013. Adverse Local Tissue Response Lesion of the Knee Associated With Morse Taper Corrosion. *J. Arthroplasty* 28, 375.e5-375.e8.
- Mittal, S., Revell, M., Barone, F., Hardie, D.L., Matharu, G.S., Davenport, A.J., Martin, R.A., Grant, M., Mosselmans, F., Pynsent, P., Sumathi, V.P., Addison, O., Revell, P.A., Buckley, C.D., 2013. Lymphoid aggregates that resemble tertiary lymphoid organs define a specific pathological subset in metal-on-metal hip replacements. *PLoS One* 8, e63470.
- Morawietz, L., Classen, R.-A., Schröder, J.H., Dynybil, C., Perka, C., Skwara, A., Neidel, J., Gehrke, T., Frommelt, L., Hansen, T., Otto, M., Barden, B., Aigner, T., Stiehl, P., Schubert, T., Meyer-Scholten, C., König, A., Ströbel, P., Rader, C.P., Kirschner, S., Lintner, F., Rütger, W., Bos, I., Hendrich, C., Kriegsmann, J., Krenn, V., 2006. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J. Clin. Pathol.* 59, 591–597.
- Moskal, J., Stover, M., 2015. Mechanically assisted crevice corrosion of the head-neck taper in a large head metal-on-metal total hip arthroplasty. *Arthroplasty Today* 1, 103–106.
- Murray, D.W., Grammatopoulos, G., Pandit, H., Gundle, R., Gill, H.S., McLardy-Smith, P., 2012. The ten-year survival of the Birmingham hip resurfacing. *J. Bone Joint Surg. Br.* 94-B, 1180–1186.
- Natu, S., Sidaginamale, R.P., Gandhi, J., Langton, D.J., Nargol, A.V.F., 2012. Adverse reactions to metal debris: histopathological features of periprosthetic soft tissue reactions seen in association with failed metal on metal hip arthroplasties. *J. Clin. Pathol.* 65, 409–418.
- Otto, M., Kriegsmann, J., Gehrke, T., Bertz, S., 2006. Abriebpartikel: Schlüssel der aseptischen Prothesenlockerung? *Pathol.* 27, 447–460.
- Pabinger, C., Geissler, A., 2014. Utilization rates of hip arthroplasty in OECD countries. *Osteoarthritis Cartilage* 22, 734–741.
- Pahuta, M., Smolders, J.M., van Susante, J.L., Peck, J., Kim, P.R., Beaulé, P.E., 2016. Blood metal ion levels are not a useful test for adverse reactions to metal debris: A systematic review and meta-analysis. *Bone Jt. Res.* 5, 379–386.
- Pandit, H., Glyn-Jones, S., McLardy-Smith, P., Gundle, R., Whitwell, D., Gibbons, C.L.M., Ostlere, S., Athanasou, N., Gill, H.S., Murray, D.W., 2008. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J. Bone Joint Surg. Br.* 90-B, 847–851.

- Pap, G., Machner, A., Rinnert, T., Hörler, D., Gay, R.E., Schwarzberg, H., Neumann, W., Michel, B.A., Gay, S., Pap, T., 2001. Development and characteristics of a synovial-like interface membrane around cemented tibial hemiarthroplasties in a novel rat model of aseptic prosthesis loosening. *Arthritis Rheum.* 44, 956–963.
- Pastides, P.S., Dodd, M., Sarraf, K.M., Willis-Owen, C.A., 2013. Trunionosis: A pain in the neck. *World J. Orthop.* 4, 161–166.
- Perino, G., Ricciardi, B.F., Jerabek, S.A., Martignoni, G., Wilner, G., Maass, D., Goldring, S.R., Purdue, P.E., 2014. Implant based differences in adverse local tissue reaction in failed total hip arthroplasties: a morphological and immunohistochemical study. *BMC Clin. Pathol.* 14, 39.
- Perino, G., Sunitsch, S., Huber, M., Ramirez, D., Gallo, J., Vaculova, J., Natu, S., Kretzer, J.P., Müller, S., Thomas, P., Thomsen, M., Krukemeyer, M.G., Resch, H., Hügle, T., Waldstein, W., Böettner, F., Gehrke, T., Sesselmann, S., Rüter, W., Xia, Z., Purdue, E., Krenn, V., 2018. Diagnostic guidelines for the histological particle algorithm in the periprosthetic neo-synovial tissue. *BMC Clin. Pathol.* 18, 7.
- Rathore, A.S., Kumar, S., Konwar, R., Srivastava, A.N., Makker, A., Goel, M.M., 2013. Presence of CD3+ tumor infiltrating lymphocytes is significantly associated with good prognosis in infiltrating ductal carcinoma of breast. *Indian J. Cancer* 50, 239–244.
- Saad, A.I., Shahban, S.A., Fernandes, R., 2018. Metallosis following a clip breakage in a total knee arthroplasty implant: A case report. *World J. Orthop.* 9, 300–303.
- Schmalzried, T.P., 2009. Metal-metal bearing surfaces in hip arthroplasty. *Orthopedics* 32.
- Seral, B., Pérez, M.A., García-Aznar, J.M., Doblaré, M., Seral, F., 2005. Periprosthetic Bone Remodeling. A Finite Element Study of the Influence of the Implant Design. *J. Appl. Biomater. Biomech.* 3, 117–127.
- Smeeke, C., Cleven, A.H.G., van der Wal, B.C.H., Dubois, S.V., Rouse, R.W., Ongkiehong, B.F., Wolterbeek, R., Nelissen, R.G.H.H., 2017. Current Pathologic Scoring Systems for Metal-on-metal THA Revisions are not Reproducible. *Clin. Orthop.* 475, 3005–3011.
- Smet, K.D., Haan, R.D., Calistri, A., Campbell, P.A., Ebramzadeh, E., Pattyn, C., Gill, H.D., 2008. Metal Ion Measurement as a Diagnostic Tool to Identify Problems with Metal-on-Metal Hip Resurfacing. [Miscellaneous Article]. *J. Bone* 202–208.
- Smith, A.J., Dieppe, P., Vernon, K., Porter, M., Blom, A.W., National Joint Registry of England and Wales, 2012. Failure rates of stemmed metal-on-metal hip replacements: analysis of data from the National Joint Registry of England and Wales. *Lancet Lond. Engl.* 379, 1199–1204.
- Stanske, M., Wienert, S., Castillo-Tong, D.C., Kreuzinger, C., Vergote, I., Lambrechts, S., Gabra, H., Gourley, C., Ganapathi, R.N., Kolaschinski, I., Budczies, J., Sehoul, J., Ruscito, I., Denkert, C., Kulbe, H., Schmitt, W., Jöhrens, K., Braicu, I., Darb-Esfahani, S., 2018. Dynamics of the Intratumoral Immune Response during Progression of High-Grade Serous Ovarian Cancer. *Neoplasia N. Y. N* 20, 280–288.
- Thakur, R.R., Ast, M.P., McGraw, M., Bostrom, M.P., Rodriguez, J.A., Parks, M.L., 2013. Severe persistent synovitis after cobalt-chromium total knee arthroplasty requiring revision. *Orthopedics* 36, e520-524.
- Thiele, K., Perka, C., Matziolis, G., Mayr, H.O., Sostheim, M., Hube, R., 2015. Current failure mechanisms after knee arthroplasty have changed: polyethylene wear is less common in revision surgery. *J. Bone Joint Surg. Am.* 97, 715–720.

- Thomas, M.S., Wimhurst, J.A., Nolan, J.F., Toms, A.P., 2013. Imaging Metal-on-Metal Hip Replacements: the Norwich Experience. *HSS J.* 9, 247–256.
- Thomsen, M., Krenn, V., Thomas, P., 2016. [Adverse reactions to metal orthopedic implants after knee arthroplasty]. *Hautarzt Z. Dermatol. Venerol. Verwandte Geb.* 67, 347–351.
- Tosco, A., Maglio, M., Paparo, F., Greco, L., Troncone, R., Auricchio, R., 2015. Discriminant score for celiac disease based on immunohistochemical analysis of duodenal biopsies. *J. Pediatr. Gastroenterol. Nutr.* 60, 621–625.
- Tower, S.S., 2012. Arthroprosthetic cobaltism associated with metal on metal hip implants. *BMJ* 344, e430.
- Ulrich, S.D., Seyler, T.M., Bennett, D., Delanois, R.E., Saleh, K.J., Thongtrangan, I., Kuskowski, M., Cheng, E.Y., Sharkey, P.F., Parvizi, J., Stiehl, J.B., Mont, M.A., 2008. Total hip arthroplasties: What are the reasons for revision? *Int. Orthop.* 32, 597–604.
- Wienert, S., Heim, D., Kotani, M., Lindequist, B., Stenzinger, A., Ishii, M., Hufnagl, P., Beil, M., Dietel, M., Denkert, C., Klauschen, F., 2013. CognitionMaster: an object-based image analysis framework. *Diagn. Pathol.* 8, 34.
- Wienert, S., Heim, D., Saeger, K., Stenzinger, A., Beil, M., Hufnagl, P., Dietel, M., Denkert, C., Klauschen, F., 2012. Detection and segmentation of cell nuclei in virtual microscopy images: a minimum-model approach. *Sci. Rep.* 2, 503.
- Willert, H.-G., Buchhorn, G.H., Fayyazi, A., Flury, R., Windler, M., Köster, G., Lohmann, C.H., 2005. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J. Bone Joint Surg. Am.* 87, 28–36.
- Willert, H.G., Semlitsch, M., 1977. Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses. *J. Biomed. Mater. Res.* 11, 157–164.
- Williams, S., Leslie, I., Isaac, G., Jin, Z., Ingham, E., Fisher, J., 2008. Tribology and wear of metal-on-metal hip prostheses: influence of cup angle and head position. *J. Bone Joint Surg. Am.* 90 Suppl 3, 111–117.
- Woon, R.P., Johnson, A.J., Amstutz, H.C., 2013. The Results of Metal-On-Metal Hip Resurfacing in Patients Under 30 Years of Age. *J. Arthroplasty* 28, 1010–1014.

7 Anhang

7.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Niklas Kirchen, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Histopathologie von ARMD-Reaktionsmustern bei Kniegelenk-Endoprothesen, ein neuer hypothetischer Mechanismus: Hingiose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe. Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autor(inn)en beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden Erklärung angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet. Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Ort, Datum

Unterschrift

7.2 Lebenslauf

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

7.3 Publikationen

In Vorbereitung:

Kirchen, N., Reich, L., Waldstein, W., Hopf, T., Heller, KD., Wienert, S., Krenn, V., 2019. ARMD-Reaktionsmuster bei Kniegelenk-Endoprothesen. Orthop.

Beitrag im Einzelnen: Mikroskopische Auswertung unter Anleitung, Zusammentragung der Daten, statistische Auswertung in Rücksprache mit dem Institut für Biometrie - Charité, Erstellung des Textkörpers, Anfertigung von Mikrophotographien, Ergebnispräsentation als Vortrag am DKOU2018.

Krenn, V., Militz, M., **Kirchen, N.**, Krenn, VT, Tiemann, A., 2019. Histopathologische Diagnostik der Osteomyelitis. Trauma und Berufskrankheit

Beitrag im Einzelnen: Mitgestaltung des Textkörpers



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Kirchen, Niklas

Emailadresse: niklas.kirchen@charite.de

Matrikelnummer: 226025

PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Veit Krenn

**Promotionsinstitution/ Klinik: MVZ für Histologie, Zytologie
und Molekulare Diagnostik Trier GmbH**

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Herr *Niklas Kirchen* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBike) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin: *11.12.2018*

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- *Statistische Tests: Mann-Whitney-U Test, ANOVA mit Tukey Post-Hoc Test*
- Bland-Altman Plot
- Einfache Regressionsanalyse, R^2

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 11.12.2018

Name des Beraters/ der Beraterin: Konrad Neumann

7.4 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Professor Krenn, der mir diese Promotion ermöglicht und mir zu jedem Zeitpunkt der Promotion durch exzellente Betreuung zur Seite gestanden hat. Durch den täglichen Austausch mit ihm sind die besten Ideen entstanden.

Ich möchte auch Dr. med. Otto-Heinrich Kloppenburg, Dr. med. Michael Hook, Dr. med. Matthias Militz, Dr. med. Carsten Lütten und Prof. Dr. med. Karl-Dieter Heller dafür danken, dass sie wertvolle Informationen zur Erstellung des Patientenkollektives beigetragen haben.

Ein großer Dank geht an Simone Giak und das gesamte Team der Pathologie Trier, durch deren Hilfe ein schneller und reibungsloser Ablauf in freundschaftlicher Atmosphäre stattfinden konnte.

Des Weiteren möchte ich Lars Reich danken, der zur statistischen Beratung bereitstand und Stephan Wienert, der an der Entwicklung und Bereitstellung des CD3-Quantifiers beteiligt war.

Ich möchte auch meiner Familie danken und insbesondere meinem Vater, der mir durch seinen Rat immer zur Seite stand.