

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

DISSERTATION

**Histopathologische Abklärung der  
Squeaking-Pathogenese bei  
Keramik-Keramik-Hüftendoprothesen**

**Histopathological evaluation of the  
squeaking pathogenesis in  
ceramic-on-ceramic hip endoprosthesis**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Stephanie Michaela Eiden

aus Trier

Datum der Promotion: 04.03.2022

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	<b>ii</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>vii</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>viii</b>
<b>Abstrakt</b> .....	<b>x</b>
<b>Abstract</b> .....	<b>xii</b>
<b>1 Einleitung</b> .....	<b>1</b>
1.1 Gelenkendoprothetik in Deutschland .....	1
1.2 Materialentwicklung der Hüftendoprothesen .....	2
1.3 Entwicklung der Keramik-Keramik-Gleitpaarung .....	4
1.4 Squeaking-Pathogenese der Keramik-Keramik-Gleitpaarungen .....	5
1.5 Die periprothetische Membran .....	8
1.6 Erweiterte SLIM-Konsensusklassifikation gemäß Krenn et al. (2014) .....	9
1.7 CD3-Lymphozyten .....	11
1.8 CD68-Makrophagen .....	11
1.9 Öl-Rot-positive Makrophagen .....	12
1.10 Hämosiderin .....	13
1.11 REM (Rasterelektronenmikroskop) und EDX (energy-dispersive X-ray spectroscopy) .....	13
<b>2 Fragestellung der Arbeit</b> .....	<b>14</b>
<b>3 Material und Methoden</b> .....	<b>15</b>
3.1 Patientendaten .....	15
3.2 Gewebeprozessierung .....	15
3.2.1 Gewebeprobenaufbereitung .....	15
3.2.2 Fixierung der Gewebeproben .....	15
3.3 Histologische Färbeverfahren .....	16
3.3.1 Hämatoxylin- und Eosin (HE)-Färbung .....	16
3.3.2 Periodic Acid Schiff (PAS)-Reaktion .....	16
3.3.3 Berliner-Blau-Reaktion .....	17
3.3.4 Öl-Rot-Färbung .....	17
3.3.5 Immunhistochemische Färbung .....	19

3.4	Anwendung der erweiterten SLIM-Konsensusklassifikation .....	19
3.4.1	Abriebinduzierter Typ (SLIM-Typ I) .....	19
3.4.2	Infektiöser Typ (SLIM-Typ II) .....	20
3.4.3	Mischtyp (SLIM-Typ III).....	20
3.4.4	Indifferenter Typ (SLIM-Typ IV).....	20
3.4.5	Nicht partikelinduzierte Arthrofibrose (SLIM-Typ V) .....	21
3.4.6	Adverse Gewebereaktion (SLIM-Typ VI).....	21
3.4.7	Lokale Knochenpathologie (SLIM-Typ VII).....	21
3.4.8	Maligne periprothetische Neoplasien (SLIM-Typ VIII) .....	22
3.5	Partikelalgorithmus gemäß Krenn et al. (2014) .....	22
3.5.1	Keramikpartikel .....	23
3.6	Quantitätsbestimmung von CD3+-Lymphozyten .....	23
3.6.1	Manuelle CD3+-Quantifizierung am Computer.....	24
3.6.2	Digitale Quantifizierung der CD3+-Lymphozyten mittels CD3-Quantifier .....	24
3.7	CD68+-Makrophagennachweis.....	24
3.8	Öl-Rot-positiver Makrophagennachweis .....	25
3.9	Hämosiderinnachweis.....	25
3.10	Anwendung von REM/EDX.....	26
3.11	Anmerkung zu den Originalbildvergrößerungen .....	26
3.12	Statistische Auswertung.....	26
3.13	Ethikvotum.....	27
<b>4</b>	<b>Ergebnisse .....</b>	<b>28</b>
4.1	Klinische Datenbeschreibung der Squeaking-Fälle .....	28
4.2	Vergleich der Fälle.....	32
4.2.1	Klinische Patientendaten .....	32
4.2.2	Typisierung gemäß der erweiterten SLIM-Konsensusklassifikation nach Krenn et al. (2014) .....	32
4.2.3	Korrelation zwischen Standzeiten und SLIM-Typen .....	32
4.2.4	Korrelation zwischen Partikelquantitäten und SLIM-Typen bzw. Stand- zeiten.....	33
4.2.5	Partikelcharakterisierung gemäß dem Partikelalgorithmus (2014) .....	33
4.2.6	Methoden zur Quantitätsbestimmung der CD3+-Lymphozyten gemäß dem CD3-Fokus-Score .....	37
4.2.6.1	Manuelle Quantifizierungen der CD3+-Lymphozyten .....	38
4.2.6.2	Digitale Auswertung der CD3-Quantitäten mit Hilfe des CD3-Quantifiers.....	39
4.2.6.3	Vergleich der CD3-Quantitätsbestimmungsmethoden .....	39
4.2.7	CD68-Auswertung .....	42

4.2.8	Auswertung der Öl-Rot-positiven Makrophagen.....	46
4.2.9	Hämosiderinauswertung .....	47
4.2.10	REM/EDX-Analyse .....	50
4.2.10.1	Vergleich der EDX-Fälle .....	51
<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>54</b>
5.1	Mechanismus des Squeakings .....	54
5.2	Optimierung der klinischen Diagnostik der Squeaking-Pathogenese .....	55
5.3	Beurteilung der SLIM-Konsensusklassifikation bezüglich der Squeaking-Pathogenese .....	56
5.4	Bewertung der Standzeiten.....	58
5.5	Partikelalgorithmus .....	59
5.6	Analyse der CD3-Infiltration .....	62
5.7	Beurteilung des CD3-Quantifiers .....	63
5.8	Analyse von CD68+-Makrophagen .....	64
5.9	Analyse der Öl-Rot-positiven Makrophagen.....	65
5.10	Hämosiderin-Bewertung .....	66
5.11	Beurteilung der EDX-Analyse .....	67
5.12	Squeaking bei anderen Materialkombinationen .....	68
5.13	Zusammenfassung .....	68
<b>6</b>	<b>Literaturverzeichnis.....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Anhang .....</b>	<b>85</b>
7.1	Eidesstattliche Versicherung.....	85
7.2	Lebenslauf.....	86
7.3	Danksagung .....	87
7.4	Bescheinigung der Statistik.....	88

# Abbildungsverzeichnis

<b>Abbildung 1:</b>	Erweiterte SLIM-Konsensusklassifikation (Krenn et al. 2014a); Lizenzgenehmigung Elsevier-Verlag .....	10
<b>Abbildung 2:</b>	4 histologische Bildausschnitte vom SLIM-Typ I und IV: Vergleich von Öl-Rot-positiven lipidspeichernden Makrophagen mit Öl-Rot-positiven mikro- und makropartikulären Polyethylenpartikeldepositionen in der Durchlichtanalyse und der polarisationsoptischen Analyse .....	18
<b>Abbildung 3:</b>	Standzeiten der SLIM-Fälle in Abhängigkeit zu den Partikelquantitäten (0 = keine (0 % der Präparatfläche), + = wenige (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viele (5 – 20 % der Präparatfläche), +++ = sehr viele (> 20 % der Präparatfläche) Abriebpartikel).....	33
<b>Abbildung 4:</b>	4 histologische Bildausschnitte (Berliner-Blau-Reaktion) der SLIM: Präparate mit Squeaking-Pathogenese: SLIM-Typ I und SLIM-Typ IV mit Kombinationen aus Mikro- (< 5 µm), Makro- (5 - 100 µm), sowie Supramakro-Keramikpartikeln (> 100 µm).....	36
<b>Abbildung 5:</b>	Supramakro-/Makro-Keramikpartikelverteilung von SLIM-Typ I (Fall 8) und IV (IV.1 = Fall 4 und IV.2 = Fall 7).....	37
<b>Abbildung 6:</b>	Vergleich der CD3+-Lymphozytenquantitäten der SLIM-Typen in einer ca. 595 µm x 447 µm großen Präparatfläche .....	38
<b>Abbildung 7:</b>	Partikelquantitäten in Abhängigkeit zu den CD3+-Lymphozytenquantitäten in einer ca. 595 µm x 447 µm großen Präparatfläche; Partikelquantitäten (0 = keine (0 % der Präparatfläche), + = wenige (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viele (5 – 20 % der Präparatfläche), +++ = sehr viele (> 20 % der Präparatfläche) Abriebpartikel) .....	39
<b>Abbildung 8:</b>	CD3-Quantifizierung von Fall 5 im CD3-Quantifier-Modus, blaue Umrandung von CD3+-Lymphozyten, roter Pfeil: blaue Umrandung eines einzelnen CD3+-Lymphozyt, blauer Pfeil: blaue Umrandung einer Ansammlung von CD3+-Lymphozyten.....	40
<b>Abbildung 9:</b>	CD3-Quantifizierung von Fall 8 im CD3-Quantifier-Modus, blaue Umrandung der CD3+-Lymphozyten und der Keramikpartikel; roter Pfeil: CD3+-Lymphozyt; blauer Pfeil: Keramikpartikel .....	40
<b>Abbildung 10:</b>	Prozentuale Abweichung des CD3-Quantifiers von der manuellen CD3+-Lymphozytenquantitätsbestimmung am PC (Goldstandard)..	41
<b>Abbildung 11:</b>	Prozentuale Abweichung des CD3-Quantifiers von der manuellen CD3-Lymphozytenquantifizierung am PC (Goldstandard) in verschiedenen Schwierigkeitsstufen.....	42
<b>Abbildung 12:</b>	CD68+-Makrophagenquantitäten der SLIM-Typen in Abhängigkeit zu den Partikelquantitäten; CD68-Makrophagenquantitäten (0 = keine (0 % der Präparatfläche), + = wenige (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viele (5 - < 10 % der Präparatfläche), +++ = sehr viele	

	(10 – 20 % der Präparatfläche) CD68-Makrophagen); Partikelquantitäten (0 = keine (0 % der Präparatfläche), + = wenige (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viele (5 – 20 % der Präparatfläche), +++ = sehr viele (> 20 % der Präparatfläche) Abriebpartikel).....	43
<b>Abbildung 13:</b>	3 histologische Bildausschnitte des SLIM-Typ I: Histologische Darstellung von Keramikdepositionen, CD3+-Lymphozytenansammlungen und CD68+-Makrophagen in HE-, CD3- und CD68-Färbung.....	44
<b>Abbildung 14:</b>	Typ IV-Fall 5-HE-Färbung: Histologischer Bildausschnitt mit Deckzellschicht und akzentuierten Hämosiderindepositionen.....	45
<b>Abbildung 15:</b>	Typ-IV-Fall 3-CD3-Färbung: Histologischer Bildausschnitt mit perivaskulären CD3+-Lymphozytenakkumulaten.....	45
<b>Abbildung 16:</b>	Typ IV-Fall 5-CD68-Färbung: Histologischer Bildausschnitt mit CD68+-Makrophagen im Bereich der synovialen Deckzellschicht und im Bereich der perivaskulären Leukozytenakkumulaten .....	46
<b>Abbildung 17:</b>	Vergleich der Öl-Rot-positiven Makrophagenquantitäten der SLIM-Typen; Öl-Rot-positive Makrophagenquantitäten (0 = keine (0 % der Präparatfläche), + = wenige (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viele (5- < 10 % der Präparatfläche), +++ = sehr viele (10 – 20 % der Präparatfläche) Öl-Rot-positive Makrophagen) .....	47
<b>Abbildung 18:</b>	Vergleich der Hämosiderinquantitäten der SLIM-Typen; Hämosiderinquantitäten (0 = kein (0 % der Präparatfläche), + = wenig (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viel (5 - < 10 % der Präparatfläche), +++ = sehr viel (10 – 20 % der Präparatfläche) Hämosiderin). 48	
<b>Abbildung 19:</b>	4 histologische Bildausschnitte vom SLIM-Typ I und IV mit Berliner-Blau-Reaktion und Öl-Rot-Färbung: Berliner-Blau-positive intrazytoplasmatische Hämosiderindepositionen und Öl-Rot-positive intrazytoplasmatische Lipideinschlüsse im SLIM-Typ I und im SLIM Typ IV .....	49
<b>Abbildung 20:</b>	histologischer Bildausschnitt und REM-Aufnahme von Fall 7 .....	50
<b>Abbildung 21:</b>	graphische Darstellung der EDX-Spektren von Fall 7 in 3 unterschiedlichen Bildbereichen .....	52
<b>Abbildung 22:</b>	graphische Darstellung der EDX-Spektren von Fall 8 in 3 unterschiedlichen Bildbereichen .....	53
<b>Abbildung 23:</b>	aufgeraute Oberfläche einer CoC-Gleitpaarung bei klinisch nachweisbarem Quietschen, das zugehörige Keramikinlay wies keine Auffälligkeiten auf; die Ursache der aufgerauten Oberfläche ist nicht bekannt .....	54
<b>Abbildung 24:</b>	Modifizierung des Partikelalgorithmus von Krenn et al. (2014) (Krenn et al. 2014b; Perino et al. 2018) (um rote Textschrift erweitert); Lizenzgenehmigung Springer Nature.....	61

# Tabellenverzeichnis

<b>Tabelle 1:</b>	Semiquantitative Einteilung der Prothesenabriebpartikel.....	22
<b>Tabelle 2:</b>	Semiquantitative Einteilung der CD68+-Makrophagen.....	25
<b>Tabelle 3:</b>	Semiquantitative Einteilung der Öl-Rot-positiven Makrophagen.....	25
<b>Tabelle 4:</b>	Semiquantitative Einteilung der Hämosiderindepositionen.....	26
<b>Tabelle 5:</b>	klinische Datenzusammenfassung der Squeaking-Fälle .....	31
<b>Tabelle 6:</b>	Partikelquantitäten der Patienten-/SLIM-Fälle.....	34
<b>Tabelle 7:</b>	Einteilung der gemessenen Keramikpartikel in mikro-, makro- und supramakropartikuläre Keramik, *Metallmikropartikel .....	35
<b>Tabelle 8:</b>	Auswertung der CD3+-Lymphozytenquantitäten der Patienten-/ SLIM-Fälle durch die manuelle Quantifizierungsmethode am PC und den CD3-Quantifier in einer ca. 595 µm x 447 µm großen Fläche .....	41
<b>Tabelle 9:</b>	CD68-positive Makrophagenquantitäten der Patienten-/SLIM-Fälle...	43
<b>Tabelle 10:</b>	Öl-Rot-positive Makrophagenquantitäten der Patienten-/SLIM-Fälle..	47
<b>Tabelle 11:</b>	Hämosiderindepositionen der Patienten-/SLIM-Fälle .....	48

## Abkürzungsverzeichnis

AG	Arbeitsgruppe für Implantat-Material-Intoleranz
ALTR	adverse local tissue reaction
Al	Aluminium
ASR	articular surface replacement
BMI	body mass index
Ca	Calcium
CD	cluster of differentiation
CoC	ceramic-on-ceramic
CoP	ceramic-on-polyethylene
CT	Computertomographie
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
EDX	energy-dispersive X-ray spectroscopy
EPRD	Endoprothesenregister Deutschland
Fe	Eisen
FFPE	Formalin-fixiertes Paraffin-eingebettetes Gewebe
FOV	field of view
FTIR	fourier transform infrared microspectroscopy
HE	Hämatoxylin-Eosin
HIR	Histopathologisches Implantatregister
hXLPE	high crossed-linked-polyethylene
LAMP	lysosomal-associated membrane protein
MoM	metal-on-metal
MoP	metal-on-polyethylene
MRT	Magnetresonanztomographie
MVZ	Medizinisches Versorgungszentrum
O	Sauerstoff
oLDL	oxidiertes low-density lipoprotein
PAS	Periodic Acid Schiff
PMN	polymorphkernige neutrophile Granulozyten
REM	Rasterelektronenmikroskop
S	Schwefel

Si	Silizium
SLIM	synovia-like interface membrane
TEP	Totalendoprothese
Ti	Titan
V	Vanadium
ZHZMD	Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik

# **Abstrakt**

## **Einleitung**

Squeaking ist ein bewegungsabhängiges Quietschgeräusch unklarer Ätiologie, welches bei ca. 3 % der Keramik-Keramik-Hüftendoprothesen auftritt. Die Ursache des Squeakings ist nicht endgültig geklärt, diskutiert werden Besonderheiten des Endoprothesenmaterials, das Prothesendesign, Patientenfaktoren, chirurgische Faktoren und dysfunktionelle mechanische Belastungen. Zur histologischen Pathogenese liegen bisher keine Daten vor.

## **Materialien und Methoden**

Die vorliegende retrospektive Untersuchung analysiert erstmalig histopathologisch die synovia-like interface membrane (SLIM) von 8 Squeaking-Hip Fällen aus 1733 Hüftendoprothesenpräparaten im Zeitraum von 2012 bis 2020 mittels 1) SLIM-Konsensusklassifikation, 2) Partikelalgorithmus, 3) CD3-Quantifizierung (manuell und softwarebasiert („CD3-Quantifier“ VMscope GmbH, Berlin)), 4) Quantitätsbestimmung von CD68+-Makrophagen, 5) Nachweis von Hämosiderin, 6) Nachweis von Öl-Rot-positiven lipidspeichernden Makrophagen und 7) energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDX)-Analyse in 2 Fällen zur definitiven Partikelidentifikation.

## **Ergebnisse**

Die 8 untersuchten SLIM-Proben setzen sich aus 7 Keramik-Keramik-Gleitpaarungen (1 x SLIM-Typ I und 6 x SLIM-Typ IV) und 1 Metall-Metall-Gleitpaarung (1 x SLIM-Typ VI) zusammen. Diese histopathologische Auswertung ergibt bei 5/8 Fällen einen lichtmikroskopischen Abriebpartikelnachweis mit intrazytoplasmatischer (4/5 Kombinationen aus Mikro- und Makro-Keramikpartikeln und 1/5 Mikro-Metallpartikeln) und extrazytoplasmatischer Lokalisation (3/5 Kombinationen aus Makro- und Supramakro-Keramikpartikeln > 100 µm) und in 3/8 Fällen keinen lichtmikroskopischen Partikelnachweis. Die EDX-Analyse bestätigt die histopathologische Diagnostik. In den Gewebeproben können entzündliche Infiltrate mit lipidspeichernden Öl-Rot-positiven Makrophagen in 7/8 Fällen, hämosiderinspeichernden Makrophagen in 5/8 Fällen, CD3+-Lymphozyten (8/8) und CD68+-Makrophagen (8/8) nachgewiesen werden, welche alle angrenzend an die partikulären Depositionen lokalisiert sind.

## **Schlussfolgerung**

Die korrelative retrospektive Analyse der SLIM-Präparate zeigt, dass Squeaking mit und ohne lichtmikroskopischen Keramikpartikelnachweis auftreten kann. Hierbei wurde erstmalig der Beweis von Supramakrokeramik-Partikeln erbracht. Die Squeaking-Fälle gingen vermehrt mit dem SLIM-Typ IV einher. Es lassen sich kleine synovial-entzündliche Reaktionen mit Hämosiderindepositionen und Öl-Rot-positiven, lipid-speichernden Makrophagen als Äquivalent von rezidivierenden Einblutungen und mikroskopischen Gewebeschädigungen nachweisen. Dies weist darauf hin, dass die Mehrheit der Squeaking-Fälle mit einer minimal abriebinduzierten und geringgradig inflammatorischen Komponente mit Mikrogewebeschäden und rezidivierenden Mikroblutungen einhergeht, die Ausdruck einer Fehlbelastung des periimplantären synovialen Gewebes und einer Dysfunktion der Keramikkomponenten sein können.

# Abstract

## Introduction

Squeaking is a motion-related sound with unknown etiology, which occurs in around 3 % of ceramic-on-ceramic hip endoprostheses. The cause of squeaking has not been conclusively identified; features of endoprosthesis materials, the prosthesis design, patient factors, surgical factors and dysfunctional mechanical loads are discussed. Currently no data of the histological pathogenesis are available.

## Materials and Methods

The present retrospective study histopathologically analyzes for the first time the synovia-like interface membrane (SLIM) of 8 squeaking hip cases of 1733 hip endoprosthesis samples in the period of 2012 to 2020 by means of 1) SLIM Consensus Classification, 2) Particle Algorithm, 3) CD3 quantification (manual and software-based („CD3-Quantifier“ VMscope GmbH, Berlin)), 4) quantification of CD68+ macrophages, 5) detection of hemosiderin, 6) detection of Oil-Red lipid-storing macrophages and 7) energy-dispersive X-ray spectroscopy (EDX) analysis of 2 cases for definitive particle identification.

## Results

The 8 analyzed SLIM samples consist of 7 ceramic-on-ceramic bearings (1 x SLIM type I and 6 x SLIM type IV) and 1 metal-on-metal bearing (1 x SLIM type VI). This first histological evaluation shows evidence of light microscopic wear particles in 5/8 cases localized at intracytoplasmic (4/5 combinations of micro- and macro-ceramic particles and 1/5 micro-metal particles) and extracytoplasmic (3/5 combinations of macro- and supramacro-ceramic particles > 100 µm) and in 3/8 cases no evidence of light microscopic particles. The EDX analysis confirms the histopathological diagnostic. The tissue samples show inflammatory infiltrates with lipid-storing, Oil-Red positive macrophages in 7/8 cases, hemosiderin-storing macrophages in 5/8 cases, CD3+ lymphocytes (8/8) and CD68+ macrophages (8/8), which all are located in close proximity to the particulate depositions.

## Conclusion

The correlative retrospective analysis of the SLIM samples shows that squeaking can occur with or without the presence of light microscopic ceramic particles. In the pro-

cess, the evidence of supramacro-ceramic particles was provided for the first time. The majority of squeaking cases were associated with SLIM type IV. Small synovial inflammatory reactions with hemosiderin depositions and Oil-Red positive, lipid-storing macrophages as equivalent to recurrent hemorrhages and microscopic tissue damage can be detected. This indicates that the majority of squeaking cases show a minimal abrasion-induced and inflammatory component with microtissue damage and recurrent micro hemorrhages, which can be an expression for a misload of the perimplant synovial tissue and a dysfunction of the ceramic components.

# 1 Einleitung

## 1.1 Gelenkendoprothetik in Deutschland

Chirurgische Eingriffe im Bereich der Gelenkendoprothetik zählen heute zu Routineeingriffen und besitzen hohe Erfolgsquoten bei der Schmerzreduktion und Wiederherstellung der Mobilität von Patienten (Learmonth et al., 2007; Wecker, 2015).

Die häufigsten Einsatzgebiete der Endoprothesen sind Hüfte und Knie, seltenere Lokalisationen sind Schulter-, Sprung-, Finger- und Zehengelenke (Bleß and Kip, 2017). Deutschlandweit wurden geschätzte 450000 Hüft- und Kniegelenkendoprothesenoperationen im Jahr 2019 (315088 dokumentierte Eingriffe) durchgeführt (EPRD, 2020). Dabei machten Hüfterstimplantationen (50,0 %) den größten Anteil an künstlichen Gelenkprotheseneingriffen aus, gefolgt von Kniegelenkimplantationen (39,6 %) (EPRD, 2020).

In Deutschland lag das durchschnittliche Patientenalter bei Endoprothesenerstimplantation im Jahr 2019 zwischen 65-74 Jahren, wobei in der Altersgruppe zwischen 75-84 Jahren prozentual die meisten Operationen durchgeführt wurden (EPRD, 2020). Dabei zeigte die Geschlechterverteilung ein Verhältnis von 2:3 (m:w) auf (EPRD, 2020).

Die häufigsten Ursachen für den Einsatz einer Endoprothese stellen die symptomatische Arthrose und der Oberschenkelhalsbruch dar (Bleß and Kip, 2017).

Die Indikationsstellung für eine endoprothetische Versorgung wird durch eine klinische und radiologische Diagnostik patientenabhängig getroffen. Insbesondere der subjektive Leidensdruck spielt eine wichtige Rolle bei der Entscheidungsfindung (Bleß and Kip, 2017).

Der demographische Wandel und die steigenden Erwartungen der Patienten, auch im hohen Alter mobil und sportlich aktiv zu sein, fordern eine andauernde Verbesserung des künstlichen Gelenkersatzes bezüglich des Materials, des Prothesendesigns und der Operationstechniken (Zagra, 2017). Neben diesen Aspekten sind ebenso die individuellen Patientenfaktoren wichtige Kriterien für die Langlebigkeit der Endoprothese, die auch als Standzeit bezeichnet wird (Johnsen et al., 2006). Definiert wird diese als Zeit zwischen Erstimplantation und Wechseloperation. Zur Zeit beträgt die durchschnittliche Standzeit zwischen 15-20 Jahren (IQTIG, 2019). Die Hauptursachen für Folgeeingriffe nach Erstimplantationen sind aseptische Lockerungen, peri-

prothetische Frakturen, Infektionen oder Luxationen der Endoprothesen (Bleß and Kip, 2017; EPRD, 2020). Da Revisionsoperationen oft einen komplizierteren und invasiveren Eingriff darstellen, werden möglichst lange Standzeiten angestrebt.

Die hier verwendeten Daten stammen aus dem Endoprothesenregister Deutschland (EPRD), einer freiwilligen (ab 2021 verpflichtenden) Datenbank zur Erfassung von Daten über künstliche Knie- und Hüftgelenke in Deutschland mit dem Ziel, langfristige Ergebnisse über Endoprothesen zu gewinnen. Der Aufbau des Registers besteht aus einer Registerdokumentation und einer Produktdatenbank (EPRD, 2020). Aufgrund des kurzen Bestehens des Endoprothesenregisters können zum jetzigen Zeitpunkt nur Aussagen zur kurz- und mittelfristigen Prothesenerfahrungen in Bezug auf Hüftgelenkendoprothesen gemacht werden (EPRD, 2020). Die Vereinigung EndoCert Initiative der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) zertifiziert medizinische Einrichtungen und sichert somit die Qualität der endoprothetischen Versorgung in Deutschland.

## **1.2 Materialentwicklung der Hüftendoprothesen**

In der Hüftendoprothetik kommt es immer wieder zu Weiterentwicklungen in Bezug auf das Prothesendesign, die Prothesensysteme, die Materialkombinationen und die Operationstechniken. Viele Prothesensysteme werden jedes Jahr neu entwickelt, müssen jedoch den internationalen Normen und Sicherheitsstandards eines Medizinproduktes gerecht werden (BfArM, 2020).

Im Bereich der Hüftendoprothetik werden grundsätzlich 2 Versorgungsformen des künstlichen Gelenkersatzes unterschieden: der Totalersatz, bei dem das Gelenk vollständig ersetzt wird und der Teilersatz, bei dem nur die femorale Komponente mit dem Gelenkkopf rekonstruiert wird. Den größten Anteil endoprothetischer Versorgung stellt die Totalendoprothese (TEP) dar (90,2 %) (EPRD, 2020).

Die ersten Versuche des Hüftgelenkersatzes wurden 1891 durch Professor Themistocles Gluck unter Verwendung von Elfenbein als Femurkopfersatz und Kolophonium mit Bimsstein zur Fixierung der Endoprothese in Deutschland dokumentiert (Gluck, 1891). Es folgten Versuche mit körpereigenem Gewebe sowie körperfremdem Material wie Holz, Kollodium, Plexiglas und Metall (Knight et al., 2011).

Wiles (1938) und McKee (1951) stellten die ersten TEP aus Metall her (McKee and Watson-Farrar, 1966; Wiles, 1958). Es folgten Materialien wie Teflon, Polyethylen und Polyester, bis schließlich 1970 durch Boutin die erste ceramic-on-ceramic (CoC)

Gleitpaarung entwickelt wurde (Boutin et al., 1988; Zeng, 2008).

Heute werden größtenteils modulare, aus mehreren Teilen zusammengesetzte Hüft-TEPs verwendet, deren allgemeiner Aufbau aus einer Hüftpfanne, Hüftkopf, Inlay und Hüftschaft besteht. Der knochenverankerte Schaft ist vorwiegend aus Titan- oder Kobalt-Chrom-Molybdän Legierungen, Materialien mit hoher Osseointegrationsfähigkeit bei gleichzeitig hoher Biegestabilität. Der darauf aufgeklebte Endoprothesenkopf aus Metall oder Keramik besitzt dagegen eine erhöhte Abrasionsfestigkeit. Beim Gelenkpfannenersatz werden meist Titanlegierungen mit einer Inlayeinlage aus Polyethylen, Keramik oder Metall verwendet. Die häufigste 2019 in Deutschland eingesetzte Hüfttotalendoprothese bestand aus einer Modularpfanne sowie einem Hüftschaft mit Modularkopf mit einer Kopfgröße von 32 mm (EPRD, 2020).

Die Endoprothesenkomponenten können zementfrei oder zementiert verankert werden. Bei der zementfreien Implantation findet eine aktive Osseointegration vergleichbar mit einer Frakturheilung statt, die mit einer Sekundärstabilität einhergeht (Morscher, 1983). Die zu zementierenden Prothesenkomponenten werden mittels Polymethylmethacrylat, einem selbsthärtenden Kunststoff, im Knochen fixiert, um eine hohe Primärstabilität zu erreichen (Schmitz et al., 2017). In Deutschland wird die Verankerung der TEP prinzipiell zementfrei durchgeführt (78,4 %), im Gegensatz zu der teilprothetischen Versorgung, die deutlich häufiger zementiert wird (78,5 %) (EPRD, 2020). Die Interaktion zwischen Inlay und Hüftkopf wird in der Gelenkprothetik als Gleitpaarung bezeichnet. Diese Gleitpaarungen lassen sich in 4 verschiedene Hauptmaterialpaarungen einteilen: ceramic-on-ceramic-, ceramic-on-polyethylene (CoP)-, metal-on-metal (MoM)- und metal-on-polyethylene (MoP)-Gleitpaarungen.

Eine früher häufig verwendete Gleitpaarung stellte die MoP dar, die jedoch mit einer hohen partikelinduzierten Fremdkörperreaktion und dadurch verursachter Osteolyse einherging und zu einer aseptischen Lockerung der Hüftendoprothese führte (Weber and Fiechter, 1989; Willert et al., 1990).

Als Alternative zur MoP wurden daraufhin vermehrt MoM-Gleitpaarungen mit reduziertem Verschleiß verwendet (Topolovec et al., 2014). Es wurden jedoch Ergebnisse veröffentlicht, die auf eine systemisch und lokal toxische Wirkung der MoM-Hüftendoprothesen hindeuteten (Fisher et al., 2004). Die dosisabhängige, partikelinduzierte Toxizität führte 2010 dazu, dass die Firma Depuy gewisse articular surface replacement (ASR)-Hüftendoprothesensysteme zurückrufen musste und eine Empfehlung an Patienten mit eingesetzter ASR-Hüftendoprothese zur klinischen Nachuntersuchung

gab (Mao et al., 2011). Dies reduzierte die Nachfrage nach dem Einsatz dieser Gleitpaarung (EPRD, 2020). Auch die Verwendung von größeren Prothesenköpfen mit Vergrößerung der Auflagefläche und besserer Verteilung der Schub- und Rotationskräfte konnten die grundlegenden Probleme des Metallabriebs nicht verhindern und nicht zu niedrigeren Revisionsoperationsraten führen (Singh et al., 2013). 2019 machten MoM-Prothesen nur noch 0,3 % der Gleitpaarungen bei Hüft-TEP Erstversorgungen aus (EPRD, 2020).

Es resultierte die Notwendigkeit eines vermehrten Einsatzes von CoC- und CoP-Gleitpaarungen. Dabei wiesen CoC-Gleitpaarungen eine hohe Materialgrundhärte mit reduziertem Abrieb auf, zeigten jedoch insbesondere in den ersten Generationen erhöhte Frakturgefahr aufgrund der Sprödigkeit des Materials (Bos, 2001; Traina et al., 2013).

Im Vergleich dazu stellte die CoP-Gleitpaarung eine Materialkombination mit sehr unterschiedlichen Härtegraden dar, die zwar mit einer geringeren Frakturgefahr verknüpft war, aber zu deutlich erhöhtem Polyethylenabrieb mit einhergehender Osteolyse führte (Atrey et al., 2018).

Optimierungen der Qualitätseigenschaften des Polyethylens führten später zur Entwicklung der ceramic-high crossed-linked-polyethylene (hXLPE)-Gleitpaarung, die einen deutlich geringeren Abrieb aufwies (Atrey et al., 2017). Der Jahresbericht 2020 der EPRD dokumentierte die Keramik-hXLPE-Gleitpaarung (48,2 %) als die am häufigsten verwendete Materialkombination 2019 (EPRD, 2020).

### **1.3 Entwicklung der Keramik-Keramik-Gleitpaarung**

Mit der Entwicklung von CoC-Gleitpaarungen konnten Materialkombinationen mit hoher Biokompatibilität, Abriebfestigkeit, Härte und guten Gleiteigenschaften realisiert werden (D'Antonio and Sutton, 2009; Fisher et al., 2006; Kim et al., 2018). Der geringere partikuläre Abrieb führt zu einer Reduzierung der partikelinduzierten Fremdkörperreaktion, minimiert die Gefahr einer Osteolyse und garantiert eine höhere Standzeit (Fisher et al., 2006; Hernigou et al., 2009). Aufgrund der positiven Keramikeigenschaften und der verlängerten Standzeiten werden sie häufig bei jüngeren und aktiveren Patienten eingesetzt.

Die 1. Generation bestand aus Aluminiumoxid und wurde industriell mittels Hochtemperaturesinterung hergestellt. Die Produktion von großen Aluminiumoxidpartikeln mit niedriger Dichte und Reinheit führten zu frühzeitigen aseptischen Lockerungen oder

Frakturbrüchen in der Keramik (Merola and Affatato, 2019). Bei der 2. Generation wurden zum Aluminiumoxid Calcium und Magnesiumoxide zur Minimierung der Partikelgröße hinzugefügt (Jaiswal, 2017). Die 3. Generation wurde zur Optimierung der Partikelgröße, zur Erhöhung der Reinheit des Materials und zur Verbesserung der Materialeigenschaften mittels Vorsterilisation und heißisostatischen Pressens hergestellt (Jaiswal et al., 2017). Die 4. und neueste Generation wie BioloX Delta Ceramic (CeramtecTec AG, Plochingen, Germany) stellt eine Mischoxidkeramik dar, die einen großen Aluminiumoxidanteil, Zirkoniumoxidkristalle und kleine Mengen an Strontiumoxid und Chromoxid aufweist. Strontiumoxid und Zirkoniumoxid sorgen für einen erhöhten Materialverbund, Chromoxid für eine gewisse Endhärte und die Endpolitur führt zu einer reduzierten Oberflächenrauigkeit (Jaiswal et al., 2017). Die Keramik liegt in einer tetragonalen Phase vor, in der die Zirkoniumoxidpartikel die Aluminiummatrix stabilisieren. Kommt es zu einer Rissbildung, verändert das Zirkoniumoxid seinen Zustand, expandiert und sorgt für eine Minimierung des Rissspaltes (Clarke et al., 2003; De Aza et al., 2002). In-vitro und in-vivo Tierstudien zeigen, dass CoC-Gleitpaarungen der 4. Generation eine sehr glatte Oberfläche, hohe Biokompatibilität, den geringsten Abrieb und somit den niedrigsten Reibungskoeffizient aufweisen (Kretzer et al., 2018; Maccauro et al., 2010).

Trotz vieler positiver Aspekte sind auch Nachteile wie Frakturbrüche und die postoperative Squeaking-Pathogenese zu nennen (Baruffaldi et al., 2020; Traina et al., 2013). Die neuen Generationen konnten die Gefahr der Keramikfraktur reduzieren, aber nicht das Problem des Squeakings lösen (Yoon et al., 2020; Zhao et al., 2018).

#### **1.4 Squeaking-Pathogenese der Keramik-Keramik-Gleitpaarungen**

Seit der Verwendung von CoC-Gleitpaarungen treten bei funktionellen Belastungen in einigen Fällen Komplikationen auf, die sich als regelmäßig wiederkehrendes, akustisches Quietschgeräusch, dem Squeaking, äußern (Brockett et al., 2013; Kim et al., 2018; Owen et al., 2014b; Zhao et al., 2018). Erstmalig wurde es von Sir John Charnley bei einer CoC-Gleitpaarung in-vitro dokumentiert. Er erzeugte das Geräusch mittels eines Simulators in Form eines nachgebauten Hüftgelenks (Charnley, 1982). Alle Versuche, die Keramik-Keramik-Materialkombination der neuen Generationen zu optimieren, konnte das Problem des Squeakings zwar verbessern, aber nicht vollständig lösen (Zhao et al., 2018).

Patienten mit Squeaking-Pathogenese berichten überwiegend von akustischen Geräuschen wie Klicken, Klappern und Schleifen und es werden Grundschnallfrequenzen

bei Squeaking zwischen 400-7500 Hz gemessen (Jarrett et al., 2009; Walter et al., 2008). Meistens werden sie als schmerzlose und nicht funktionsbeeinträchtigende Geräusche wahrgenommen, können jedoch die Lebensqualität der Patienten beeinträchtigen und in sehr seltenen Fällen (0,2 %) Wechseloperationen notwendig machen (Mai et al., 2010; Owen et al., 2014b).

Eine systematische Metaanalyse von Zhao et al. (2018) zeigte eine Squeakinginzidenz von ca. 3 % bei CoC-Gleitpaarungen der 4. Generation, andere Studien zeigen Häufigkeiten zwischen 0,5 - 24,6 % (Jarrett et al., 2009; Owen et al., 2014a; Sexton et al., 2011; Walter et al., 2008; Zhao et al., 2018). Das erstmalige Auftreten des Geräusches wurde durchschnittlich 14 - 46,2 Monate post-OP dokumentiert (Kim et al., 2018; Owen et al., 2014a; Sexton et al., 2011; Walter et al., 2007).

Der Mechanismus des Squeakings ist bis heute nicht vollständig aufgeklärt. Studien legen nahe, dass Squeaking ein multifaktorielles Phänomen darstellt, bei dem es unter funktioneller Belastung zur Reduzierung, Unterbrechung oder abriebbedingten Viskositätssteigerung des Gleitfilms zwischen den Gelenkflächen kommt (Brockett et al., 2013; Sariali et al., 2012; Scholes and Unsworth, 2000). Hieraus resultiert eine erhöhte Reibungsenergie, die die Endoprothesenkomponenten in Schwingung versetzt und ungewollte Resonanzen entlang der Endoprothesenkomponenten verstärkt (Hothan et al., 2011; Walter et al., 2008; Weiss et al., 2012). Liegen die erzeugten Frequenzen im akustischen Bereich, werden sie als Quietschgeräusch wahrgenommen (Walter et al., 2008).

Multiple Faktoren wie das Prothesendesign und das Prothesenmaterial, individuelle Patientenfaktoren, die verschiedenen chirurgischen Operationstechniken und chirurgische Fähigkeiten des Operateurs scheinen einen Einfluss auf die Squeaking-Pathogenese zu haben (Hothan et al., 2011; Levy et al., 2015; Mai et al., 2010; Sexton et al., 2011; Walter et al., 2007).

Hinsichtlich der Squeaking-Pathogenese führten einzelne Faktoren jedoch in unterschiedlichen Studien zu scheinbar differenten Ergebnissen. So zeigte die Analyse von Mai et al. (2010) eine Assoziation bezüglich der Patientengröße und Squeaking, Sexton et al. (2011) zusätzlich eine Abhängigkeit zum Gewicht und Alter und Stanat und Capozzi (2012) fanden nur eine Abhängigkeit zwischen body mass index (BMI) und Squeaking (Mai et al., 2010; Sexton et al., 2011; Stanat and Capozzi, 2012).

Zusätzlich deutete eine hohe Squeakinginzidenz bei CoC-Gleitpaarungen der 4. Generation mit Delta Motion Cups (DePuy) und Secure-Fit Stems (Stryker) darauf hin,

dass eine Assoziation zwischen Squeaking und einzelnen vom Hersteller festgelegten Prothesendesigns und Materialkombinationen besteht (Swanson et al., 2010; Zhao et al., 2018).

Chirurgische Faktoren wie zum Beispiel der Anteversionswinkel, die Neigung der Hüftgelenkpfanne und eine ungünstige Positionierung der Komponenten können ebenfalls Einfluss auf das Squeaking haben (Pierrepont et al., 2016; Walter et al., 2007).

Diese oben genannten Faktoren können zu ungünstigen Druckbelastungen mit erhöhtem Partikelabrieb und vermehrten Oberflächenrauigkeiten der Prothesenkomponenten führen, eine erhöhte Kantenbelastung erzeugen, den Streifenverschleiß, eine linienförmige Abnutzungszone auf der Prothesenkopf- und der Inlayoberfläche, mit einhergehender Inlayverformung begünstigen, zu Mikroseparationen und Keramikfrakturen führen und damit die Wahrscheinlichkeit der Squeaking-Pathogenese erhöhen (Abdel et al., 2014; Affatato et al., 2011; Brockett et al., 2013; Lapaj et al., 2013; Pierrepont et al., 2016; Taylor et al., 2007; Walter et al., 2011, 2008).

Zwei Hauptmechanismen werden für den Prothesenabrieb verantwortlich gemacht, der Zweikörperverschleiß oder der Dreikörperverschleiß. Beim Zweikörperverschleiß wird die weichere Komponente durch Rauigkeit in der Oberfläche der härteren Komponente abgenutzt (Williams, 2005). Beim Dreikörperverschleiß wird eine weitere Komponente wie durch ein Impingement hervorgerufene Titanpartikel, Zementteilchen oder verbliebene Abriebpartikel einer früheren Endoprothese für den Verschleiß verantwortlich gemacht (Clarke et al., 2014; Heiner et al., 2008; O'Brien et al., 2013; Williams, 2005).

Weiterhin wird vermutet, dass ein Kantenimpingement, ein Aufprall zwischen Prothesenschaft und Prothesenpfanne/-inlay, direkt oder indirekt Squeaking auslösen kann (Wu et al., 2016). Bei der direkten Squeaking-Erzeugung berühren sich die Endoprothesenkomponenten, bei der indirekten Squeaking-Pathogenese wird ein Drittkörperabrieb durch die Prothesenbestandteile ausgelöst (Murali et al., 2008; Wu et al., 2016). Der Drittkörperabrieb kann durch Interposition zu einer erhöhten Reibung zwischen den Gleitpaarungen führen und so ein Squeaking begünstigen (Pierrepont et al., 2016; Wu et al., 2016).

Die unterschiedlichen Ergebnisse der bisherigen Studien zeigen, dass keine eindeutige Ursache für Squeaking verantwortlich gemacht werden kann, sondern verschiedene Squeaking-Theorien bestehen.

## 1.5 Die periprothetische Membran

Bei der Osseointegration des Implantates bildet sich eine physiologische Weichgewebsmembran zwischen Prothese und Knochen bzw. Knochen und Zement, die als synovia-like interface membrane (SLIM) bezeichnet wird (Hahn et al., 1992). Diese periprothetische Membran hat eine gräulich-rote oder gelbliche Farbe und eine durchschnittliche Membrandicke von 0,3 mm bei festsitzenden Hüftendoprothesen (Bos et al., 1995b; Goldring et al., 1983; Hahn et al., 1992). Die Zusammensetzung und die Dickenzunahme der Membran sind dabei abhängig von der Standzeit und einer vorliegenden Pathogenese (Bos et al., 1995a; Bos et al., 1995b).

Studien von Bos et al. (1995) zeigten, dass SLIM-Proben von suffizienten Endoprothesen mit kurzen Standzeiten (1-2 Monaten) schon lockeres, vaskularisiertes Granulationsgewebe und fibroblastenreiches Bindegewebe aufwiesen. Bei Standzeiten ab 1 Jahr traten vermehrte Fibrosen auf (Bos et al. 1995a, 1995b). Nach mehreren Jahren definieren Art und Quantität der Abriebpartikel sowie die abriebinduzierten pathologischen Prozesse die Zusammensetzung und Dicke der Membran. Die Weichgewebsmembran ist sehr variabel und setzt sich aus unterschiedlichen Quantitäten von Abriebpartikeln, Histozyteninfiltraten mit phagozytierten Abriebpartikeln und einem zell-dichten Bindegewebe zusammen (Bos, 2001; Bos et al., 1995a; Goldring et al., 1983; Morawietz et al., 2006b). Bei hohem Abrieb können Fremdkörperriesenzellinfiltrate und vermehrte scharf begrenzte Nekrosen in der SLIM auftreten (Krenn and Perino, 2017).

Zusätzlich zur periprothetischen Membran kann ebenfalls die Neokapsel für die histopathologische Diagnostik der Hüftendoprothese genutzt werden. So konnten Bos et al. (1995) und Krenn et al. (2014) eine ähnlich histopathologische Zusammensetzung der SLIM und der Neokapsel zeigen (Bos et al., 1995b; Krenn et al., 2014a). Der Vorteil der Neokapselanalyse ist die deutlich geringere Invasivität. Während eine Gewebeprobe aus der periprothetischen Membran nur bei Entfernung des Implantates entnommen werden kann, kann eine Gewebeprobe aus der Neokapsel präoperativ bei minimal-invasiven arthroskopischen Eingriffen gewonnen werden (Krenn et al., 2014a).

## 1.6 Erweiterte SLIM-Konsensusklassifikation gemäß Krenn et al. (2014)

Die SLIM-Konsensusklassifikation stellt eine wichtige histopathologische Diagnostikeinteilung dar, die genutzt werden kann, um Aufschluss über die Ursache des Prothesenversagens zu erlangen (Krenn et al., 2014a; Morawietz et al., 2006a).

Histopathologisch kann die periprothetische Membran nach der erweiterten SLIM-Konsensusklassifikation in 4 Hauptgruppen

- 1) SLIM-Typ I = abriebinduzierter Typ
- 2) SLIM-Typ II = infektiöser Typ
- 3) SLIM-Typ III = Mischtyp
- 4) SLIM-Typ IV = indifferenter Typ

und 4 erweiterte Typen

- 5) SLIM-Typ V = nicht partikelinduzierte Arthrofibrose
- 6) SLIM-Typ VI = adverse Gewebereaktion
- 7) SLIM-Typ VII = Knochenpathologien
- 8) SLIM-Typ VIII = maligne periimplantäre Neoplasien, Primär- und Sekundär-Metastasen

eingeteilt werden (Keidel et al., 2020; Krenn et al., 2014a; Morawietz et al., 2006a; Morawietz et al., 2004).

Für den SLIM-Typ I sind histopathologisch abriebpartikuläre Bestandteile charakteristisch, die häufig mit einer aseptischen Implantatlockerung einhergehen (Krenn et al., 2014a; Morawietz et al., 2006a). Die aseptische Prothesenlockerung stellt dabei die Hauptursache des Prothesenversagens dar und ist durch eine abriebinduzierte Fremdkörperreaktion gekennzeichnet (Krenn et al., 2014a; Morawietz et al., 2006a). Die dabei auftretende Makrophagenaktivierung und Freisetzung von proinflammatorischen Mediatoren während der Phagozytose von Abriebpartikeln führen zu Gewebeschädigungen mit Makrophagenakkumulaten und multinukleären Fremdkörperriesenzellen in der SLIM, die eine periprothetische Osteolyse induzieren (Amstutz et al., 1992; Anderson et al., 2008).

Der SLIM-Typ II weist eine bakterielle Infektion der periprothetischen Membran auf, die oft zu einer septischen Endoprothesenlockerung führt (Enayatollahi and Parvizi, 2015). Definiert wurde der SLIM-Typ III als eine Kombination von Typ I und II. Es liegen sowohl Abriebpartikel als auch eine bakterielle Infektion vor (Krenn et al., 2014a). Der Typ IV steht für einen nicht abriebinduzierten, nicht infektiös induzierten SLIM-

Typ, meist biomechanischer oder traumatischer Ätiologie (Krenn and Perino, 2017; Morawietz et al., 2006a).

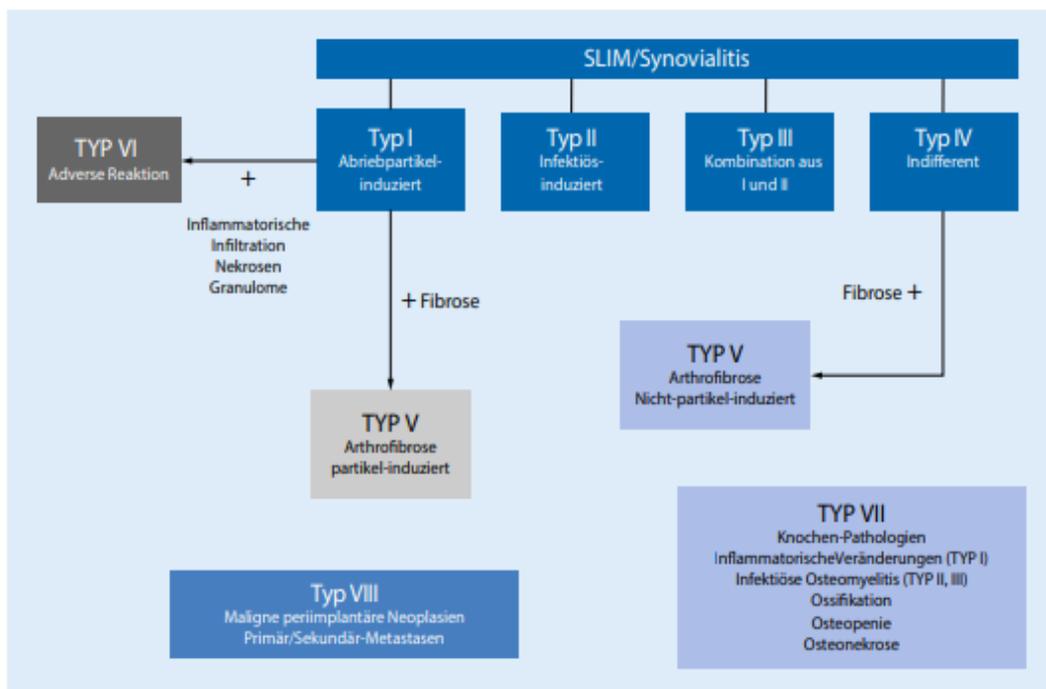
SLIM-Typ V steht für eine prothesenassoziierte Arthrofibrose, die häufig mit Funktionseinschränkungen und/oder einer Schmerzsymptomatik einhergeht (Krenn et al., 2014a).

Im SLIM-Typ VI liegt eine adverse local tissue reaction (ALTR) aufgrund von Abriebpartikeln, meist Metall, vor, die auf eine Partikeltoxizität und/oder immunologische Hypersensitivität bzw. Allergie des Körpers zurückzuführen ist (Krenn and Perino, 2017).

SLIM-Typ VII steht für eine lokale Pathologie des Knochens, die mit einer Osteolyse und Lockerung der Endoprothese, Osteonekrosen oder periprothetischen Frakturen einhergehen kann (Krenn et al., 2014a).

Der SLIM-Typ VIII ist mit seltenen, malignen periimplantären Neoplasien mit primären und sekundären Metastasen assoziiert (Keidel et al., 2020).

Eine Studie von Keidel et al. (2020) mit 4000 bei Revisionsoperationen gewonnenen SLIM-Proben aus dem von der Arbeitsgruppe für Implantat-Material-Intoleranz 11 (AG 11) erstellten Histopathologischen Implantatregisters (HIR) der DGOOC kann als eine Normalverteilung angesehen werden. Die Häufigkeitsverteilung sieht wie folgt aus: SLIM-Typ I mit 39,4 %, SLIM-Typ II mit 14,4 %, SLIM-Typ III mit 3,7 %, SLIM-Typ IV mit 28,8 %, SLIM-Typ V mit 9,0 %, SLIM-Typ VI mit 3,6 %, SLIM-Typ VII mit 1,0 % und SLIM-Typ VIII mit 0,075 % der Fälle (Keidel et al., 2020).



**Abbildung 1:** Erweiterte SLIM-Konsensusklassifikation (Krenn et al., 2014a); Lizenzgenehmigung Elsevier-Verlag

## 1.7 CD3-Lymphozyten

Eine mögliche Ursache für die Entstehung und Dickenzunahme der periprothetischen Membran stellt die Ansammlung von Abriebpartikeln und die dadurch induzierte Fremdkörperreaktion dar (Bos et al., 1995b; Otto et al., 2006). Hauptverantwortlich für diesen inflammatorischen Prozess scheinen die CD3<sup>+</sup>-Lymphozyten zu sein, die Teil der spezifischen Immunabwehr sind, zur periprothetischen Osteolyse beitragen und zu einer aseptischen Lockerung der Prothese führen können (von Domarus et al. 2011; Hopf, 2016).

Bei der immunhistochemischen Diagnostik dient CD3 als unspezifischer T-Lymphozytenmarker, da es sowohl auf der Oberfläche von zytotoxischen T-Zellen (CD8<sup>+</sup> T-Zellen) als auch auf T-Helferzellen (CD4<sup>+</sup> T-Zellen) vorkommt. Die Aufgabe der zytotoxischen T-Zellen stellt dabei die Zerstörung pathologisch veränderter Zellen dar. T-Helferzellen sind für die Freisetzung von Zytokinen, die zur Aufrechterhaltung der Entzündungsreaktion beitragen, verantwortlich. Zudem sind hohe Lymphozytenquantitäten charakteristisch für den SLIM-Typ VI, der für das Vorliegen einer adversen Reaktion steht (Krenn et al., 2014a; Morawietz et al., 2006a).

## 1.8 CD68-Makrophagen

CD68, ein Transmembranglykoprotein, gehört zur Familie der lysosomal-associated membrane proteins (LAMPs) und wird von Makrophagen und Monozyten stark exprimiert (Chistiakov et al., 2017a; Holness and Simmons, 1993). Es ist zum größten Teil in Lysosomen und Endosomen lokalisiert, kann aber auch als Oberflächenmembranprotein fungieren (Kurushima et al., 2000).

Die Funktion von CD68-Makrophagen ist bis heute nicht vollständig erforscht. Ihre Aufgaben bestehen aber in der Phagozytose von pathogenen Zelltrümmern, Fremdkörpern, Tumorzellen und Mikroorganismen, sowie der Antigenpräsentation und weisen eine erhöhte Zytotoxizität auf (Chistiakov et al., 2017a).

Im Bereich der histopathologischen Diagnostik wird der immunhistochemische Nachweis von CD68 zur Detektierung von Makrophagen und Monozyten eingesetzt (Chistiakov et al., 2017a). Seine Anwendung findet er in der Untersuchung von chronisch inflammatorisch veränderten Geweben und Tumorerkrankungen (Alves et al., 2018; Chistiakov et al., 2017a; McLemore et al., 2018). Die CD68-Makrophagenquantifizierung in der Synovia kann in der Therapie von rheumatischer Arthritis eingesetzt werden, um die Effektivität der Behandlung zu validieren. Dabei stellt eine Abnahme der

CD68-Makrophagenwerte ein Anschlag der Therapie dar (Haringman et al., 2005). Zusätzlich wird ein Zusammenhang zwischen CD68 und der Bildung von Schaumzellen vermutet (Ramprasad et al., 1996).

## **1.9 Öl-Rot-positive Makrophagen**

Öl-Rot-positive Makrophagen, auch als Schaumzellen bezeichnet, stellen lipidproteininduzierte intrazelluläre Lipidansammlungen dar, die sich bei Dysregulationen im Lipidstoffwechsel bilden (Torous et al., 2020; Xu et al., 2010).

Bei der Schaumzelltransformation kommt es durch Störung der zellulären Lipidhomöostase zur unkontrollierten Aufnahme von oxidiertem low-density lipoprotein (oLDL) durch Scavenger-Rezeptoren der Makrophagen, die sich als intrazytoplasmatische Anreicherung von Lipiddroplets darstellen (den Brok et al., 2018; Guerrini and Gennaro, 2019). Es wird vermutet, dass die Modifikation von LDL mit einer lokalen, minimal inflammatorischen Gewebereaktion verknüpft ist (Dai et al., 2000).

Öl-Rot-positive Makrophagen sind häufig bei chronischen Entzündungen nachweisbar und treten bei Erkrankungen wie zum Beispiel Arteriosklerose, Infektions- und Stoffwechselerkrankungen, Tumorerkrankungen, pigmentierter villonodulärer Synovitis (PNVS) und rheumatische Arthritis auf (Ettliger and Hunder, 1979; Guerrini and Gennaro, 2019; Krawczyk et al., 2017; Kuo et al., 1993; Russell et al., 2009; Shapiro et al., 2013; Uehara et al., 2017; Ugai et al., 1988; Villarroja et al., 2018; Yu et al., 2013).

Da Schaumzellen bei verschiedenen Pathologien nachgewiesen wurden, haben die positiven Lipideinschlüsse sehr unterschiedliche Zusammensetzungen abhängig von der Ätiologie und treten meist in Zusammenhang mit dem Fortschreiten von gewebeschädigenden Entzündungen und Nekrosenbildungen auf (Angelovich et al., 2015; Guerrini and Gennaro, 2019).

Der genaue Pathomechanismus der Schaumzellbildung in der Synovialflüssigkeit ist bisher nicht geklärt. Mögliche Ursachen einer pathologischen Lipidansammlung in der Synovialflüssigkeit, die bisher in Zusammenhang mit einer rheumatischen oder traumatischen Arthritis, Osteoarthritis oder Traumata beschrieben wurden, sind lokale Gewebeschädigungen und intraartikuläre Blutungen (Graham and Goldman, 1978; Rabinowitz et al., 1984; Winyard et al., 1993; Wise et al., 1987; Zuckner et al., 1964). Wissenschaftliche Daten bezüglich der SLIM und Schaumzellen liegen bisher nicht vor.

## **1.10 Hämosiderin**

Hämosiderin stellt ein Abbauprodukt des roten Blutfarbstoffs Hämoglobin dar. Der intrazytoplasmatische Nachweis kann als Blutungsresiduum angesehen werden. Die zuvor verursachten Mikrohämorrhagien können auf mechanische Komplikationen wie zum Beispiel periprothetische Frakturen, Fehlbelastungen oder Dislokationen zurückzuführen sein (Krenn and Perino, 2017; Perino et al., 2018).

Der Abbau einer Gewebereinblutung verläuft nach einem einheitlichen Zeitschema, das genutzt werden kann, um Rückschlüsse auf den Zeitpunkt der geweblichen Einblutung zu ziehen (Betz, 1994). Nach einer Blutung kommt es zur Phagozytose von Hämosiderin durch Makrophagen (Betz and Eisenmenger, 1996). Der intrazelluläre Hämosiderinnachweis kann frühestens 24-48 Stunden nach der Hämorrhagie erbracht werden und geht mit einer Entzündungsreaktion einher (Kostadinova-Petrova et al., 2017).

Abzugrenzen davon ist das Hämatoidin, ein eisenfreies Hämoglobulinabbauprodukt, das extrazellulär lokalisiert ist und bei größeren Hämatomen zentral nach 5-7 Tagen auftritt (Kostadinova-Petrova et al., 2017).

## **1.11 REM (Rasterelektronenmikroskop) und EDX (energy-dispersive X-ray spectroscopy)**

Das REM ist ein Elektronenmikroskop, das mit Hilfe eines fokussierten Elektronenstrahls die Objektoberfläche in einem Raster durchläuft und Wechselwirkungen zwischen Elektronen und der zu untersuchenden Probe erzeugt (Biermann and Krüger, 2014). Die dabei abprallenden Elektronen werden von einem Detektor gemessen und in ein vergrößertes Schwarz-Weiß-Bild des Objekts umgewandelt (von Ardenne, 1938). Somit kann ein hochauflösendes REM viele lichtmikroskopisch nicht sichtbare, sehr kleine Abrieb- und Korrosionspartikel detektieren und mittels EDX-Analyse die elementaren Bestandteile dieser Partikel bestimmen (Xia et al., 2017).

Die qualitative Bestimmung der chemischen Bestandteile mittels EDX erfolgt durch die Auswertung der charakteristischen Röntgenstrahlung. Dabei setzen angeregte Atome jedes Elementes Röntgenstrahlen mit einer spezifischen Energie frei, die Rückschlüsse auf das Element geben (Biermann and Krüger, 2014). Zusätzlich zur Identifizierung (qualitative Analyse) kann auch eine Quantifizierung (quantitative Analyse) der Partikel mittels EDX-Spektrum vorgenommen werden (Nuspl et al., 2004).

## 2 Fragestellung der Arbeit

Trotz einiger Studien bezüglich des Squeakings liegt weder eine aktuell gültige pathogenetische Abklärung noch eine histopathologische Untersuchung, welche den pathologischen Mechanismus erklären könnte, vor. In der folgenden Analyse wird

1. die histopathologischen Veränderungen der SLIM von Hüftgelenkendoprothesen mit Squeaking-Pathogenese analysiert. Dazu erfolgt eine Charakterisierung gemäß der SLIM-Konsensusklassifikation (Krenn et al., 2014a).
2. eine mögliche Identifizierung von partikulärem Prothesenmaterial in der periimplantären Membran und deren histopathologische Ausprägung und Klassifizierung auf Basis des Partikelalgorithmus vorgenommen (Krenn et al., 2014b). Die Spezifizierung des partikulären Materials erfolgt in 2 Fällen mittels EDX-Analyse.
3. genauer auf die synovial-entzündlichen Infiltrate mit immunhistochemischem Nachweis von CD68-positiven Makrophagen und CD3-positiven Lymphozyten sowie den Nachweis von Hämosiderin (Berliner-Blau-Reaktion) und lipidspeichernden Makrophagen (Öl-Rot-Färbung) als Ausdruck von Blutungsresiduen und Gewebeschädigungen eingegangen (Guerrini and Gennaro, 2019; Hopf et al., 2017; Krenn et al., 2014a; Krenn and Perino, 2017).
4. die Validität des softwarebasierten „CD3-Quantifiers“ (VMscope GmbH Berlin) im Vergleich zur manuellen CD3+-Lymphozytenquantitätsbestimmung überprüft.

Die Ergebnisse der Analyse könnten einen Beitrag zur Abklärung des pathogenetischen Mechanismus des Squeakings bei Keramik-Keramik-Gleitpaarungen leisten. Der mögliche Nachweis von Abriebpartikelreaktionen, Hämorrhagien und nekrotischen Gewebeschädigungen könnte Ausdruck einer Fehlbelastung des periimplantären synovialen Gewebes und der Keramikelemente sein, welche eine wichtige Rolle in der Squeaking-Pathogenese spielen könnten.

## **3 Material und Methoden**

### **3.1 Patientendaten**

Die Erfassung und Aufbewahrung der 8 Squeaking-Hip Fälle erfolgte zwischen 2012 bis 2020 in der diagnostischen Datenbank des Medizinischen Versorgungszentrums (MVZ)-Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik (ZHZMD) Trier GmbH bzw. im HIR der AG 11. Die Patientenfälle setzten sich aus 3 Männern und 5 Frauen im Alter von 54-71 Jahren zusammen. Ihre Hüftendoprothesenstandzeiten betragen zwischen 3-14 Jahren. Als Materialkombination lag in 7/8 Fällen eine CoC-Gleitpaarung und in 1/8 Fällen eine MoM-Gleitpaarung vor. Bei allen Patienten wurden während der Revisionsbehandlung SLIM-Proben aus der periprotetischen Membran entnommen. Vor der histopathologischen Auswertung der Fälle wurde histologisch und mikrobiologisch eine bakterielle Infektion ausgeschlossen.

### **3.2 Gewebeprozessierung**

Die histopathologische Diagnostik der periimplantären Gewebeproben (SLIM) basiert auf der Begutachtung von Formalin-fixiertem Paraffin-eingebettetem Gewebe (FFPE).

#### **3.2.1 Gewebeprobenaufbereitung**

Die makroskopische Diagnostik, der Materialzuschnitt und die histopathologische Aufbereitung der SLIM sowie die histopathologische Diagnostik erfolgte unter standardisierten und akkreditierten Bedingungen S1-leitliniengerecht (DINEN ISO/IEC 17020: 2012, Registriernummer: D-IS-21311-01-00) unter Berücksichtigung des Protokolls der AG 11. Die Gewebeprozessierung wurde mittels apparativ automatisierten und semiautomatischen sowie primär-manuellen tracking-basierten Verfahren durchgeführt.

#### **3.2.2 Fixierung der Gewebeproben**

Die Gewebeproben werden in einer 4 % gepufferten Formalinlösung zwischen etwa 24 und 72 Stunden fixiert. Im ZHZMD-GmbH-Trier wird das übermittelte Material mit einem barcode-basierten Labortracking-System (VENTANA, VANTAGE workflow solution®, Roche, Basel, Switzerland) bestehend aus Barcode mit Eingangsnummer, Eingangsdatum, Patientendaten, Daten der überweisenden Praxis/Klinik und den klinischen Daten (inklusive diagnostische Zusatzbefunde) erfasst und in das Pathologie-Informationen-System (Nexus-AG, Version 1.21.0.20353) eingebracht. Die Rückverfolgbarkeit von Gewebeproben ist so in allen Prozessstadien möglich. Vor dem Zu-

schnitt erfolgt eine makroskopisch-pathologische Begutachtung der Proben. Dabei wurde die übersandte Materialprobe nach dreidimensionaler Größe, Gewicht und Materialeigenschaften beschrieben, zugeschnitten und somit qualitativ und quantitativ begutachtet. Diese Daten werden mittels Spracherkennung in das Pathologie-Informationssystem integriert. In Abhängigkeit vom Gewebevolumen werden die Gewebeproben entweder in einzelne oder mehrere Einbettkapseln eingebettet. Nach mehreren Phasen der Entwässerung erfolgt eine Einbettung der Probe in flüssiges, heißes Paraffin, teilweise mit einer automatisierten Herstellung von Paraffinblöcken (Leica-PELORIS®, AutoTEC® a120, SACURA®). Die abgekühlten, ausgehärteten Paraffinblöcke werden mit Hilfe eines Mikrotoms (Rotationsmikrotom Hyrax M40, Zeiss; Messer A35, Feather, Osaka, Japan) in 2-5 µm dicke Scheiben geschnitten, anschließend in ein Heißwasserbad von 37°C eingebracht und dann auf den Glasobjektträger aufgezogen.

### **3.3 Histologische Färbeverfahren**

#### **3.3.1 Hämatoxylin- und Eosin (HE)-Färbung**

Nach Fixierung der Gewebeprobe erfolgt die Färbung unter standardisierten und akkreditierten Bedingungen. Die Hämatoxylin- und Eosin-Färbung stellt eine Standardfärbemethode zur pathohistologischen Diagnostik des Körpergewebes dar. Die Färbung wird durch das Prisma I Film Sakura Färbegeräte (Sakura Finetek Germany GmbH, Freiburg, Germany) vollautomatisch vorgenommen. Bei diesem Verfahren wird das Präparat mit Xylol vorbehandelt, mit einer absteigenden Ethanolreihe (100 %, 100 %, 96 %, 70 %) deparaffiniert und unter fließendem Wasser gespült. Die 4-minütige Hämatoxylin-Färbung (Harris, Surgipath, Richmond, Illinois, USA) führt zur Blaufärbung basophiler Strukturen wie Zellkerne, Ribosomen, rER und DNA. Nach erneutem Spülen mit Wasser erfolgt die 1,5-minütige Gegenfärbung mit Eosin (Eosin Y, Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA). Die eingefärbten eosinophilen Zellbestandteile wie Zytoplasma, Kollagen, Mitochondrien und Proteine erscheinen rosa oder rosa-rot. Beendet wird diese Färbemethode durch eine aufsteigende Ethanolreihe (70 %, 96 %, 100 %, 100 %) und Eintauchen der Schnitte in Xylol.

#### **3.3.2 Periodic Acid Schiff (PAS)-Reaktion**

Die PAS-Reaktion ist eine histochemische Färbung zur Darstellung von kohlenhydrathaltigen Komponenten wie Glykogen, Cellulose, Glykoproteinen und Muzinen. Die eingefärbten Strukturen weisen durch die PAS-Reaktion eine rote Farbe auf. Die PAS-Färbung erfolgt vollautomatisch durch das Prisma I Film Sakura Färbegerät (Sakura Finetek

Germany GmbH, Freiburg, Germany).

Für die PAS-Färbung werden folgende Arbeitsschritte durchgeführt: Vor der Färbung erfolgt die Vorbehandlung des Objektträgers mit Xylol und die Deparaffinierung mit einer absteigenden Ethanolreihe (100 %, 100 %, 96 %, 70 %). Bei der PAS-Färbung werden durch Zugabe von Periodsäure unsubstituierte Glykolgruppen zu Aldehydgruppen oxidiert (Dubray and Bezard, 1982). Das zugegebene Schiffsche Reagenz bindet nun an die oxidierte Aldehydgruppe. Dies führt zu einem magentaroten Farbumschlag. Die Gegenfärbung erfolgt mit Hämalan nach Mayer's und sorgt für die blaue Färbung der Zellkerne. Abschließend wird eine Fixierung der Probe in 96 % Isopropanol vorgenommen.

### **3.3.3 Berliner-Blau-Reaktion**

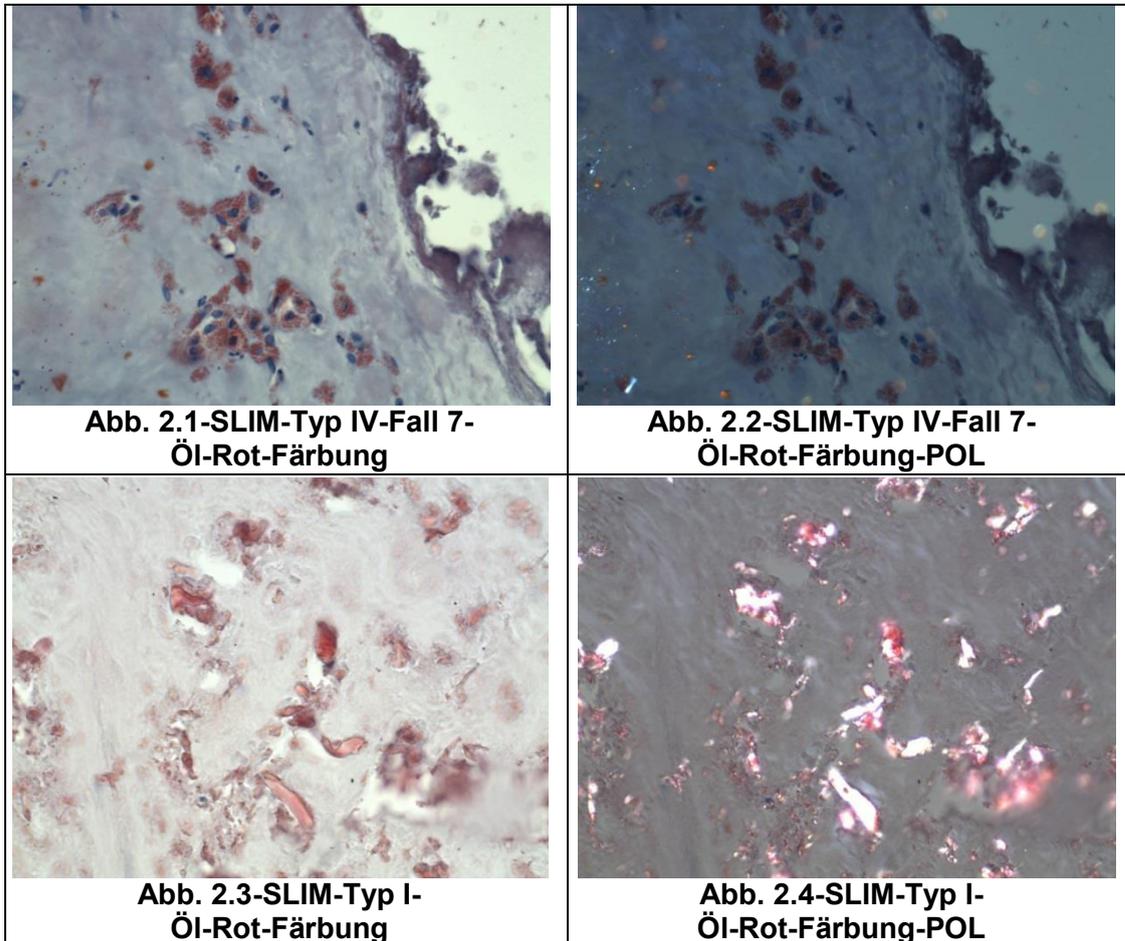
Die Berliner-Blau-Reaktion ist ein histochemisches Verfahren und dient zum Nachweis von Eisen in der Gewebeprobe. Dieses Verfahren läuft vollautomatisch mit dem Prisma I Film Sakura Färbegerät (Sakura Finetek Germany GmbH, Freiburg, Germany) ab. Im Präparat färben sich die Kerne rot und Eisenablagerungen wie zum Beispiel Hämosiderin blau. Hämosiderin stellt ein Abbauprodukt des roten Farbstoffes Hämoglobin dar und spiegelt intrazytoplasmatische Blutungsresiduen wider (Babkina et al., 2019; Kostadinova-Petrova et al., 2017). Der Schnitt wird mit Xylol und einer absteigenden Ethanolreihe (100 %, 100 %, 96 %, 70 %) vorbehandelt. Die Berliner-Blau-Reaktion wird erzeugt, indem Ferrocyanid und Eisen (III)-Speicherkomplexe, die sich nach dem Zerfall der Erythrozyten bilden, miteinander reagieren und einen unlöslichen blauen Farbstoff freisetzen. Abschließend erfolgt die Fixierung der Schnitte.

### **3.3.4 Öl-Rot-Färbung**

Die Öl-Rot-Färbung wurde initial zur Darstellung und zum Nachweis von intrazytoplasmatischen Neutrallipiden entwickelt. Später wurde sie auch für die Darstellung von Polyethylen in der Periimplantatmembran erweitert und adaptiert (Greenspan et al., 1985; Hansen et al., 2002). Der verwendete Farbstoff ist Oil-Red O, ein fettlöslicher Azofarbstoff, der zur rötlichen Färbung der oben genannten Strukturen eingesetzt wird. Die Kerngegenfärbung wird mittels Hämalan vorgenommen. Charakteristisch für Neutrallipide und Polyethylenpartikel ist die intensiv leuchtend rot-orange Farbe, während sich die Zellkerne blau darstellen.

Die Öl-Rot-Färbung wird gemäß einem publizierten Färbeprotokoll manuell unter Einhaltung folgender Arbeitsschritte durchgeführt: Die Paraffinschnitte werden kurz in 60 %-ige 2-Prophanol-Lösung eingetaucht und etwa für 24 - 72 Stunden in Oil-Red O-Lösung eingefärbt. Es erfolgt ein erneutes Eintauchen in die 2-Prophanol-Lösung, ein Abspülen

mit Aqua dest. und ein Aufziehen der Schnitte auf den Objektträger. Danach wird die Gegenfärbung mit Mayer's Hämalaunlösung für 5 Minuten durchgeführt. Bei der Spülung unter fließendem Wasser für 5 Minuten kommt es zu einer geringen bläulichen Färbung des Präparates. Es folgt abschließend die Eindeckung mit Kaisers Glycerin-gelatine.



**Abbildung 2:** 4 histologische Bildausschnitte vom SLIM-Typ I und IV: Vergleich von Öl-Rot-positiven lipidspeichernden Makrophagen mit Öl-Rot-positiven mikro- und makropartikulären Polyethylenpartikeldepositionen in der Durchlichtanalyse und der polarisationsoptischen Analyse

Abbildung 2.1: Lipidspeichernde Öl-Rot-positive Makrophagen mit sogenannten Lipiddroplets, die ausschließlich intrazytoplasmatisch lokalisiert sind, die Kerne liegen zentral als Kennzeichen für Makrophagen bzw. Schaumzellen

Abbildung 2.2: Gleicher Bildausschnitt wie Abb. 2.1 ohne polarisationsoptisch doppelbrechende Eigenschaften, in der linken Bildhälfte polarisationsoptisch doppeltbrechendes, als artifizielles Fremdmaterial, welches im Rahmen der Gewebeprozessierung eingebracht worden ist (die Partikel liegen nicht in der Bildebene und sind somit als artifizielles partikuläres Material zu bewerten)

Abbildung 2.3/2.4: Mikro- und makropartikuläres Polyethylen mit Öl-Rot-positiven Eigenschaften (Abb. 2.3) und polarisationsoptisch doppeltbrechenden Eigenschaften (Abb. 2.4)  
(Originalvergrößerung bei Abb. 2.1, 2.2, 2.3 und 2.4: 500-fach)

### **3.3.5 Immunhistochemische Färbung**

Die immunhistochemische Färbung stellt ein Verfahren zum visuellen Nachweis von Oberflächenantigenen wie dem membranständigen cluster of differentiation 3 (CD3) der T-Lymphozyten und dem CD68 der Makrophagen dar und beruht auf dem Prinzip der Antigen-Antikörper-Reaktion. Die Darstellung des CD3- und CD68-Antigens erfolgt mittels vollautomatischem Färbesystems (BenchmarkXT, ICH Slide Stainer, Roche, Basel, Switzerland).

Bei der Durchführung der immunhistochemischen CD3-Färbung wird das Präparat erst mit Xylol vorbehandelt und dann mit einer absteigenden Ethanolreihe (100 %, 100 %, 96 %, 70 %) deparaffiniert. Nach der standardisierten Zellkonditionierung (95 °C für 8 min.) erfolgt eine weitere Konditionierung (30 min.). Die Inkubation des Schnittes erfolgt mit einem unkonjugierten Primärantikörper (clone MMA, Roche, Basel, Switzerland), der an das nachzuweisende Antigen bindet und einem Sekundärantikörper (I-View BIOTIN Ig, Roche Ventana Medical Solutions, Basel, Switzerland). Durch die Zugabe von Streptavidin-Meerrettich-Peroxidase (I-VIEW SA-HRP, Roche, Basel, Switzerland) mit DAB-Substrat (DAKO Denmark, Glostrup, Denmark) kommt es zum braunen Farbumschlag. Um Hintergrundfärbungen zu vermeiden, wird die endogene Peroxidaseaktivität mittels Wasserstoffperoxid unterdrückt. Die Gegenfärbung erfolgt mittels Hämatoxylin (nach Harris, Surgipath, Richmond, Illinois, USA). Die CD68 immunhistochemische Färbung erfolgt nach dem gleichen Durchführungskonzept mittels einem spezifischen Maus-Primärantikörpers (PG-M1, DCS ImmunoLine, Hamburg, Germany).

## **3.4 Anwendung der erweiterten SLIM-Konsensusklassifikation**

Die SLIM-Konsensusklassifikation gemäß Krenn et al. (2014) stellt eine international anerkannte histopathologische Diagnostik von Implantat-assoziierten Pathologien dar (Krenn et al., 2014a). Die vorliegenden Fälle wurden nach dieser Klassifizierung eingeteilt. Im Folgenden werden die einzelnen SLIM-Typen näher erläutert.

### **3.4.1 Abriebinduzierter Typ (SLIM-Typ I)**

Spezifisches Kennzeichen für den SLIM-Typ I ist das Vorliegen von Abriebpartikeln (Krenn et al., 2014a; Morawietz et al., 2006a). Diese stellen gelöste Implantatbestandteile mit einer Partikelgröße von < 5 µm Durchmesser mit intrazytoplasmatischer

Lokalisation in Makrophagen und  $> 5 \mu\text{m}$  mit intrazytoplasmatischer Lokalisation in multinukleären Fremdkörperriesenzellen oder extrazellulärer Lage dar (Krenn et al., 2014b). Über 20% der SLIM-Oberfläche werden von Makrophagenakkumulaten und multinukleären Fremdkörperriesenzellen mit phagozytierten Abriebpartikeln eingenommen (Krenn et al., 2014a; Krenn and Perino, 2017; Morawietz et al., 2006a). Dabei sind die meisten multinukleären Riesenzellen vom Fremdkörpertyp im Bereich der periprothetischen Membranoberfläche zu finden (Krenn et al., 2014a). Vereinzelt liegen Lymphozyten und Plasmazellen sowie abriebinduzierte, zentrale fibrinoide Nekrosen umgeben von Fibroblasten und Makrophagen in der SLIM vor (Krenn et al., 2014a).

### **3.4.2 Infektiöser Typ (SLIM-Typ II)**

Der SLIM-Typ II spiegelt eine infektiösbedingte SLIM wider und wird mit einer septischen Prothesenlockerung assoziiert (Krenn et al., 2014a). Die histopathologische Diagnostik besitzt nicht die Spezifität der mikrobiologischen Untersuchung pathogene Erreger zu detektieren, kann aber als unterstützende und zeitsparende Maßnahme genutzt werden (Zmistowski et al., 2014). Die Quantifizierung von polymorphkernigen neutrophilen Granulozyten (PMN) stellt dabei das entscheidende histopathologische Kriterium für die Diagnose dar (Bedair et al., 2011; Krenn and Perino, 2017). Der SLIM-Typ kann dabei in eine high- and low-grade Infektion eingeteilt und mittels CD15-Focus-Score diagnostiziert werden (Krenn et al., 2017b; Morawietz et al., 2009).

### **3.4.3 Mischtyp (SLIM-Typ III)**

Der SLIM-Typ III stellt eine Kombination aus SLIM-Typ I und II dar. Die SLIM des Mischtypes weist Zeichen einer Infektion, abriebbedingter Fremdkörperreaktion sowie weiterer spezifischer Kriterien beider SLIM-Typen auf (Krenn et al., 2014a).

### **3.4.4 Indifferenter Typ (SLIM-Typ IV)**

Dieser SLIM-Typ steht für eine nicht abriebinduzierte, nicht entzündlich bedingte SLIM und ist auf biomechanische und mikrotraumatische Ursachen zurückzuführen (Krenn and Perino, 2017). Er tritt vermehrt bei unzementierten Endoprothesen auf (Krenn et al., 2014a). Charakteristisch ist ein kollagenfaserreiches Bindegewebe mit wenig Fibroblasten und eine SLIM mit einzelnen PMN, Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen (Krenn et al., 2014a). Weniger als 20 % der SLIM-Oberfläche ist mit Makrophagen und Riesenzellen bedeckt (Krenn et al., 2014a). Ein Hämoside-rinnachweis kann auf eine intraartikuläre Blutungen hindeuten (Krenn and Perino,

2017; Morawietz et al., 2006a). Die Pathogenese des SLIM-Typ IV ist bis heute nicht vollständig geklärt. Es wird ein Zusammenhang zwischen mechanischer Instabilität, Dysfunktion in Kombination mit insuffizienter Implantatstabilität, schlechter Knochenstruktur und nicht optimaler Endoprothesenpositionierung vermutet (Krenn et al., 2014a).

### **3.4.5 Nicht partikelinduzierte Arthrofibrose (SLIM-Typ V)**

Die prothesenassoziierte Arthrofibrose ist durch eine nach der Arthroplastik eingetretene reduzierte Bewegungsfähigkeit und/oder schmerzbedingte Bewegungseinschränkung gekennzeichnet (Krenn and Perino, 2017). Sie besitzt eine erhöhte Inzidenz mit Kniearthroplastiken (Gollwitzer et al., 2006).

Die Einteilung erfolgt in 3 Kategorien, abhängig von der Fibroblastenquantität (Krenn et al., 2013). Die Fibroblastenreaktion und die Ausprägung der Fibrose sind dabei variabel (Krenn and Perino, 2017). Histochemisch sind CD3+-Lymphozyten und Ki67+-Zellen in der SLIM nachweisbar (Bosch et al., 2001; Walker et al., 2009).

### **3.4.6 Adverse Gewebereaktion (SLIM-Typ VI)**

Der SLIM-Typ VI ist charakteristisch für eine ALTR, die durch eine hohe Partikeltoxizität (z.B. Metallpartikel) und/oder eine immunologische Hypersensitivität bzw. Allergie ausgelöst wird (Krenn and Perino, 2017). Zusätzlich liegt häufig eine Assoziation mit Korrosionsprodukten vor (Huber et al., 2009; Ricciardi et al., 2016). Der genaue pathologische Mechanismus ist nicht geklärt. Typ VI kann in 3 verschiedene Infiltrationsmuster eingeteilt werden:

- 1) Viele Makrophagen mit keinen oder wenigen Lymphozyten
- 2) Kombination aus Makrophagen und Lymphozyten, variable Quantitäten an Plasmazellen, eosinophilen Granulozyten und Mastzellen
- 3) Granulomatöses Infiltrationsmuster mit Ähnlichkeiten zum Muster 2 (Krenn and Perino, 2017).

### **3.4.7 Lokale Knochenpathologie (SLIM-Typ VII)**

Dieser SLIM-Typ ist durch lokal auftretende Osteopathologien im Bereich des Endoprothesengelenkes (Prothesenpfanne und Prothesenschaft) gekennzeichnet. Die Knochenpathologien beinhalten aseptische oder septische Prothesenlockerungen mit einhergehender Osteolyse (nicht infektiös /infektiöse Osteomyelitis), Osteonekrosen, Osteopenien, heterotropische Ossifikationen und periprothetische Frakturen (Krenn and Perino, 2017). Histologisch stellt sich das Gewebe mit Infiltraten von partikelbeladenen Makrophagen mit oder ohne zentrale Nekrosenbildung und Osteoklasten

sowie periprothetischen Osteolysereaktionen dar (Krenn and Perino, 2017).

### 3.4.8 Maligne periprothetische Neoplasien (SLIM-Typ VIII)

Diese SLIM ist mit periprothetischen Neoplasien assoziiert und tritt sehr selten auf (Keidel et al., 2020). Mögliche maligne Tumore sind das Non-Hodgkin-Lymphom, Hodgkin-Lymphom und die multiplen Myelome (Paavolainen et al., 1999). Inwieweit Endoprothesen zur malignen Tumorentstehung beitragen ist nicht abschließend geklärt (Keidel et al., 2020; Mathiesen et al., 1995; Paavolainen et al., 1999).

## 3.5 Partikelalgorithmus gemäß Krenn et al. (2014)

Im Gewebe von Patienten mit Endoprothesen wurden immer wieder Implantatbestandteile in Form von Abriebpartikeln und nicht Implantat-assoziierten, partikulären Bestandteilen wie Blutungsresiduen, Kristallpartikel und kalkartige Depositionen identifiziert. Aufgrund der Heterogenität der Partikel im Gewebe wurde eine histologische Einteilung der Partikel angestrebt, die die histopathologische Diagnostik erleichtern sollte. Durch die Aufstellung des Partikelalgorithmus können partikuläre Bestandteile in der SLIM und Neokapsel nach lichtmikroskopischer Detektierung klassifiziert werden. Der Partikelalgorithmus ist nach 3 Grundkriterien eingeteilt:

- 1) Lichtmikroskopisch-morphologische Charakteristika nach Größe, Form und Farbe
- 2) Polarisationsoptische Eigenschaften
- 3) Enzymhistochemische Charakteristika der Partikel in der Öl-Rot-Färbung und Berliner-Blau-Reaktion (Krenn et al., 2014b; Krenn and Perino, 2017; Perino et al., 2018).

Die Einteilung der Partikeltypen wird wie folgt vorgenommen:

- 1) Endogene Partikeldepositionen
- 2) Exogene Gelenkprothesenpartikel
- 3) Exogene partikelartige Artefakte (Krenn et al., 2014b; Krenn and Perino, 2017; Perino et al., 2018).

Zusätzlich zur Partikeleinteilung gemäß dem Partikelalgorithmus erfolgt eine semi-quantitative Bewertung der Prothesenabriebpartikel in 4 abgestufte und definierte Kategorien. Die Einteilung sieht wie folgt aus:

<b>0</b>	Keine Abriebpartikel	0 % der Schnittfläche/Präparatfläche
<b>+</b>	Wenige Abriebpartikel	< 5 % der Schnittfläche/Präparatfläche
<b>++</b>	Viele Abriebpartikel	5 – 20 % der Schnittfläche/Präparatfläche
<b>+++</b>	Sehr viele Abriebpartikel	> 20 % der Schnittfläche/ Präparatfläche

**Tabelle 1:** Semiquantitative Einteilung der Prothesenabriebpartikel

### **3.5.1 Keramikpartikel**

Durch mechanische Belastung der Endoprothese kann es zum Verschleiß der Gleitpaarungen kommen. Dabei können sich Endoprothesenbestandteile wie Keramik, Metall und Polyethylen als Abriebpartikel im Gewebe ablagern.

Keramikpartikel kommen im Gewebe in unterschiedlichen Größen vor. Der größte Anteil liegt im Nanometerbereich (20 - 100 nm), größere Keramikpartikel bis zu einigen Millimetern wurden bisher nur in Verbindung mit Keramikfrakturen beschrieben (Krenn and Perino, 2017; Perino et al., 2018). Ihre Lokalisation ist mehrheitlich intrazytoplasmatisch in Makrophagen (Otto et al., 2006). Die Form der Partikel ist variabel, sie kann von rund bis polygonal mit spitzen Kanten sein (Krenn and Perino, 2017; Shishido et al., 2006). Ein weiteres Unterscheidungsmerkmal der Partikel ist die Farbe von gelb-braun, grün, grau-braun bis schwarz (Krenn and Perino, 2017; Otto et al., 2006). Die histologische Unterscheidung zwischen metall- und keramikpartikulären Bestandteilen gestaltet sich aufgrund der Farbe häufig schwierig, insbesondere bei Vorliegen beider Komponenten im Gewebe (Otto et al., 2006). Hier bedarf es weiterer diagnostischer Methoden wie dem EDX und der fourier transform infrared microspectroscopy (FTIR), um eine sichere Unterscheidung vornehmen zu können (Huber et al., 2009; Krenn et al., 2014b).

### **3.6 Quantitätsbestimmung von CD3+-Lymphozyten**

Um das Ausmaß einer Entzündung festzustellen, können CD3+-Lymphozyten immunhistochemisch als braune Pigmente sichtbar gemacht und quantitativ bestimmt werden (Hopf, 2016). Unter Verwendung des LEICA DM 2500 LED Mikroskops wird das immunhistochemische Präparat nach dem Prinzip des worst area gradings begutachtet (Krenn et al., 2006). Dabei wird der zellreichste Bildausschnitt des Präparates festgelegt und mit einer vorher definierten mikroskopischen Vergrößerung auf den PC-Bildschirm übertragen (Krenn et al., 2006). Die Quantitäten der CD3+-Lymphozyten werden mit Hilfe von 2 unterschiedlichen Methoden, der manuellen CD3+-Quantifizierung am Computer und einem softwarebasierten Computerprogramm, dem CD3-Quantifier basierend auf dem CD3-Fokus-Score, berechnet. Der CD3-Fokus-Score wird zur Beurteilung der CD3-Lymphozytenquantitäten genutzt. Dabei stellt ein CD3-Wert von 447 gezählten Zellen/1,03 mm<sup>2</sup> field of view (FOV), einen Grenzwert zwischen adverser und nicht adverser Reaktion dar (Hopf, 2016).

### **3.6.1 Manuelle CD3+-Quantifizierung am Computer**

Die manuelle Quantifizierung der CD3+-Lymphozyten wurde nach Digitalisierung des mikroskopischen Bildausschnittes (Leica DM2500 LED) (Format.tiff, Größe 2028 x 1536 Pixel) und elektronischer Umwandlung in eine rechteckige Fläche von ca. 595 µm x 447 µm am PC vorgenommen. Nach der manuellen Auszählung der CD3+-Lymphozyten am Computer erfolgte die Einteilung der histologischen Bildausschnitte nach Schwierigkeitsstufen (1-3). Zusammenfassend die Definitionen der Schwierigkeitsstufen:

Schwierigkeitsstufe 1: Alle CD3+-Lymphozyten können definitiv voneinander abgegrenzt werden und es liegen kein Makrophagen vor.

Schwierigkeitsstufe 2: Es liegen CD3+-Lymphozytenansammlungen, Lymphozytenüberlagerungen und/oder Makrophagen vor.

Schwierigkeitsstufe 3: Es sind viele Lymphozytenansammlungen und Lymphozytenüberlagerungen bei hoher Lymphozytendichte über den ganzen Bildausschnitt verteilt vorhanden. Zusätzlich können Artefakte vorliegen (Kirchen, 2019).

### **3.6.2 Digitale Quantifizierung der CD3+-Lymphozyten mittels CD3-Quantifier**

Der CD3-Quantifier stellt ein von VMscope GmbH Berlin entwickeltes softwaregeschütztes Verfahren zur digitalen und automatisierten Quantifizierung von CD3+-Lymphozyten dar. Die CD3-Quantifizierung erfolgt auf einem von Wienert et al. (2012) basierenden „minimum-model“ zur Zell- und Segmenterkennung anhand der Konturen in einem Open-Source CognitionMaster-Framework (Wienert et al., 2012). Dabei wird eine Differenzierung zwischen Zelle und Hintergrund vorgenommen, jeder erkannte CD3+-Lymphozyt mit einem blauen Rand umrahmt und zur Quantifizierung summiert (Hopf, 2016). Bisher fand der CD3-Quantifier schon in einigen Studien Anwendung (Hopf, 2016; Stanske et al., 2018; Kirchen, 2019). Diese Arbeit soll dazu beitragen, den bisher nur in der Forschung und im Training und nicht in der Diagnostik zugelassenen CD3-Quantifier zu standardisieren.

## **3.7 CD68+-Makrophagennachweis**

Durch den immunhistochemischen Nachweis des CD68-Antigens mittels spezifischem Antikörper können CD68+-Makrophagen identifiziert und als braune Struktur dargestellt werden. Die CD68+-Makrophagenquantität kann Rückschlüsse auf den

Entzündungsgrad des Gewebes geben (Chistiakov et al., 2017a).

In dieser Analyse werden zur semiquantitativen Bewertung die CD68+-Makrophagen in 4 abgestufte und definierte Kategorien eingeteilt:

<b>0</b>	Keine CD68+-Makrophagen	0 % der Schnittfläche/Präparatfläche
<b>+</b>	Wenige CD68+-Makrophagen	< 5 % der Schnittfläche/Präparatfläche
<b>++</b>	Viele CD68+-Makrophagen	5 - < 10 % der Schnittfläche/ Präparatfläche
<b>+++</b>	Sehr viele CD68+-Makrophagen	10 – 20 % der Schnittfläche/ Präparatfläche

**Tabelle 2:** Semiquantitative Einteilung der CD68+-Makrophagen

### 3.8 Öl-Rot-positiver Makrophagennachweis

In dieser Analyse wurde eine Öl-Rot-Färbung zur Detektierung und Quantifizierung von Schaumzellen vorgenommen, die als Indikator für entzündungsinduzierte pathologische Veränderungen mit einhergehenden Gewebeschädigungen angesehen werden können. Zur semiquantitativen Bewertung der Öl-Rot-positiven Makrophagen werden diese in 4 abgestufte und definierte, tabellarisch dargestellte Kategorien eingeteilt:

<b>0</b>	Keine Öl-Rot-positiven Makrophagen	0 % der Schnittfläche/ Präparatfläche
<b>+</b>	Wenige Öl-Rot-positive Makrophagen	< 5 % der Schnittfläche/ Präparatfläche
<b>++</b>	Viele Öl-Rot-positive Makrophagen	5 - < 10 % der Schnittfläche/ Präparatfläche
<b>+++</b>	Sehr viele Öl-Rot-positiv Makrophagen	10 – 20 % der Schnittfläche/ Präparatfläche

**Tabelle 3:** Semiquantitative Einteilung der Öl-Rot-positiven Makrophagen

### 3.9 Hämosiderinnachweis

Neben Abriebpartikeln kann auch partikuläres Nicht-Prothesenmaterial in Form von Hämosiderin durch die histologische Färbung des SLIM-Präparates nachgewiesen werden.

Der spezifische Nachweis von hämosiderinbeladenen Makrophagen erfolgt in der Berliner-Blau-Reaktion, kann aber auch mittels HE-Färbung detektiert werden (Krenn and Perino, 2017). Bei der HE-Färbung stellt sich das Hämosiderin als goldbraune und in der Berliner-Blau-Reaktion als blaue Farbe dar. Mit der Berliner-Blau-Reaktion

können feinst-granuläre Hämosiderinpartikel und granuläre Hämosiderinansammlungen gegenüber Nano- und Mikroabriebpartikeln unterschieden werden, die mittels HE-Färbung schwierig zu differenzieren sind (Perino et al., 2018).

In dieser Analyse wird eine semiquantitative Bewertung von intrazytoplasmatischen Hämosiderindepositionen in 4 abgestufte und definierte Kategorien vorgenommen, die sich wie folgt darstellen:

<b>0</b>	Kein Hämosiderin	0 % der Schnittfläche/Präparatfläche
<b>+</b>	Wenig Hämosiderin	< 5 % der Schnittfläche/Präparatfläche
<b>++</b>	Viel Hämosiderin	5 - < 10 % der Schnittfläche/Präparatfläche
<b>+++</b>	Sehr viel Hämosiderin	10 – 20 % der Schnittfläche/Präparatfläche

**Tabelle 4:** Semiquantitative Einteilung der Hämosiderindepositionen

### **3.10 Anwendung von REM/EDX**

Zusätzlich zur histopathologischen Partikelidentifikation erfolgte in 2 Fällen (Fall 7 und 8) im MVZ-ZHZMD Trier die Anfertigung der Schnitte, Vorbereitung und selbst festgelegte Markierung von 3 zu untersuchenden Bereichen in einem ca. 106 µm x 133 µm großen Bildausschnittes. Danach wurde eine externe REM (Typ 440, Leo, Carl Zeiss, Cambridge, United Kingdom)- und EDX (INCA-EDS, Oxford Instruments, Oxfordshire, United Kingdom)-Analyse zur elementaren Partikelidentifizierung durch Prof. Dr. Kretzer und Dr. Bormann (Labor für Biomechanik und Implantatforschung, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg, Germany) durchgeführt. Die 3 markierten Bereiche, die mittels EDX-Analyse analysiert wurden, bestanden aus einem Bereich mit Partikelagglomeraten, einem Referenzbereich ohne Partikel und einer Punktanalyse in einem Bereich mit kontrastreichen Partikeln. Die graphische Darstellung erfolgte dann mittels EDX-Spektren.

### **3.11 Anmerkung zu den Originalbildvergrößerungen**

Bei den angebenen Originalvergrößerungen der Bilder kann es durch die Bildverarbeitung zu einer geringfügigen Änderung der Endvergrößerung kommen.

### **3.12 Statistische Auswertung**

Die Aufbereitung der kleinen Fallserie erfolgte durch eine deskriptive Statistik und grafische Darstellung mit Hilfe von GraphPad Prism 9 (GraphPath Software, La Jolla, California, USA) und Microsoft Excel 2016 (Microsoft, Redmond, USA).

### **3.13 Ethikvotum**

Diese Arbeit beinhaltet keine Studien an Menschen oder Tieren. Unter der Bearbeitungsnummer 2020-15266 liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz vor, mit dem Hinweis, dass keine berufsethischen und berufsrechtlichen Bedenken bestehen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Klinische Datenbeschreibung der Squeaking-Fälle

Die Erfassung und Aufbewahrung der für diese Studie verwendeten Daten erfolgte in der diagnostischen Datenbank des ZHZMD Trier GmbH bzw. des HIR der AG11 (DGOOC). Ausgewertet wurden 8 SLIM-Proben mit Squeaking-Pathogenese, die einen Gesamtanteil von 0,46 % (8 Squeaking-Fälle/1733 Gesamtkollektiv) aller eingesendeten SLIM-Proben von Hüftendoprothesen im Zeitraum von 2012 bis 2020 darstellen. Die SLIM-Präparate wurden histopathologisch mittels HE-Färbung, Berliner-Blau-Reaktion, PAS-Reaktion, Öl-Rot-Färbung und immunhistochemischer Färbung beurteilt. Nachfolgend sind die 8 Patientenfälle näher beschrieben:

#### Patient 1:

Die 2012 entnommenen 4 SLIM-Proben wurden während einer Revisionsbehandlung einer CoC-Gleitpaarung der Firma Plasmacup/Biocontact von einer 71-jährigen Patientin entnommen. Die Hüftendoprothese wurde 2003 eingesetzt und hatte somit eine Standzeit von 9 Jahren. Die durchschnittliche Größe der Proben betrug 23,5 mm x 15,25 mm x 5,0 mm. Unter subjektiver Beschwerdefreiheit wurde ein schnappendes und hochfrequentes, quietschendes Geräusch bei leichter Beugung und Belastung nachgewiesen, das postoperativ 2003 nicht vorlag. Die Operation wurde aufgrund der Squeaking-Pathogenese in Kombination mit der Gefahr eines Keramikinlaybruchs präventiv durchgeführt. Klinisch war kein Impingement oder Subluxation feststellbar. Über vorherige Operationen oder Revisionsoperationen lagen keine Informationen vor.

#### Patient 2:

Die 2 untersuchten SLIM-Proben stammen von einem 55-jährigen Patienten, dem 2006 ein ASR-Oberflächenersatz der Firma DePuy, eine MoM-Gleitpaarung, eingesetzt wurde. 2012 wurde diese bei einer Revisionsbehandlung entfernt. Die daraus resultierende Standzeit betrug 6 Jahre. Die beim Wechseleingriff gewonnenen Proben wurden aus dem Synovialgewebe im Bereich der Hüft-TEP entnommen. Es wurden 2 gräulich gefärbte Proben mit der Durchschnittsgröße von 23,0 mm x 13,5 mm x 4,75 mm separiert. Der lokale Untersuchungsbefund ergab ein Quietschen und Reiben im Gelenk, zusätzlich klagte der Patient über diffuse Schmerzen. Klinisch stellte sich intraoperativ ein grau-schwarz verfärbtes, fuchsbauartig verzweigtes Gewebe

dar. Die Blutwerte wiesen erhöhte Metallionenwerte von 37,3 µg/l für Kobalt und 33,9 µg/l für Chrom auf. Diagnostiziert wurde eine Bursitis trochanterica, eine Schleimbeutelentzündung der Hüfte, die mit einer Schmerzsymptomatik einherging. Weitere Angaben zum klinischen Untersuchungsbefund oder ein Impingement lagen nicht vor.

#### Patient 3:

Die mikroskopisch analysierte SLIM-Probe mit narbig fibrösem Fettgewebe und kollagenfaserreichem straffen Bindegewebe und einer Größe von 32,0 mm x 25,0 mm x 12,0 mm wurde 2016 von einer 58-jährigen Patientin bei einer Inlay-Wechsel-Operation der Hüft-TEP entnommen. Der vorliegende Prothesentyp ist der Aesculap Plasma Cup Delta, eine CoC-Gleitpaarung, die 2010 eingesetzt wurde. Somit betrug die Standzeit 6 Jahre. Der klinische Untersuchungsbefund bestätigte ein Quietschen. Weitere Angaben zum klinischen Untersuchungsbefund oder ein Impingement lagen nicht vor.

#### Patient 4:

Diese SLIM-Proben wurden 2017 bei einer 55-jährigen Patientin während einer Revisionsoperation gewonnen. Die Hüftendoprothese, eine CoC-Gleitpaarung vom Prothesentyp Stelia mit Keramikkopf, wurde 2011 implantiert. Die Standzeit betrug somit 6 Jahre. 2001 erfolgte die erste Endoprothesenoperation, welche dann von der hier analysierten Endoprothese 2011 ersetzt wurde. Bei der Revisionsbehandlung 2017 erfolgte der Einsatz der dritten Endoprothese. Über die anschließend verwendeten Prothesentypen ist nichts bekannt. Bei den 2 entnommenen SLIM-Proben lag eine Durchschnittsgröße von 29,0 mm x 23,0 mm x 8,5 mm vor. Der klinische Befund des Prothesentyps Stelia mit Keramikkopf bestätigte ein Quietschen, weitere Untersuchungsbefunde lagen nicht vor.

#### Patient 5:

Beim 5. Fall handelte es sich um einen 54-jährigen Patienten mit einer CoC-Gleitpaarungsversorgung vom Prothesentyp der Firma Artiqo, die 2008 eingesetzt wurde. Die Revisionsoperation erfolgte 2018, somit betrug die Standzeit 10 Jahren. Es wurden 3 SLIM-Proben mit einer Durchschnittsgröße von 17,67 mm x 13,67 mm x 4,3 mm entnommen. Als makroskopisch-pathologischer Befund wurde „Verdacht auf Knochen- und Keramikstücke im Weichgewebe“ dokumentiert. Weitere Daten über den lokalen Untersuchungsbefund und ein Impingement lagen nicht vor.

#### Patient 6:

Die 23,0 mm x 10,0 mm x 7,0 mm große SLIM-Probe wurde 2018 aus der Neokapsel der linken Hüfte einer 54-jährigen Patientin bei einer Revisionsoperation gewonnen. Die erste eingesetzte Hüftendoprothese war eine CoC-Gleitpaarung mit Metha Kurzschaft und Plasma Cup. 2015 erfolgte eine Revisionsbehandlung mit Implantation einer Keramik-Keramik-Gleitpaarung vom Prothesentyp Stelia mit Keramikkopf und Stem Cup. Nach einem Sturz auf die linke Hüfte trat erstmalig ein Quietschgeräusch auf. Bei der klinischen Untersuchung wurde eine Schonhaltung der linken Hüfte mit hörbaren Quietschgeräuschen beobachtet. Daraufhin erfolgte 2018 eine weitere Revisionsbehandlung mit Einsatz einer Keramik-Polyethylen-Gleitpaarung. Die eingesetzte Prothese wurde 2019 erneut ausgetauscht. Die Standzeit der für die Analyse relevanten Prothese betrug 3 Jahre. Über weitere klinische lokale Untersuchungsergebnisse liegen keine Informationen vor.

#### Patient 7:

Bei dem 7. Patienten handelte es sich um eine 54-jährige Patientin, die mit dem Prothesentyp der Firma Zimmer Biomet, einer CoC-Gleitpaarung, 2004 versorgt wurde. Nach einer Standzeit von 14 Jahren erfolgte die Revisionsbehandlung 2018. Dabei wurden 3 SLIM-Proben mit einer Durchschnittsgröße von 16,33 mm x 13,0 mm x 19,0 mm entnommen. Klinisch wurde ein Quietschen auf der rechten Hüftseite dokumentiert. Es lagen keine weiteren Untersuchungsbefunde und ebenfalls keine Aussage zu einem Impingement vor.

#### Patient 8:

Die SLIM-Probenentnahme erfolgte 2020 bei einer Revisionsoperation einer 60-jährigen Patientin, der eine CoC-Gleitpaarung der Firma Smith and Nephew eingesetzt worden war. Die Implantation erfolgte 2012, somit betrug die Standzeit 8 Jahre. Insgesamt wurden 8 SLIM-Proben mit einer durchschnittlichen Größe von 22,5 mm x 16,0 mm x 6,75 mm entnommen. Ein dorsales Konus-Pfannenrand-Impingement auf der linken Hüftseite wurde dokumentiert. Klinisch wurde eine makroskopische Metallose festgestellt. Eine radiologische Diagnostik ergab keinen ossären Defektnachweis und eine Implantatmigration von < 0,2 mm. Weitere klinische Untersuchungsbefunde lagen nicht vor.

Klinische Daten	Pat. 1	Pat. 2	Pat. 3	Pat. 4	Pat. 5	Pat. 6	Pat. 7	Pat. 8
<b>Alter</b>	71	55	58	55	54	54	54	60
<b>Geschlecht</b>	w	m	w	w	m	w	w	M
<b>Standzeit (Jahre)</b>	9	6	6	6	10	3	14	8
<b>Durchschnittliche Größe der Probe (mm)</b>	23,5x 15,25x 5	23x 13,5x 4,75	32x 25x 1,2	29x 23x 8,5	17,67x 13,67x 4,3	23x 10x 7	16,33x 13x 19	22,5x 16,5x 6,75
<b>Anzahl der Proben</b>	4	2	1	2	3	1	3	8
<b>Gleitpaarung</b>	Ke-Ke	Me-Me	Ke-Ke	Ke-Ke	Ke-Ke	Ke-Ke	Ke-Ke	Ke-Ke
<b>Hersteller</b>	Plasma-cup/ Bicon-tact	DePuy J&J	Aescu-lap Plasma Cup Delta	Stelia mit Ke- ramik- kopf	Artiqo	Stelia mit Ke- ramik- kopf/ Stem Cup	Zimmer Biomet	Smith and Nephew
<b>SLIM-Typen</b>	Typ IV	Typ VI	Typ IV	Typ IV	Typ IV	Typ IV	Typ IV	Typ I
<b>Infektion prä- OP</b>	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

**Tabelle 5:** klinische Datenzusammenfassung der Squeaking-Fälle

## **4.2 Vergleich der Fälle**

Im Folgenden werden die Datensätze miteinander verglichen, um Gemeinsamkeiten und Unterschiede der Fälle darzustellen. Die Ergebnisse sollen helfen, Rückschlüsse auf die Squeaking-Pathogenese von Keramik-Keramik-Hüftendoprothesen zu ziehen.

### **4.2.1 Klinische Patientendaten**

Die Auswertungsgruppe bestand aus 8 Patienten, die sich aus 3 männlichen und 5 weiblichen zusammensetzten. Das Durchschnittsalter der Patienten bei Gewebeprobeentnahme betrug 57,63 (54-71) Jahre. Die Gewebeprobeanzahl variierte von Fall zu Fall zwischen 1-8 Proben und stellte insgesamt 24 SLIM-Proben dar. Die durchschnittliche Größe der dokumentierten Proben lag bei 23,0 mm x 16,24 mm x 7,06 mm. Die analysierten Hüftendoprothesen bestanden aus 1 MoM- und 7 CoC-Gleitpaarungen und hatten eine durchschnittliche Standzeit von 7,75 (3-14) Jahren. Die Hauptindikation für eine Revisionsoperation stellte in allen untersuchten Fällen die Squeaking-Pathogenese dar. Bei allen Fällen wurde eine bakterielle Infektion histopathologisch und mikrobiologisch ausgeschlossen.

### **4.2.2 Typisierung gemäß der erweiterten SLIM-Konsensusklassifikation nach Krenn et al. (2014)**

Die histopathologische Auswertung der SLIM-Proben ergab 1-mal den SLIM-Typ I (CoC-Gleitpaarung), 6-mal den SLIM-Typ IV (CoC-Gleitpaarung) und 1-mal den SLIM-Typ VI (MoM-Gleitpaarung). Die SLIM-Probe vom Typ I zeigte die typischen Klassifikationskriterien wie Keramikabriebpartikel, Makrophagenakkumulate und multinukleäre Fremdkörperriesenzellen, die über 20 % der SLIM-Oberfläche ausmachten. Zudem waren Immunzellen in Form von Lymphozyten und Plasmazellen zu finden. Bei den 6 SLIM-Fällen vom Typ IV wurden keine oder nur wenige Abriebpartikel gefunden, Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen machten weniger als 20 % der SLIM-Oberfläche aus. Zusätzlich konnten Immunzellen detektiert werden. Die vorliegende SLIM-Probe vom Typ VI war durch eine hohe Entzündungsreaktion mit Lymphozyten, Makrophagen, Plasmazellen sowie vielen Metallpartikeln gekennzeichnet.

### **4.2.3 Korrelation zwischen Standzeiten und SLIM-Typen**

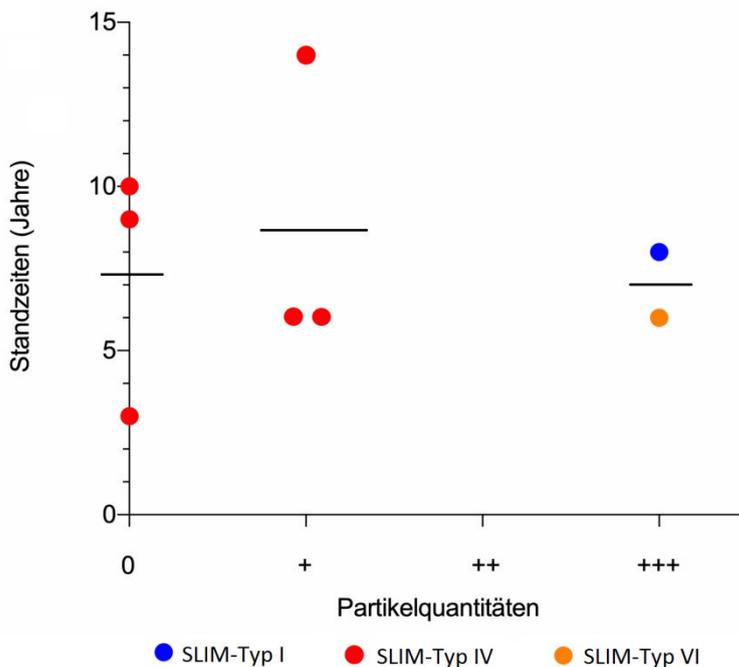
Die Endoprothesen zeigten deutliche Unterschiede in der Überlebensdauer von 3-14 Jahren. Der SLIM-Typ IV wies trotz großer Standzeitdifferenzen von 11 Jahren (3-14 Jahren) die durchschnittlich gleiche Standzeit (Mittelwert 8,0 Jahren; SD 3,51) von 8 Jahren wie SLIM-Typ I auf. Für den SLIM-Typ VI wurde eine Standzeit von 6 Jahren dokumentiert (Abbildung 3).

#### 4.2.4 Korrelation zwischen Partikelquantitäten und SLIM-Typen bzw. Standzeiten

SLIM Typ I und VI wiesen hohe Partikelquantitäten (+++), SLIM-Typ IV wenige (+) oder keine (0) Abriebpartikel auf.

Die SLIM-Typen (3/6 Typ IV) mit keinen sichtbaren lichtmikroskopischen Partikeln (0) zeigten Standzeiten zwischen 3-10 (Mittelwert 7,33; SD 3,09) Jahren. Die Standzeiten bei SLIM-Typen (3/6 Typ IV) mit geringer Partikelquantität (+) lagen zwischen 6-14 (Mittelwert 8,67; SD 3,77) Jahren. Die SLIM-Typen (Typ I und VI) mit hohen Partikelquantitäten (+++) wiesen Standzeiten zwischen 6-8 (Mittelwert 7; SD 1) Jahren auf (Abbildung 3).

Alle Standzeiten > 8 Jahren zeigten keinen oder nur einen geringen lichtmikroskopischen Keramikpartikelnachweis, während alle Fälle mit hohem Keramikpartikelnachweis Standzeiten ≤ 8 Jahre aufwiesen.



**Abbildung 3:** Standzeiten der SLIM-Fälle in Abhängigkeit zu den Partikelquantitäten (0 = keine (0 % der Präparatfläche), + = wenige (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viele (5 – 20 % der Präparatfläche), +++ = sehr viele (> 20 % der Präparatfläche) Abriebpartikel)

#### 4.2.5 Partikelcharakterisierung gemäß dem Partikelalgorithmus (2014)

Die Einteilung der Abriebpartikel wurde gemäß der beschriebenen Quantitätszuordnung vorgenommen. Dabei ergab sich ein sehr hoher Nachweis von partikulärem Me-

tallabrieb (+++) beim SLIM-Typ VI und ein sehr hoher Keramikpartikelabrieb (+++) beim SLIM-Typ I. Die SLIM-Typ IV Probe enthielt in 3/6 Fällen keinen Abrieb (0) (Abbildung 4.1) und in 3/6 Fällen wenig partikulären Keramikabrieb (+) (Tabelle 6).

Patient	SLIM-Typ	Partikelquantitäten
1	Typ IV	0
2	Typ VI	+++
3	Typ IV	+
4	Typ IV	+
5	Typ IV	0
6	Typ IV	0
7	Typ IV	+
8	Typ I	+++

**Tabelle 6:** Partikelquantitäten der Patienten-/SLIM-Fälle

Danach wurde eine systematische Auswertung nach der Größe der Abriebpartikel vorgenommen. Die Ausmessung und Einteilung der Partikel erfolgte nach dem Partikelalgorithmus gemäß Krenn et al. (Krenn et al., 2014b).

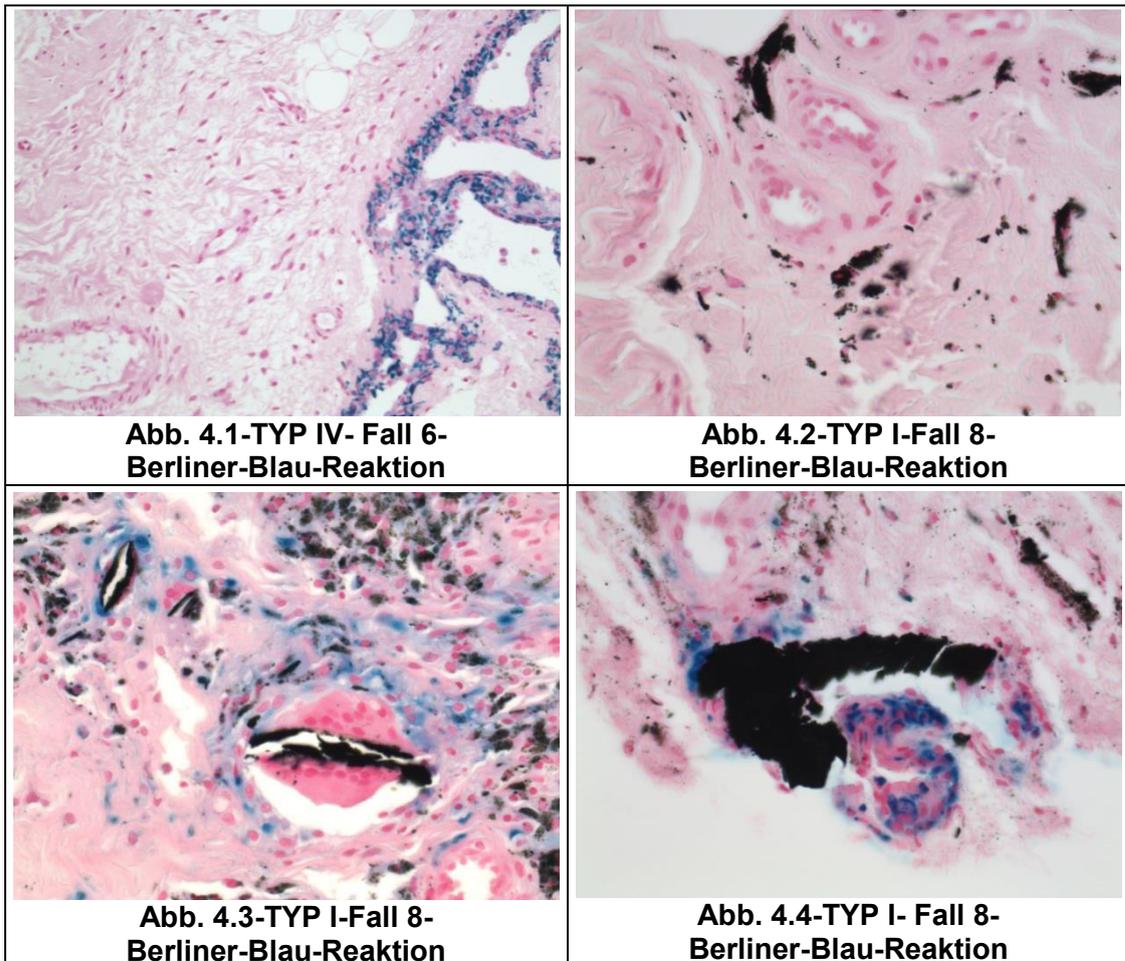
Die mikropartikulären Abriebbestandteile sind Partikel mit einer Größe von  $< 5 \mu\text{m}$ , die im SLIM-Typ I, in 3/6 Fällen im SLIM-Typ IV und im SLIM-Typ VI nachgewiesen wurden. Ihre Lokalisation war mehrheitlich intrazytoplasmatisch in Makrophagen und multinukleären Fremdkörperriesenzellen, konnte jedoch auch in geringer Anzahl extrazytoplasmatisch bei etwa 400-facher Vergrößerung identifiziert werden (Abbildung 4.2).

Makropartikuläre Bestandteile stellen Partikel mit einer Größe von  $5 - 100 \mu\text{m}$  dar, die beim SLIM I und bei 2/6 Fällen des SLIM-Typ IV bei einer etwa 200-fachen Vergrößerung detektiert werden konnten. Sie wurden meistens intrazytoplasmatisch in Makrophagen und in multinukleären Fremdkörperriesenzellen nachgewiesen, können aber auch extrazytoplasmatisch vorliegen (Abbildung 4.3).

Bei der Auswertung konnten 2 sehr große extrazellulär lokalisierte Keramikpartikel mit einer Größe  $> 100 \mu\text{m}$  bei einer etwa 50-fachen Vergrößerung nachgewiesen werden. Diese identifizierten Keramikabriebpartikel hatten eine Gesamtlänge von  $166,5 \mu\text{m}$  (SLIM-Typ I) und  $107 \mu\text{m}$  (SLIM-Typ IV) (Abbildung 4.4). Im Folgenden die tabellarische Auflistung der Keramikpartikel zur besseren Übersicht (Tabelle 7).

<b>Keramikpartikel-einteilung</b>	<b>Pat.1</b>	<b>Pat.2</b>	<b>Pat.3</b>	<b>Pat.4</b>	<b>Pat.5</b>	<b>Pat.6</b>	<b>Pat.7</b>	<b>Pat.8</b>
<b>mikropartikuläre Keramik</b>	nein	nein*	ja	ja	nein	nein	ja	ja
<b>makropartikuläre Keramik</b>	nein	nein	nein	18µm	nein	nein	17µm	11µm
				19µm			18µm	12µm
				20µm				20µm
				23µm				21µm
				25µm				23µm
				31µm				27µm
				32µm				39µm
				33µm				67µm
45µm				80µm				
<b>supramakropartikuläre Keramik</b>	nein	nein	nein	107 µm	nein	nein	nein	166,5 µm
<b>Mittelwert aus makro- und supramakropartikulärer Keramik</b>				35,3 µm			17,5 µm	46,65 µm

**Tabelle 7:** Einteilung der gemessenen Keramikpartikel in mikro-, makro- und supramakropartikuläre Keramik, \*Metallmikropartikel



**Abbildung 4:** 4 histologische Bildausschnitte (Berliner-Blau-Reaktion) der SLIM-Präparate mit Squeaking-Pathogenese: SLIM-Typ I und SLIM-Typ IV mit Kombinationen aus Mikro- ( $< 5 \mu\text{m}$ ), Makro- ( $5 - 100 \mu\text{m}$ ), sowie Supramakro-Keramikpartikeln ( $> 100 \mu\text{m}$ )

Abbildung 4.1 Es sind keine Abriebpartikel, aber Hämosiderindepositionen im Bereich der synovialen Deckzellschicht nachweisbar.

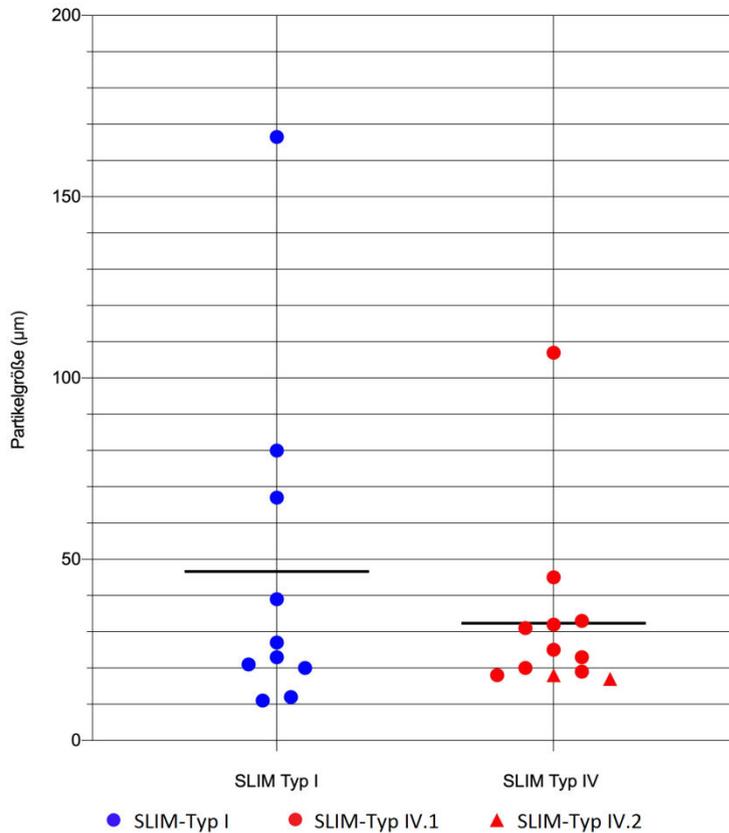
Abbildung 4.2 Die mikropartikulären Keramikpartikel zeichnen sich durch eine intensiv-schwarze Eigenfarbe mit granulärem Aufbau aus; mikropartikuläre Depositionen liegen mehrheitlich intrazytoplasmatisch, vereinzelt auch extrazytoplasmatisch vor.

Abbildung 4.3 Die makropartikulären Keramikpartikel mit intrazytoplasmatischer Lokalisation sind in mehrkernigen Riesenzellen vom Fremdkörpertyp nachweisbar. Es liegen zwei stabförmige Makropartikel mit intensiv-schwarzer Eigenfarbe vor. Im Hintergrund befinden sich Hämosiderindepositionen (teilweise feinst-granulär, teilweise grob-granulär). Einzelne Mikro-Keramikpartikel sowie einzelne grenzwertige Makro-Keramikpartikel weisen eine extrazytoplasmatische Lokalisation auf.

Abbildung 4.4 Der supramakropartikuläre Keramikpartikel ( $166,5 \mu\text{m}$ ) weist eine intensiv-schwarze Eigenfarbe mit extrazytoplasmatischer Lokalisation

auf; angrenzend feinst-granuläre Berliner-Blau-positive Hämosiderindepositionen, teilweise auch umgeben von mikrokeramischen Abriebpartikeln.

(Originalvergrößerung Abb. 4.1, 4.2, 4.3, 4.4: 500-fach)



**Abbildung 5:** Supramakro-/Makro-Keramikpartikelverteilung von SLIM-Typ I (Fall 8) und IV (IV.1 = Fall 4 und IV.2 = Fall 7)

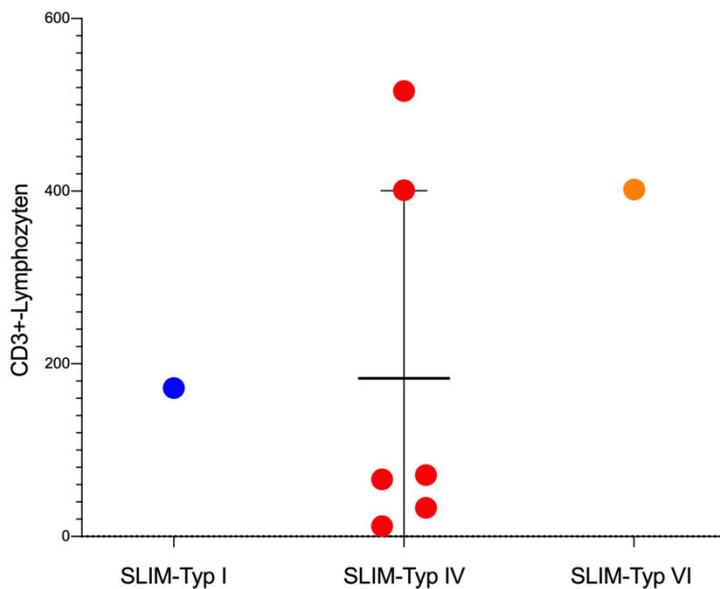
Die Mittelwerte aus der Makro (2/6 SLIM Typ IV Fälle und der SLIM Typ I-Fall)/Supramakro-Keramikpartikelverteilung (1/6 SLIM Typ IV Fälle und der SLIM Typ I-Fall) der SLIM-Typen sehen wie folgt aus: SLIM-Typ I 46,65 µm und SLIM-Typ IV 32,33 µm. Somit weist Typ I durchschnittlich größere Abriebpartikel als SLIM-Typ IV auf (Abbildung 5).

#### 4.2.6 Methoden zur Quantitätsbestimmung der CD3+-Lymphozyten gemäß dem CD3-Fokus-Score

Die Ergebnisse der zwei verschiedenen Methoden zur Bestimmung der CD3+-Lymphozytenquantitäten werden im Folgenden beschrieben und verglichen.

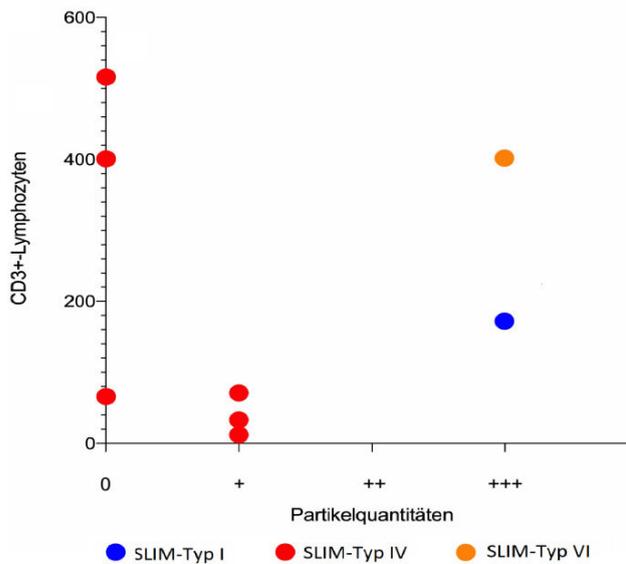
#### 4.2.6.1 Manuelle Quantifizierungen der CD3+-Lymphozyten

Die manuelle CD3+-Lymphozytenauswertung am PC ergab für den SLIM-Typ I 172, für den SLIM-Typ IV durchschnittlich 183,83 (SD 198,49) und für den SLIM-Typ VI 402 gezählte CD3+-Lymphozyten (Abbildung 6). Der SLIM-Typ IV zeigt eine breite CD3-Lymphozytenspanne zwischen 12-516 gezählten Zellen. Die Einteilung nach Schwierigkeitsstufen zur Quantifizierung der CD3+-Lymphozyten ergab für den Bildausschnitt des SLIM-Typ I die Stufe 3, für den SLIM IV die Stufe 1 (2/6 Fällen) oder 2 (4/6 Fällen) und für den SLIM-Typ VI die Stufe 1 (Tabelle 8). Histopathologisch stellten sich die CD3+-Lymphozyten als braune Strukturen mit größtenteils fokal konzentrierten CD3-Akkumulaten dar (Abbildung 8).



**Abbildung 6:** Vergleich der CD3+-Lymphozytenquantitäten der SLIM-Typen in einer ca. 595 µm x 447 µm großen Präparatfläche

Die SLIM-Präparate mit keinem lichtmikroskopisch sichtbaren Abrieb (0) wiesen dabei CD3+-Lymphozytenwerte zwischen 66-516 (Mittelwert 327,67; SD 190,89) und die mit wenig Abrieb (+) CD3+-Lymphozytenwerte zwischen 12-71 (Mittelwert 38,67; SD 24,42) auf. Die CD3+-Lymphozytenquantitäten lagen bei sehr viel Abrieb (+++) zwischen 172-402 (Mittelwert 287; SD115,0) (Abbildung 7, Tabelle 8).



**Abbildung 7:** Partikelquantitäten in Abhängigkeit zu den CD3+-Lymphozytenquantitäten in einer ca. 595 µm x 447 µm großen Präparatfläche; Partikelquantitäten (0 = keine (0 % der Präparatfläche), + = wenige (5 % der Präparatfläche), ++ = viele (5 – 20 % der Präparatfläche), +++ = sehr viele (> 20 % der Präparatfläche) Abriebpartikel)

#### 4.2.6.2 Digitale Auswertung der CD3-Quantitäten mit Hilfe des CD3-Quantifiers

Die CD3-Quantitätsbestimmung durch den CD3-Quantifier ergab für den SLIM-Typ I 5099, für den SLIM-Typ IV zwischen 3-662 (Mittelwert 160,17; SD 232,24) und für den SLIM-Typ VI 349 gezählte Lymphozyten (Tabelle 8).

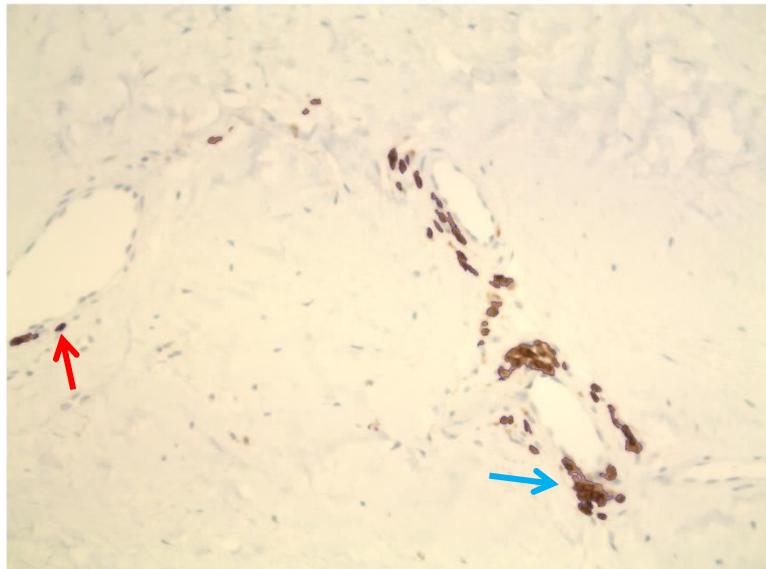
#### 4.2.6.3 Vergleich der CD3-Quantitätsbestimmungsmethoden

Die Ergebnisse zeigten, dass in 6/8 Fällen (5/6 SLIM-Typ IV Fällen und dem SLIM-Typ VI Fall) höhere CD3+-Lymphozytenquantitäten und in 2/8 Fällen (SLIM-Typ I Fall und 1/6 SLIM-Typ IV Fällen) niedrigere CD3+-Lymphozytenquantitäten mit der manuellen Quantifizierungsmethode im Vergleich zum CD3-Quantifier ausgezählt wurden (Tabelle 8; Abbildung 10). Der CD3-Quantifier wies beim SLIM-Typ I die größte prozentuale Abweichung von 2864,53 %, beim SLIM-Typ IV im Mittel eine prozentuale Abweichung von 37,26 % und beim SLIM-Typ VI die niedrigste prozentuale Abweichung von 13,18 % im Vergleich zur manuellen CD3-Quantifizierung auf. Die Bildausschnitte mit festgelegter Schwierigkeitsstufe 1 zeigten eine deutlich geringere prozentuale CD3-Lymphozytenabweichung (durchschnittliche prozentuale Abweichung 24,93 %) als diese mit Schwierigkeitsstufe 2 (durchschnittliche prozentuale Abweichung 51,73 %) und Stufe 3 (prozentuale Abweichung 2864,53 %) (Abbildung 11).

Die blaue Umrandung der Lymphozyten, die durch die Quantifizierungssoftware während der CD3-Lymphozytenauszählung vorgenommen wurde, zeigte in den einzelnen Fällen, dass Lymphozytenansammlungen und Lymphozytenüberlagerungen häufig als einzelner, großer Lymphozyt gezählt wurden (Abbildung 8). Ansonsten waren keine großen Auffälligkeiten im SLIM-Typ IV und VI zu erkennen.

Der Bildausschnitt vom SLIM-Typ I wies jedoch eine blaue Umrandung der Keramikpartikel (schwarz) und der CD3+-Lymphozyten (braun) auf (Abbildung 9). Somit kann bei der digitalen Bestimmung der CD3+-Lymphozytenquantifizierung von einer Summierung von Keramikpartikeln und CD3-Lymphozyten ausgegangen werden. Zusammenfassend die tabellarische Auswertung der CD3-Lymphozytenwerte:

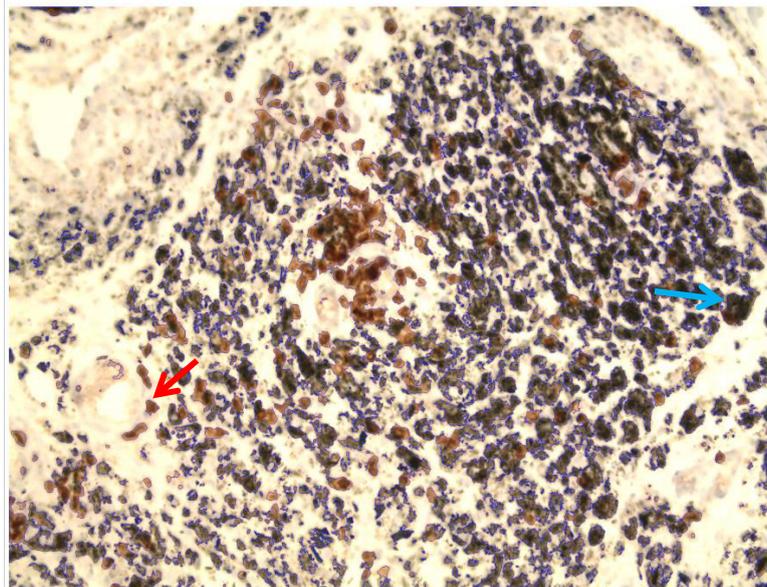
CD3: 31 positive Zellen



26.10.2020 11:05:18; v1.13.6813.14889

**Abbildung 8:** CD3-Quantifizierung von Fall 5 im CD3-Quantifier-Modus, blaue Umrandung von CD3+-Lymphozyten, roter Pfeil: blaue Umrandung eines einzelnen CD3+-Lymphozyt, blauer Pfeil: blaue Umrandung einer Ansammlung von CD3+-Lymphozyten

CD3: 5099 positive Zellen

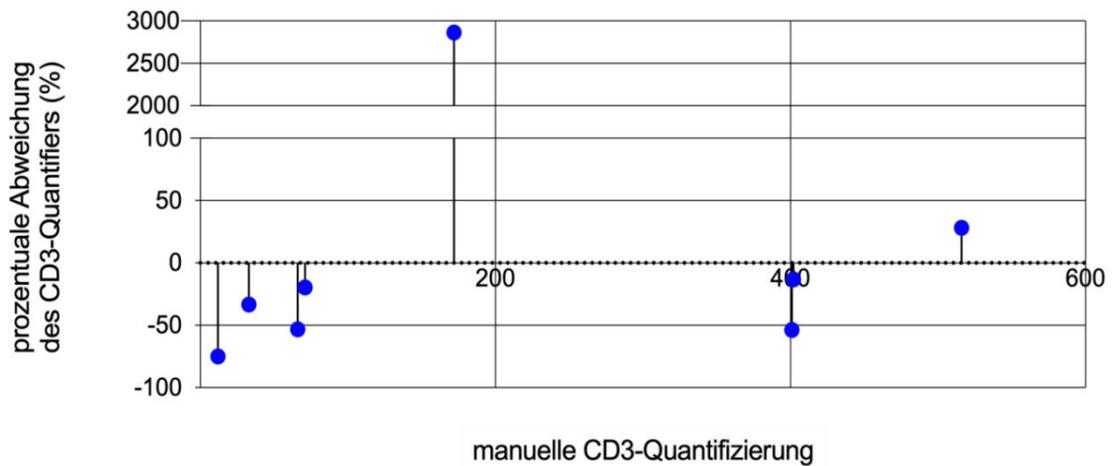


26.10.2020 11:20:00; v1.13.6813.14889

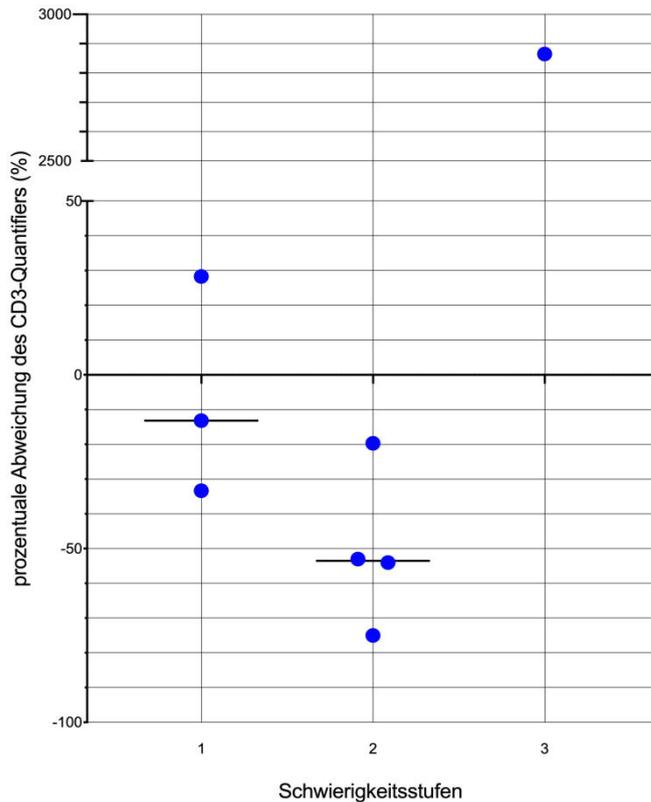
**Abbildung 9:** CD3-Quantifizierung von Fall 8 im CD3-Quantifier-Modus, blaue Umrandung der CD3+-Lymphozyten und der Keramikpartikel; roter Pfeil: CD3+-Lymphozyt; blauer Pfeil: Keramikpartikel

Patient	SLIM-Typ	Schwierigkeitsstufe	Manuelle CD3-Quantifizierung	CD3-Quantifier
1	Typ IV	1	516	662
2	Typ VI	1	402	349
3	Typ IV	1	33	22
4	Typ IV	2	71	57
5	Typ IV	2	66	31
6	Typ IV	2	401	186
7	Typ IV	2	12	3
8	Typ I	3	172	5099

**Tabelle 8:** Auswertung der CD3+-Lymphozytenquantitäten der Patienten-/SLIM-Fälle durch die manuelle Quantifizierungsmethode am PC und den CD3-Quantifier in einer ca. 595 µm x 447 µm großen Fläche



**Abbildung 10:** Prozentuale Abweichung des CD3-Quantifiers von der manuellen CD3+-Lymphozytenquantitätsbestimmung am PC (Goldstandard)



**Abbildung 11:** Prozentuale Abweichung des CD3-Quantifiers von der manuellen CD3-Lymphozytenquantifizierung am PC (Goldstandard) in verschiedenen Schwierigkeitsstufen

#### 4.2.7 CD68-Auswertung

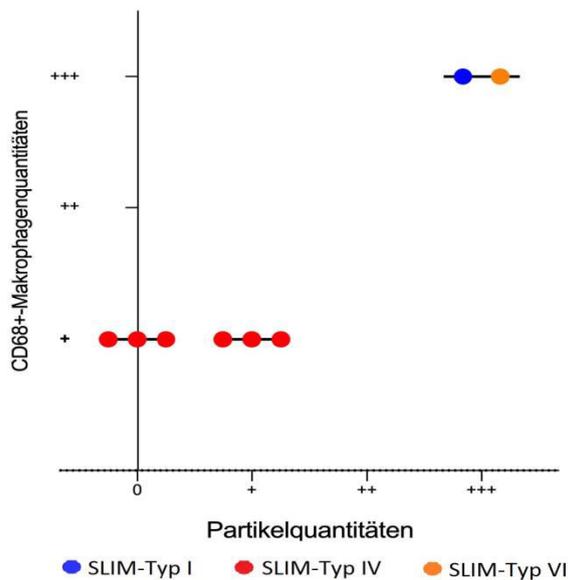
Die Auswertung erfolgte nach der vorher definierten semiquantitativen Einteilung und ergab folgende Ergebnisse: SLIM-Typ I und VI wiesen sehr viele (+++) und SLIM-Typ IV im Mittel wenige (+) CD68-positive Makrophagen auf (Tabelle 9).

Es zeigte sich zudem, dass hohe Partikelquantitäten (+++) mit hohen CD68-Quantitäten (+++) und niedrige (+) oder keine (0) Partikelmengen mit niedrigen CD68-Quantitäten (+) einhergingen (Abbildung 12).

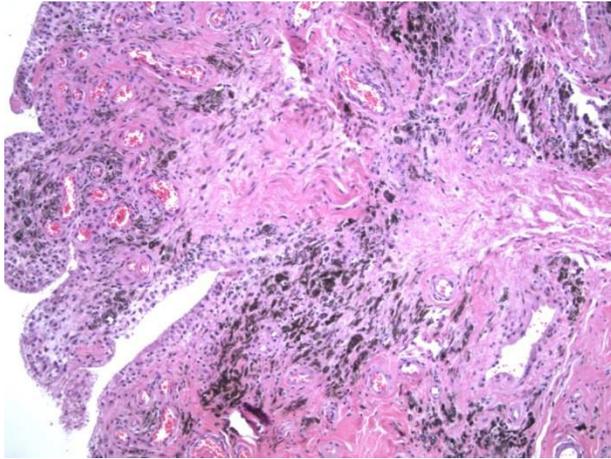
In den Abbildungen 13.3 und 16 erfolgt die histologische Darstellung der CD68+-Makrophagen (braune Struktur) im Bereich der synovialen Deckzellschicht und der fokalen Entzündungsreaktionen (perivaskulären Lymphozytenakkumulaten) mittels immunhistochemischer CD68-Färbung.

Patient	SLIM-Typ	CD68
1	Typ IV	+
2	Typ VI	+++
3	Typ IV	+
4	Typ IV	+
5	Typ IV	+
6	Typ IV	+
7	Typ IV	+
8	Typ I	+++

**Tabelle 9:** CD68-positive Makrophagenquantitäten der Patienten-/SLIM-Fälle

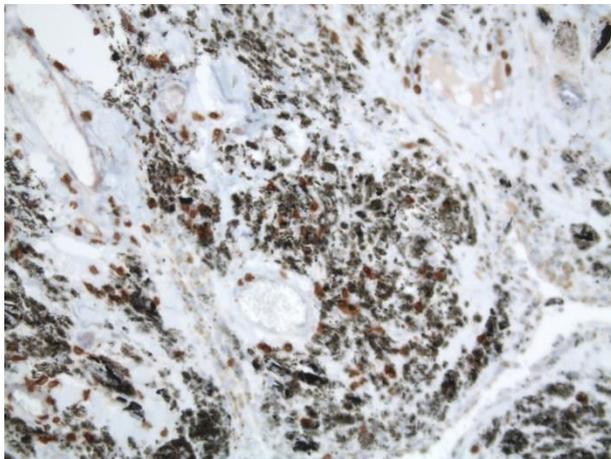


**Abbildung 12:** CD68+-Makrophagenquantitäten der SLIM-Typen in Abhängigkeit zu den Partikelquantitäten; CD68-Makrophagenquantitäten (0 = keine (0 % der Präparatfläche), + = wenige (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viele (5 - < 10 % der Präparatfläche), +++ = sehr viele (10-20% der Präparatfläche) CD68-Makrophagen); Partikelquantitäten (0 = keine (0 % der Präparatfläche), + = wenige (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viele (5 – 20 % der Präparatfläche), +++ = sehr viele (> 20 % der Präparatfläche) Abriebpartikel)



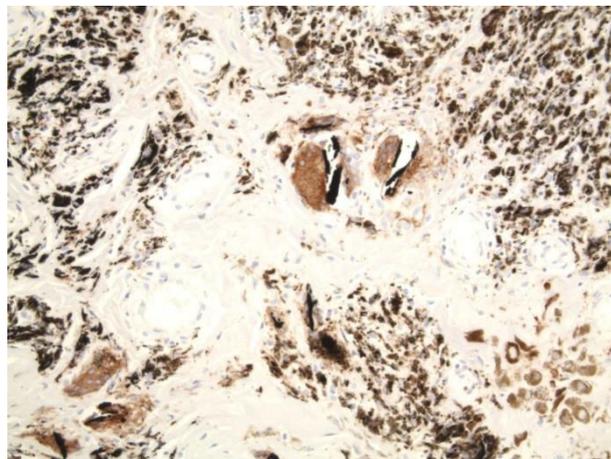
**Abb. 13.1-TYP I-Fall 8  
HE-Färbung**

SLIM-Typ I mit mikro- und makro-  
partikulären Keramikdepositionen



**Abb. 13.2-TYP I-Fall 8  
CD3-Färbung**

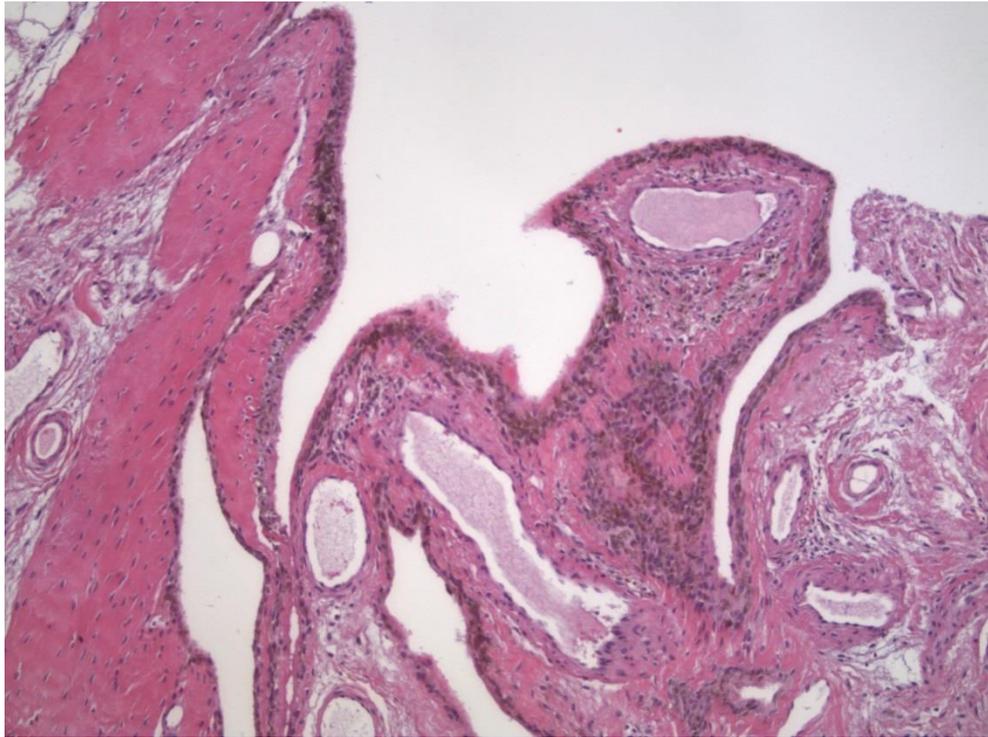
SLIM-Typ I mit Darstellung von  
CD3+-Lymphozytenakkumulaten  
im Bereich der keramischen mikro-  
partikulären Depositionen



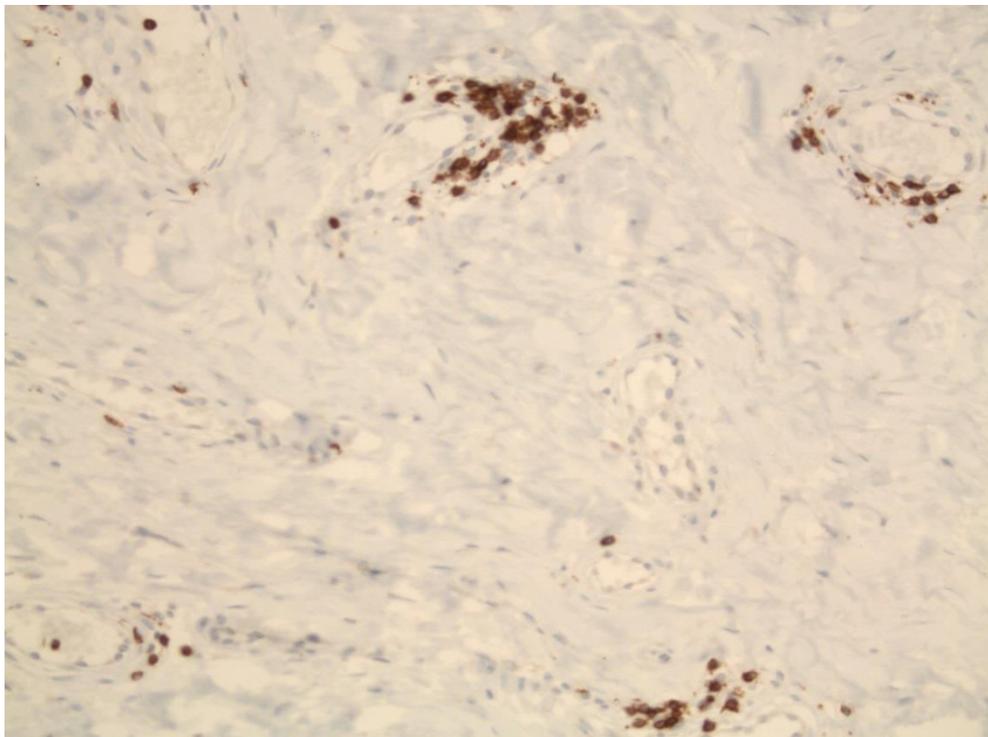
**Abb. 13.3-Typ I-Fall 8  
CD68-Färbung**

SLIM-Typ I mit Darstellung von  
CD68+-Makrophagen, die mikro-  
partikulären Depositionen sind  
teilweise extrazellulär, die makro-  
sowie grenzwertigen supramakro-  
partikulären Keramikdepositionen  
(Bildmitte) sind in sogenannten  
multinukleären Fremdkörper-  
riesenzellen eingelagert

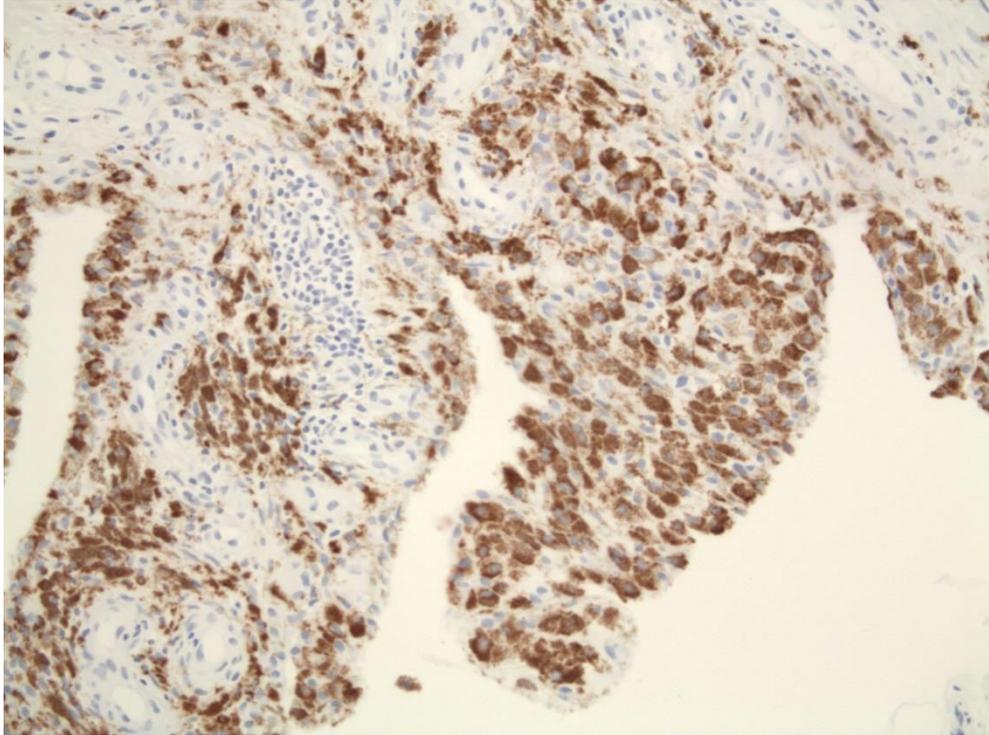
**Abbildung 13:** 3 histologische Bildausschnitte des SLIM-Typ I: Histologische Darstellung von Keramikdepositionen, CD3+-Lymphozytenansammlungen und CD68+-Makrophagen in HE-, CD3- und CD68-Färbung (Originalvergrößerung Abb. 13.1, 13.2: 125-fach; Abb. 13.3: 250-fach)



**Abbildung 14:** Typ IV-Fall 6-HE-Färbung: Histologischer Bildausschnitt mit Deckzellschicht und akzentuierten Hämosiderindepositionen (Originalvergrößerung: 125-fach)



**Abbildung 15:** Typ-IV-Fall 4-CD3-Färbung: Histologischer Bildausschnitt mit peri-vaskulären CD3+-Lymphozytenakkumulaten (Originalvergrößerung: 250-fach)



**Abbildung 16:** Typ IV-Fall 6-CD68-Färbung: Histologischer Bildausschnitt mit CD68+-Makrophagen im Bereich der synovialen Deckzellschicht und im Bereich der perivaskulären Leukozytenakkumulaten (Originalvergrößerung: 250-fach)

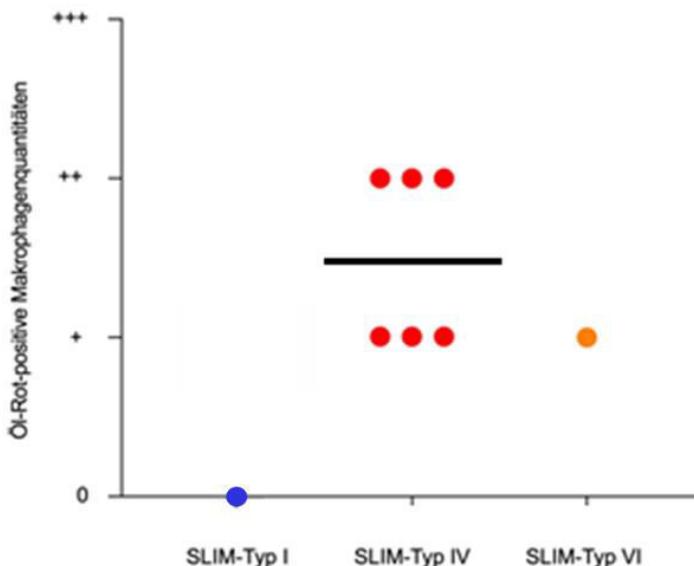
#### **4.2.8 Auswertung der Öl-Rot-positiven Makrophagen**

Der Quantitätsnachweis erfolgte nach der vorher semiquantitativen Einteilung und ergab für den SLIM-Typ I keine (0), für den SLIM-Typ IV fallabhängig zwischen wenige (+) bis viele (++) und für den SLIM-Typ VI wenige (+) Öl-Rot-positive Makrophagen (Tabelle 10, Abbildung 17).

In Abbildung 19.2 und 19.4 erfolgt die histopathologische Darstellung der Öl-Rot-positiven Makrophagen als intrazytoplasmatische Lipideinschlüsse mittels Öl-Rot-Färbung.

Patient	SLIM-Typen	Öl-Rot-positive Makrophagen
1	SLIM-Typ IV	+
2	SLIM-Typ VI	+
3	SLIM-Typ IV	+
4	SLIM-Typ IV	++
5	SLIM-Typ IV	+
6	SLIM-Typ IV	++
7	SLIM-Typ IV	++
8	SLIM-Typ I	0

**Tabelle 10:** Öl-Rot-positive Makrophagenquantitäten der Patienten-/SLIM-Fälle



**Abbildung 17:** Vergleich der Öl-Rot-positiven Makrophagenquantitäten der SLIM-Typen; Öl-Rot-positive Makrophagenquantitäten (0 = keine (0 % der Präparatfläche), + = wenige (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viele (5 - < 10 % der Präparatfläche), +++ = sehr viele (10 – 20 % der Präparatfläche) Öl-Rot-positive Makrophagen)

#### 4.2.9 Hämosiderinauswertung

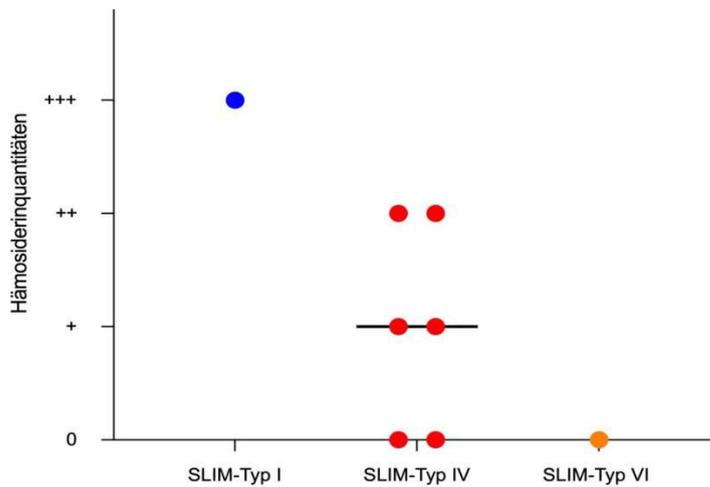
Für den Hämosiderinnachweis ergaben sich folgende semiquantitativen Ergebnisse: Beim SLIM-Typ I konnte sehr viel (+++), beim SLIM-Typ IV im Mittel wenig (+) und beim SLIM-Typ VI kein (0) Hämosiderin nachgewiesen werden. SLIM-Typ IV wird dabei in 2 Fall mit keinem (0), 2 mit wenig (+) und 2 mit viel (++) Hämosiderin eingeteilt.

Mikroskopisch stellen sich diese Hämosiderindepositionen als Kombinationen aus feinst-granulärem oder grob-granulärem Hämosiderin dar (Tabelle 11). Abbildung

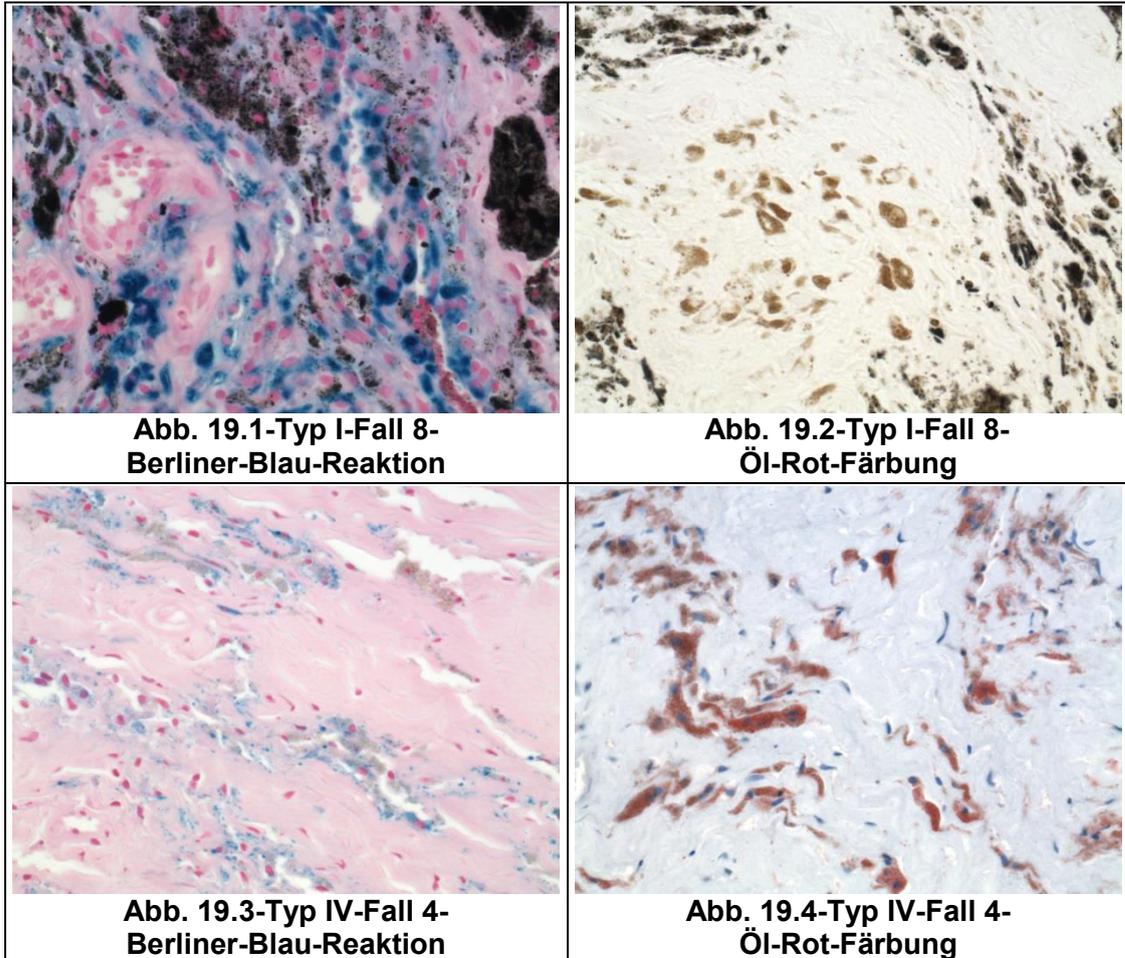
19.1 und 19.3 zeigen den histologischen Nachweis von Hämosiderin im Bereich von Abriebpartikeln mittels Berliner-Blau-Reaktion.

Patient	SLIM-Typ	Hämosiderin
1	Typ IV	+
2	Typ VI	0
3	Typ IV	0
4	Typ IV	++
5	Typ IV	0
6	Typ IV	++
7	Typ IV	+
8	Typ I	+++

**Tabelle 11:** Hämosiderindepositionen der Patienten-/SLIM-Fälle



**Abbildung 18:** Vergleich der Hämosiderinquantitäten der SLIM-Typen; Hämosiderinquantitäten (0 = kein (0 % der Präparatfläche), + = wenig (< 5 % der Präparatfläche), ++ = viel (5 - < 10 % der Präparatfläche), +++ = sehr viel (10 – 20 % der Präparatfläche) Hämosiderin)



**Abbildung 19:** 4 histologische Bildausschnitte vom SLIM-Typ I und IV mit Berliner-Blau-Reaktion und Öl-Rot-Färbung: Berliner-Blau-positive intrazytoplasmatische Hämosiderindepositionen und Öl-Rot-positive intrazytoplasmatische Lipideinschlüsse im SLIM-Typ I und im SLIM-Typ IV

Abbildung 19.1: Nachweis von feinst-granulären Hämosiderindepositionen in unmittelbarer Nachbarschaft von Mikro-, Makro- und grenzwertigen Supramakrokeramik-Partikeln

Abbildung 19.2: Öl-Rot-positive Makrophagen (Bildmitte), grob-granuläre Einschlüsse als intrazytoplasmatische Lipideinschlüsse; in der Peripherie mikropartikuläre Keramikpartikel

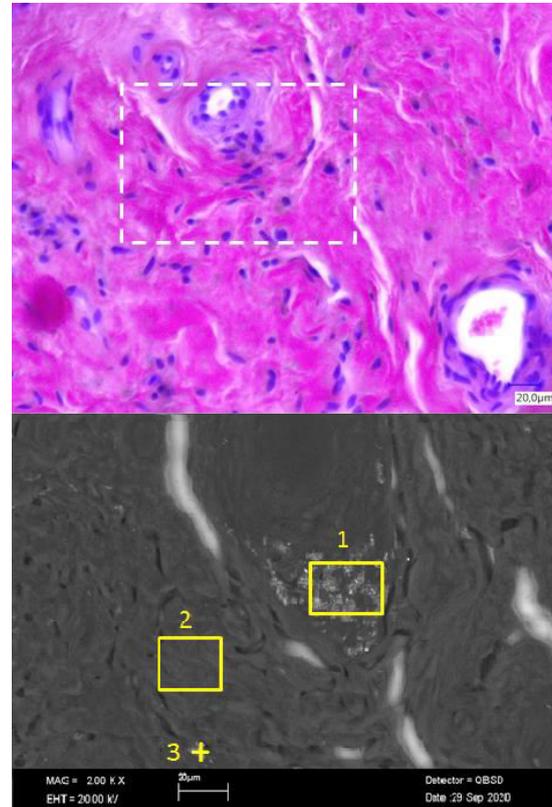
Abbildung 19.3/19.4: Nachweis von Hämosiderindepositionen (feinst-granulär) in Makrophagen (Abb. 19.3) und Nachweis von Öl-Rot-positiven intrazytoplasmatischen Lipideinschlüssen (Abb. 19.4) (Originalvergrößerung Abb. 19.1, 19.2, 19.3, 19.4: 500-fach)

#### 4.2.10 REM/EDX-Analyse

Die vorliegenden Ergebnisse von Fall 7 und 8 basieren auf der Durchführung der REM-Aufnahme und EDX-Analyse von Prof. Dr. Kretzer und Dr. Bormann (Universitätsklinikum Heidelberg).

Die EDX-Analyse dient zur charakteristischen Partikelidentifizierung und kann auch zur Partikelquantitätsbestimmung benutzt werden. Die Verwendung der REM-Aufnahme im backscattered electron mode erlaubt dabei die Unterscheidung der Elemente anhand der atomaren Massen. Dies ermöglicht, Elemente mit niedriger elementarer Masse (dunkler) von Elementen mit höherer elementarer Masse (heller) zu differenzieren.

Die Darstellung der 2 Fälle erfolgte mit jeweils 3 EDX-Spektren, die die Signalintensitäten in Abhängigkeit von der Energie der Röntgenquanten wiedergeben. Jedes Spektrum weist dabei einen unspezifischen Untergrund auf, der durch die kontinuierliche Bremsstrahlung verursacht wird und nicht vermieden werden kann. Das Spektrum, das den partikelreichen Bereich darstellt, zeigt zusätzlich zum unspezifischen Untergrund hauptsächlich Elemente des Partikelmaterials. Der Bereich ohne Partikel wird dabei als Referenz genutzt und spiegelt die elementare Materialzusammensetzung der SLIM-Probe ohne Abriebpartikel wider. Der Bereich 3 stellt im Vergleich zu den anderen Bereichen eine Punktanalyse im kontrastreichen Partikelbereich dar. Die Analyse erlaubt es, hell leuchtende Punkte, die im



**Abbildung 20:** histologischer Bildausschnitt und REM-Aufnahme von Fall 7

Abb. 20.1: histologischer Bildausschnitt von Fall 7 (SLIM-Typ IV) mit markiertem Untersuchungsbereich

Abb. 20.2: REM-Aufnahme von Fall 7 (Backscatter-Detektor) mit 3 ausgewählten Bereichen:

1. Agglomerat von Partikeln
2. Referenzbereich ohne Partikel
3. Punktanalyse in einem Bereich mit kontrastreichen Partikeln

Kontrastbereich hervorgehoben sind, zu analysieren und so eine elementare Charakterisierung von Elementen anhand von unterschiedlichen atomaren Massen vorzunehmen.

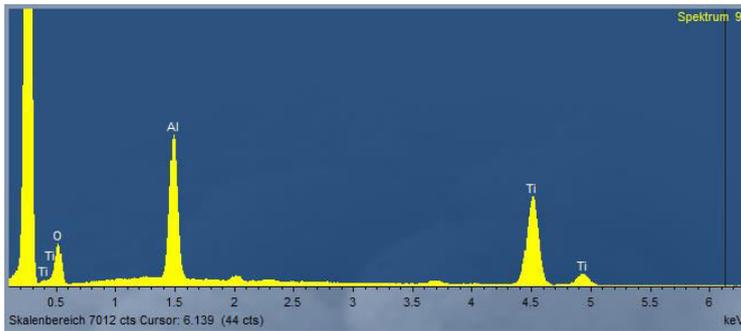
In allen Bereichen der untersuchten Fälle imponierte ein über das Spektrum reichender Calcium (Ca)-Peak.

In Fall 7 lagen im ersten Bereich mit partikelreichen Agglomeraten zusätzlich Aluminium (Al)-, Titan (Ti)- und Sauerstoff (O)-Peaks vor. Die absteigende Signalintensität gestaltet sich wie folgt: Ca, Al, Ti, O, Ti (2. Peak) (Abbildung 21.1). Im Bereich 2 fanden sich im Referenzbezirk zum Ca-Peak geringe Mengen an O, Si und Ca (Abbildung 21.2). Der dritte Bereich wies zusätzlich zum Ca-Peak einen hohen Al- und O-, aber kein Ti-Peak auf (Abbildung 21.3).

In Fall 8 konnten im ersten Bereich mit Partikelagglomeraten ebenfalls kleinere Mengen an O, Eisen (Fe), Al und Ti festgestellt werden (Abbildung 22.1). Der Bereich 2 ohne Partikel enthielt dabei nur den unspezifischen Untergrund und die elementare partikelfreie Zusammensetzung der SLIM-Probe (Ca, O und Schwefel (S)) (Abbildung 22.2). Der dritte Bereich, die Punktanalyse im kontrastreichen Partikelbereich wies zusätzlich zum hohen Ca-Peak auch eine erhöhte Signalintensität von Ti und eine leicht verringerte von Al im Vergleich zum EDX-Spektrum von Bereich 1 auf. Zudem lag ein Vanadium (V)/O/Fe/Ti-Peak vor (Abbildung 22.3). Dies bestätigte, dass in diesem Punkt verstärkt Elemente mit höherer atomarer Masse (hell) vorliegen.

#### **4.2.10.1 Vergleich der EDX-Fälle**

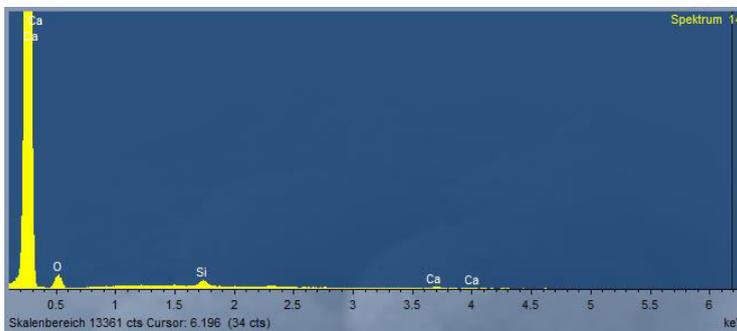
Die EDX-Spektren beider Fälle ähnelten sich in verschiedenen Punkten der Analyse. Beide Fälle im partikelreichen Bereich enthielten überwiegend die gleichen Elemente Ca, Al, O und Ti, aber in unterschiedlichen Quantitäten. Fall 8 wies zudem Fe auf. Zusätzlich zeigte sich in allen Spektren ein über das Spektrum reichender Ca-Peak. Die Referenzbereiche wiesen ein fast gleiches Spektrum auf. In Fall 7 konnten im partikelreichen Bereich jedoch höhere Mengen an Al und Ti im Vergleich zu Fall 8 nachgewiesen werden. Bei der Punktanalyse bei Fall 7 konnte vermehrt Al und kein Ti und bei Fall 8 vermehrt Ti und nur wenig Al, aber Fe und V detektiert werden.



**Abb. 21.1**  
**Bereich mit Partikel-**  
**agglomerat:**

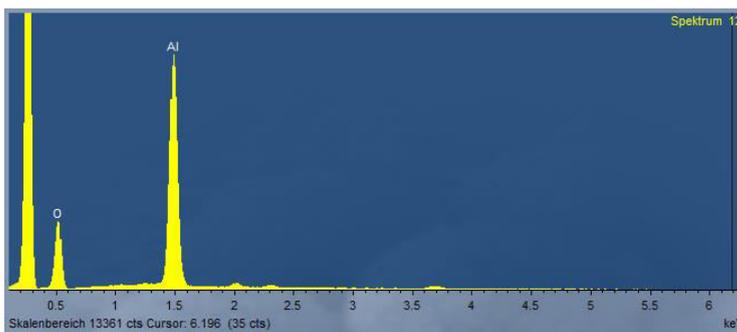
Die Abbildung zeigt die unterschiedlich hohen Peaks nach absteigender Signalintensität: Calcium (Ca), Aluminium (Al), Titan (Ti), Sauerstoff (O) und

Ti.



**Abb. 21.2**  
**Bereich ohne Parti-**  
**kel:**

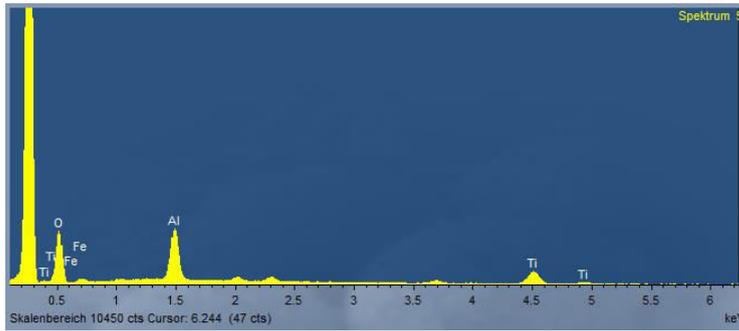
Es liegen ein hoher Ca-, sowie kleine O, Ca- und Silizium (Si)-Peaks vor.



**Abb. 21.3**  
**Punktanalyse auf ei-**  
**nem Bereich mit kon-**  
**trastreichen Parti-**  
**keln:**

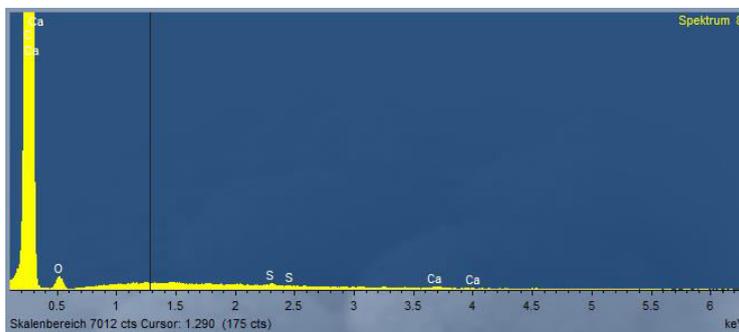
Es liegen unterschiedliche Peaks vor: sehr hoher Ca-, großer Al und kleiner O-Peak.

**Abbildung 21:** graphische Darstellung der EDX-Spektren von Fall 7 in 3 unterschiedlichen Bildbereichen



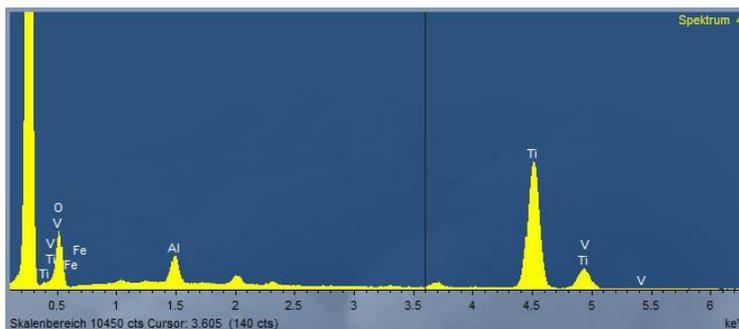
**Abb. 22.1**  
**Bereich mit Partikel-**  
**agglomerat:**

Die Abbildung zeigt die unterschiedlich hohen Peaks aufgelistet in absteigender Reihenfolge: Ca-, Al-, O/Eisen (Fe)/ Ti- und reine Ti-Peaks.



**Abb. 22.2**  
**Bereich ohne Parti-**  
**kel:**

Es liegen ein hoher Ca-, kleiner O-Peak, sowie sehr kleine Schwefel (S)- und Ca-Peaks vor.



**Abb. 22.3**  
**Punktanalyse auf ei-**  
**nem Bereich mit kon-**  
**trastreichen Parti-**  
**keln:**

Es liegen unterschiedliche Peaks vor: sehr hoher Ca-, hoher Ti-, kleiner O/Fe/ Vanadium(V)/Ti-, Al- und Ti/V-

Peak.

**Abbildung 22:** graphische Darstellung der EDX-Spektren von Fall 8 in 3 unterschiedlichen Bildbereichen

## 5 Diskussion

### 5.1 Mechanismus des Squeakings

Als Squeaking bezeichnet man ein Geräusch, das bei Bewegungen von Keramik-Keramik-Gleitpaarungen bei Hüftendoprothesen auftritt und sich in Form von Quietschen äußert. Bis heute ist die Squeaking-Pathogenese ungeklärt, jedoch zeigt die Mehrheit der Studien einen multifaktoriellen Zusammenhang zwischen dem Squeaking und Veränderungen des Schmierfilmes zwischen den Endoprothesenkomponenten (Brockett et al., 2013; Chevillotte et al., 2010; Meng et al., 2015). Der Schmierfilm stellt dabei einen Flüssigkeitsfilm zwischen 2 Gelenkflächen dar, der die Reibung und den intraartikulären Verschleiß verringert. Studien von Costa et al. (2001), Mazzucco et al. (2002) und Gale et al. (2007) legen nahe, dass die Neosynovia mit der Synovia des physiologischen Gelenks vergleichbar ist. Der periprothetische Schmierfilm zeigt die gleichen Protein-, Phospholipid- und Hyaluronsäurekonzentrationen wie die Synovia, weist jedoch eine geringere Viskosität auf (Costa et al., 2001; Mazzucco et al., 2002; R Gale et al., 2007).



**Abbildung 23:** aufgeraute Oberfläche einer CoC-Gleitpaarung bei klinisch nachweisbarem Quietschen, das zugehörige Keramikinlay wies keine Auffälligkeiten auf; die Ursache der aufgerauten Oberfläche ist nicht bekannt.

Für die komplikationslose Funktionsfähigkeit der Endoprothese wird eine intakte Schmierfilmschicht zwischen Prothesenkopf und Prothesenpfanne erwartet. Multiple Faktoren wie ein unphysiologischer Zweikörperantrieb, Kantenbelastungen, ein Impingement mit einhergehendem Drittkörperantrieb, Mikroseparationen, eine Inkongruenz zwischen den Prothesenkomponenten und Keramikfrakturen begünstigen eine erhöhte Reibung, indem sie den Abstand zwischen den Endoprothesenkomponenten verkleinern oder zu direktem Kontakt der Prothesenteile und zur Reduzierung des Schmierfilms bis hin zum vollständigen Schmierfilmabriss führen (Ecker et al., 2008; Levy et al., 2015; Mabuchi et al., 2004; Meng et al., 2015; Walter et al., 2010).

Zusätzlich können ungünstige individuelle Patientenfaktoren, insuffiziente chirurgi-

sche OP-Faktoren und das Prothesendesign einen wichtigen Einfluss auf die Squeaking-Pathogenese haben, da sie häufig mit Fehlbelastungen und mechanischen Dysfunktionen kombiniert mit erhöhtem Abrieb einhergehen (Mai et al., 2010; Sexton et al., 2011; Walter et al., 2007; Wu et al., 2016).

Durch die Reduzierung des Schmierfilms und die abriebbedingte Viskositätssteigerung der Synovialis wird mehr Bewegungsenergie in Reibungsenergie umgewandelt (Fisher et al., 2006). Dies kann die Endoprothesenkomponenten stärker anregen und in Schwingung versetzen (Piriou et al., 2016). Die ungewollten Resonanzen können bei ausreichender Amplitude und Frequenzen zwischen 20-20000 Hz ein hörbares Geräusch erzeugen, das als Quietschen wahrgenommen wird (Yu et al., 2016). CoC-Gleitpaarungen mit Squeaking-Pathogenese zeigten bei in-vivo akustischen Tests Frequenzen zwischen 400-7500 Hz (Walter et al., 2008).

Durch einen in-vitro Test konnte Bishop et al. (2013) in einer Studie zeigen, dass ein Simulator in Form eines nachgebauten Hüftgelenks nur unter trockenen Bedingungen ein hörbares Squeaking erzeugen konnte. Er folgerte, dass die trockenen in-vitro Belastungen mit in-vivo Fehl- oder extremen Belastungen gleichzusetzen sind (Bishop et al., 2013). Dies deckt sich mit den in dieser Analyse vorliegenden Ergebnissen.

Da Squeaking häufig erst nach einer gewissen Funktionsperiode der Endoprothese auftritt, kann nicht alleine das Prothesendesign, das Prothesenmaterial, suboptimale OP-Techniken oder Patientenfaktoren für die Squeaking-Pathogenese verantwortlich gemacht werden, sondern es müssen Probleme im biomechanischen Zusammenspiel der Endoprothesenkomponenten unter Funktionsbedingungen diskutiert werden (Chevillotte et al., 2010; Keurentjes et al., 2008).

## **5.2 Optimierung der klinischen Diagnostik der Squeaking-Pathogenese**

Die klinische Dokumentation der Squeaking-Pathogenese ist bis heute problematisch, da keine einheitliche Definition von Squeaking vorliegt und das Fehlen eines objektiven und einheitlichen Fragebogens eine Bewertung des Geräusches erschwert. Häufig führen unterschiedliche klinische Beurteilungskriterien und fehlende Informationen zu differentiellen diagnostischen Vorgehensweisen und zu möglichen heterogenen Ergebnissen in der wissenschaftlichen Analyse.

Der Algorithmus von Walter stellt eine erste strukturierte klinische Vorgehensweise beim Umgang mit der Squeaking-Diagnose dar und könnte als Basis zur Erstellung

eines solchen Fragebogens genutzt werden. Die wichtigsten Diagnostikpunkte des klinischen Algorithmus von Walter beruhen auf der speziellen Anamnese, der klinischen Diagnostik mit Beurteilung des Geräusches (Art, Häufigkeit, Reproduzierbarkeit), der Schmerzsymptomatik, der Bestimmung der Prothesenkomponenten, einer physischen Beurteilung des Bewegungsumfanges und der Endoprothesenfunktion sowie einer radiologischen Evaluation mittels Röntgen, Computertomographie (CT) oder Magnetresonanztomographie (MRT) (Walter et al., 2015). Zudem kann eine Labordiagnostik des Blutbildes zur Identifikation von Infektionen und Entzündungsvorgängen genutzt werden. Nach Beurteilung aller Daten wird eine Entscheidung hinsichtlich einer Revisionsoperation getroffen. Radiologisch auffällige Befunde, ein nachgewiesenes Impingement, eine Schmerzsymptomatik, insuffiziente Implantatkomponenten, ein erhöhter Weichgewebsdruck und der subjektive Leidensdruck des Patienten stellen Indikationen für eine Revisionsbehandlung dar (Walter et al., 2010; Walter et al., 2015).

Zur klinischen Diagnostik sollte bei Revisionsbehandlungen immer eine SLIM-Probenerfassung erfolgen, um mögliche Gründe für das Prothesenversagen zu erfassen. Zusätzlich sollten die SLIM-Proben genutzt werden, um das HIR (2016) der DGOOC zu erweitern. In diesem Implantatregister erfolgt eine systematische Erfassung der bei Revisionsoperationen gewonnenen SLIM-Proben gemäß der SLIM-Konsensusklassifikation. Diese Datenbank kann zur Gewinnung von neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen genutzt werden, die zu erhöhten klinischen Erfolgsquoten bei Endoprothesen beitragen könnten.

### **5.3 Beurteilung der SLIM-Konsensusklassifikation bezüglich der Squeaking-Pathogenese**

Die histopathologische Diagnostik der periprothetischen Synovialmembran und der Neokapsel baut auf der SLIM-Konsensusklassifikation, einer international anerkannten Typisierung der SLIM, auf (Krenn et al., 2014b; Morawietz et al., 2006a). Die für diese Diagnostik bei Revisionsoperationen gewonnenen SLIM-Proben weichen mit einer durchschnittlichen Dicke von 7,06 mm deutlich von der SLIM-Dicke von suffizienten Prothesen mit durchschnittlich 0,3 mm Dicke ab (Bos et al., 1995b). Dies kann auf einen pathologischen Prozess hindeuten.

Bisher liegen keine Daten bezüglich der SLIM-Typenverteilung und deren Verknüpfung mit Squeaking vor. Generell basiert die erweiterte Konsensusklassifikation gemäß Krenn et al. (2014) auf 8 SLIM-Typen, in dieser Analyse liegen jedoch nur 3 verschiedene SLIM-Typen (SLIM-Typ I, IV und VI) vor (Krenn et al., 2014a). Das Fehlen

bestimmter SLIM-Typen könnte auf den kleinen Datensatz und/oder auf die erhöhte Assoziation bestimmter SLIM-Typen mit dem Squeaking zurückzuführen sein. In einer Studie von Keidel et al. (2020) wurden SLIM-Proben von 4000 pathologischen Hüftendoprothesen aus dem HIR der DGOOC überprüft und eine Einteilung in SLIM-Typen vorgenommen. Die Verteilung stellte sich wie folgt dar: SLIM-Typ I mit 39,4 %, SLIM-Typ II mit 14,4 %, SLIM-Typ III mit 3,7 %, SLIM-Typ IV mit 28,8 %, SLIM-Typ V mit 9,0 %, SLIM-Typ VI mit 3,6 %, SLIM-Typ VII mit 1,0 % und SLIM-Typ VIII mit 0,075 % (Keidel et al., 2020). Die Studie von Morawietz et al. (2006) bestätigt eine ähnliche Verteilung der Grundtypen (Morawietz et al., 2006a).

Die vorliegende Fallserie weicht mit 6/8 SLIM-Typ IV Fällen von der Verteilung von Keidel et al. (2020) ab. Die hohe Inzidenz von SLIM-Typ IV in diesem Kollektiv lässt einen Zusammenhang zwischen SLIM-Typ IV und Squeaking vermuten. Definiert wird der SLIM-Typ IV als eine nicht abrieb- und nicht entzündungsinduzierte SLIM und ist auf biomechanische und mikrotraumatische Ursachen wie zum Beispiel Fehlbelastungen und Dysfunktionen zurückzuführen (Krenn et al., 2014b; Krenn and Perino, 2017; Morawietz et al., 2006a). Diese histopathologische Charakterisierung deckt sich mit den hier analysierten SLIM-Typ IV Fällen, die keinen oder nur geringen Abrieb und eine niedrige Entzündungsreaktion aufweisen. Daraus könnte gefolgert werden, dass Squeaking weniger von der Quantität der Abriebpartikel abhängt und mehrheitlich mit geringen entzündlichen Veränderungen einhergeht, die typisch für den SLIM-Typ IV sind. Es ist zusätzlich darauf hinzuweisen, dass eine suffiziente periprothetische Membran der periprothetischen Membran des SLIM-Typ IV aufgrund ihrer deskriptiven Darstellung ähnelt (Bos et al., 1995b). Dies unterstützt die These, dass Squeaking keine entscheidende Rolle auf die Entstehung einer Entzündungsreaktion hat.

Nach vorliegendem Kenntnisstand sind keine wissenschaftlichen Daten zur SLIM-Typenverteilung von CoC-Endoprothesen vorhanden, da Keidel et al. (2020) und Morawietz et al. (2004) in ihren Studien eine SLIM-Typen Einteilung unabhängig von den Materialkombination vorgenommen haben (Keidel et al., 2020; Morawietz et al., 2004). Dies führt dazu, dass auf eine materialunabhängige SLIM-Typenverteilung zurückgegriffen werden muss, die von einer Keramik-Keramik-Gleitpaarungenverteilung abweichen kann. Trotz des vermuteten Zusammenhangs zwischen SLIM-Typ IV und Squeaking aufgrund der oben genannten Gründe kann abschließend nicht definitiv geklärt werden, ob das vermehrte Auftreten von SLIM-Typ IV Fällen alleine in Zusammenhang mit den Materialeigenschaften steht oder mit der Squeaking-Pathogenese einhergeht.

Es konnte gezeigt werden, dass Squeaking nicht nur beim SLIM-Typ IV auftritt, sondern auch beim SLIM-Typ I und VI nachgewiesen werden konnte. Der vorliegende SLIM-Typ I Fall wies niedrigere CD3+-Lymphozytenquantitäten auf, die auf eine reduzierte Entzündungsreaktion hindeuten. Dieser Befund steht in Einklang mit den Daten von Hopf et al. (2017), dessen Studie zeigte, dass keramische Abriebpartikelreaktionen durch eine geringfügige CD3-Infiltration gekennzeichnet sind (Bauer et al., 2014; Catelas et al., 1999; Hopf et al., 2017).

Zur Ergänzung der Fallserie wurde eine achte SLIM-Probe analysiert. Im Vergleich zu den anderen Fällen wurde eine MoM-Gleitpaarung mit der typischen histopathologischen Charakterisierung eines SLIM-Typ VI untersucht. Sie zeigte erhöhte Entzündungsmarker, die jedoch aufgrund der höheren Metallabriebquantität und der erhöhten Toxizität von Metallabriebpartikeln als eher niedrig einzuschätzen sind.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die untersuchten CoC-Proben sich durch einen geringen Abrieb (6/7) und eine geringe Entzündungsreaktion, jedoch eine deutlich verdickte SLIM auszeichnen. Die MoM-Gleitpaarung ist sicherlich ein Sonderfall und schwer mit den CoC-Gleitpaarungen zu vergleichen.

Zur Optimierung der wissenschaftlichen Auswertung könnte in der Zukunft eine materialspezifische SLIM-Typeneinteilung der Proben des HIR vorgenommen werden, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu ermöglichen.

## **5.4 Bewertung der Standzeiten**

Der in der Analyse errechnete Standzeitmittelwert von 8 Jahren zeigte eine verkürzte Lebensdauer der Endoprothesen mit Squeaking-Pathogenese im Vergleich zu durchschnittlichen Standzeiten von 15-20 Jahren bei Prothesen ohne Squeakinganzeichen (IQTIG, 2019).

Die Standzeiten waren unabhängig von den Abriebpartikelquantitäten und Entzündungsvorgängen. Es liegt deshalb nahe, dass die Entzündungsreaktion und der Partikelabrieb keinen entscheidenden Einfluss bei der Indikation von Revisionsoperationen mit Squeaking-Pathogenese haben. Besonders zeigte sich dies in Fall 6, bei dem trotz fehlender lichtmikroskopischer Abriebpartikel und niedriger Entzündungsmarker eine Revisionsoperation nach der kürzesten Standzeit (3 Jahren) erfolgte.

Grundsätzlich könnten lange Standzeiten können auf einen geringeren Schweregrad hindeuten, wohingegen kurze Standzeiten auf einen hohen Schweregrad der Squeaking-Pathogenese schließen lassen.

## 5.5 Partikelalgorithmus

Die Partikelanalyse der SLIM wurde gemäß dem Partikelalgorithmus nach Krenn et al. (2014) durchgeführt (Krenn et al., 2014b). Er stellt eine etablierte Methode zur Identifizierung und Klassifizierung von exogenen Gelenkprothesenpartikeln, endogenen Partikeldepositionen und exogenen Partikeln in der SLIM dar (Murali et al., 2008). In der Literatur liegen bisher keine histopathologischen Daten bezüglich des Abriebverhaltens in Form einer einheitlichen Quantitätseinteilung von CoC-Gleitpaarungen im synovialen periimplantären Gewebe vor. Deshalb wurde für die hier vorliegende Analyse eine selbst definierte semiquantitative Einteilung basierend auf dem Grundkonzept der SLIM-Typen verwendet. Dabei stellt eine partikuläre Bedeckung von  $> 20\%$  der Präparatfläche als fest definierte Größe nach der SLIM-Konsensusklassifikation einen sehr hohen Abrieb (SLIM-Typ I) dar (Krenn and Perino, 2017). Die niedrigeren Partikelquantitäten orientieren sich an dieser Obergrenze und wurden in viele ( $5 - 20\%$  der Schnittfläche/Präparatfläche), wenige ( $< 5\%$  der Schnittfläche/Präparatfläche) und keine ( $0\%$  der Schnittfläche/Präparatfläche) Partikel eingeteilt. Für die Zukunft empfiehlt es sich, eine einheitliche internationale Einteilung der Partikelquantitäten zur besseren Vergleichbarkeit der Forschungsergebnisse einzuführen.

In 5/8 Fällen konnte ein Abriebpartikelnachweis mit unterschiedlichen Quantitäten und Partikelgrößen lichtmikroskopisch erbracht werden und in 3/8 Fällen konnten keine Abriebpartikel nachgewiesen werden. Damit kann bestätigt werden, dass Squeaking auch ohne einen lichtmikroskopischen Abriebpartikelnachweis auftreten kann. Die Fälle ohne Abriebpartikelnachweis besagen aber nur, dass keine lichtmikroskopischen Abriebpartikel zu detektieren waren, es kann aber nicht ausgeschlossen werden, dass submikroskopische (Nano-) Partikel vorliegen. Dies deckt sich mit Studien, die nachweisen, dass Keramikabrieb hauptsächlich im Nanobereich vorliegt (Krenn and Perino, 2017; Lal et al., 2016).

Bei den 5 Fällen mit lichtmikroskopisch nachgewiesenen Abriebpartikeln könnte der leicht erhöhte Abrieb durch Dysfunktionen und Fehlbelastungen hervorgerufen sein (Walter et al., 2011). Die daraus resultierende erhöhte Oberflächenrauigkeit der Endoprothesenkomponenten und gegebenenfalls auch die intraartikuläre Partikelansammlungen könnten zu Veränderungen in der Viskosität und Gleitfähigkeit der Synovia führen (Fisher et al., 2006; Sariali et al., 2012). Die dabei auftretende erhöhte Reibung bei Bewegungsabläufen kann das Auftreten von Squeaking begünstigen (Sariali et al., 2012; Brockett et al., 2013).

Eine Studie von Sariali et al. (2010) unterstützt diese These und besagt, dass der

Einschluss von Keramikpartikeln zwischen den Endoprothesenkomponenten für eine 26-fach erhöhte Reibung mit Veränderung der Schmierschicht sorgt und das Squeaking-Phänomen begünstigt (Bishop et al., 2013; Sariali et al., 2010).

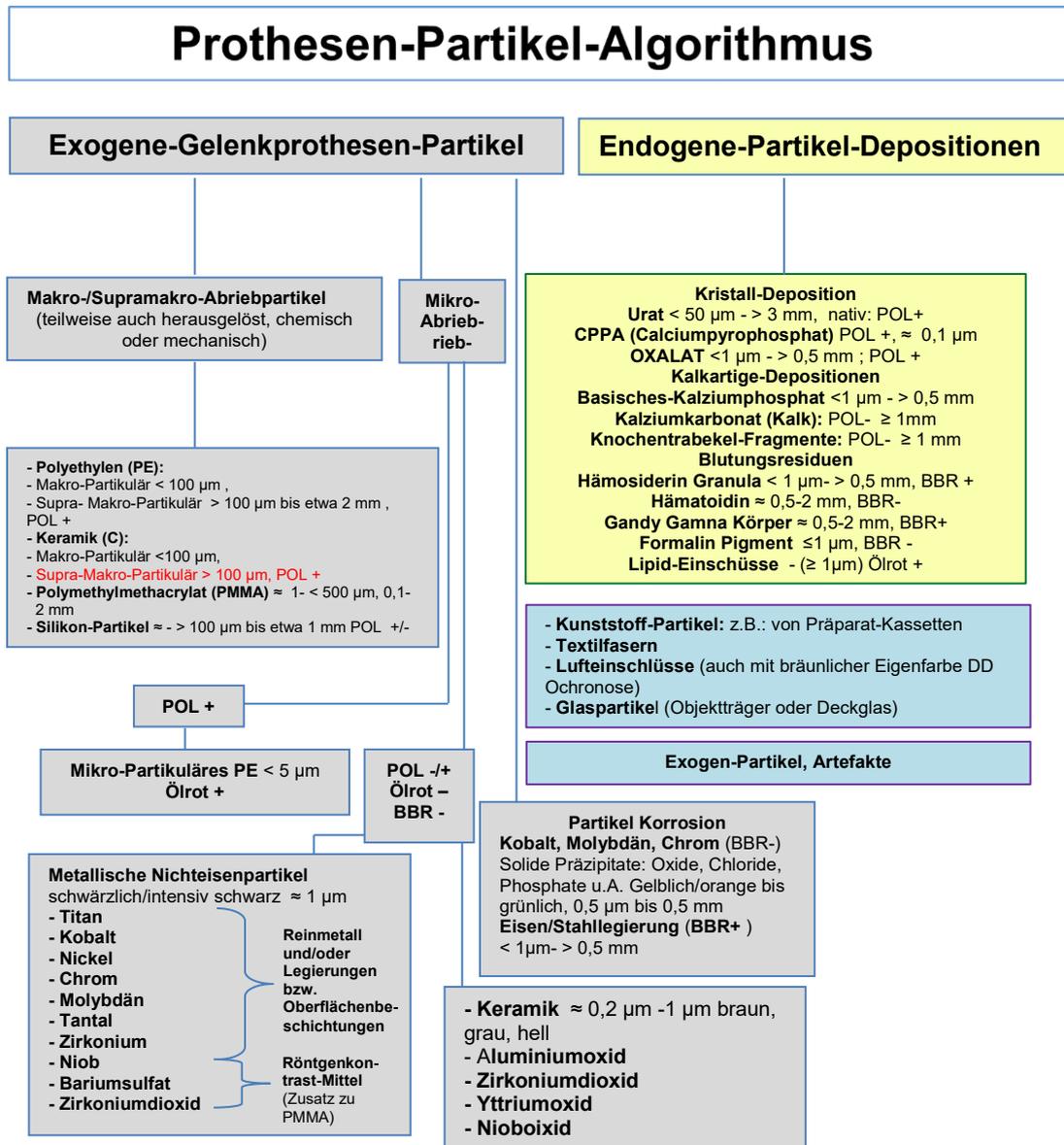
Insgesamt wiesen 6/7 CoC-Fälle keine oder nur geringe Keramikabriebpartikel auf, die lokalisiert vorlagen. Die durch Abriebpartikel ausgelöste Fremdkörperreaktion war bei den vorliegenden CoC-Gleitpaarungen mehrheitlich nur minimal und fokal mit geringen Entzündungsmarkern passend zur mehrheitlichen Diagnose des SLIM-Typ IV (6/7 Fällen). Die Abriebpartikel lagen teilweise extrazytoplasmatisch und intrazytoplasmatisch in Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen vor. Diesbezüglich konnte in anderen Studien nachgewiesen werden, dass es bei Phagozytose von Abriebpartikeln durch Makrophagen zu Freisetzung von Zytokinen und fokalen Zellschädigungen des Gewebes kommt (Goodman and Ma, 2010; Nich et al., 2013).

Bei genauerer Auswertung der Keramikpartikelgrößen konnten in 4 Fällen Kombinationen aus Mikro- und Makro-Keramikpartikeln mit extra- und intrazytoplasmatischer Lokalisation, sowie in 2 Fällen Keramikabriebpartikel  $> 100 \mu\text{m}$  ( $166,5 \mu\text{m}$ ;  $107 \mu\text{m}$ ) mit extrazytoplasmatischer Lokalisation detektiert werden. Bisher wurden Keramikpartikelgrößen  $> 100 \mu\text{m}$  bis einige Millimeter nur bei Keramikbrüchen beschrieben (Krenn et al., 2014b). Dies ist in der vorliegenden Fallserie aber klinisch ausgeschlossen worden.

Aufgrund dieses Nachweises empfiehlt es sich den Partikelalgorithmus zu erweitern. Die neue Einteilung der Keramikabriebpartikel in Mikro- ( $< 5 \mu\text{m}$ ), Makro- ( $5 - 100 \mu\text{m}$ ) und Supramakro-Partikel ( $> 100 \mu\text{m}$ ) könnte den Partikelalgorithmus einheitlicher und genauer gestalten und sich der Einteilung von Krenn et al. (2017) für Polyethylenpartikeln anschließen (Krenn et al., 2017a).

In 3/7 CoC-Gleitpaarungen konnten Kombinationen aus Makro- und Supramakro-Partikeln detektiert werden. Da Keramik ein Material mit einer sehr hohen Endhärte darstellt und normalerweise mit einem sehr niedrigen Partikelabrieb im Nano- und Mikrobereich einhergeht, lassen größere Partikel im Makro- und Supramakro-Bereich auf größere Fehlbelastungen oder Dysfunktionen schließen. Dies wurde schon für ein anderes Nichtkeramik-Material (Polyethylen) in einer retrospektiven Analyse gezeigt (Krenn et al., 2017a). Zudem könnten Supramakro-Keramikpartikel aufgrund ihrer Größe bei Belastung zu weiterer mechanischer Endoprothesenschädigung führen, was auch schon für Supramakro-Polyethylenpartikel, die eine deutlich niedrigere Endhärte besitzen, diskutiert wurde (Krenn et al., 2016; Krenn et al., 2017a).

Zusätzlich könnten die Partikelquantitäten Rückschlüsse auf den Schweregrad der Fehlbelastung und die mechanische Dysfunktion geben. Wenige kleine Partikel lassen geringe Fehlbelastungen oder Dysfunktionen vermuten, viele und große Partikel könnten auf eine hohe Fehlbelastung oder Dysfunktion hindeuten.



**Abbildung 24:** Modifizierung des Partikelalgorithmus von Krenn et al. (2014), (Krenn et al., 2014b) (um rote Textschrift erweitert); Lizenzgenehmigung Springer Nature  
POL (+) positiv, POL (-/+) negativ/positiv (schwachpositiv), POL (-) negativ

## 5.6 Analyse der CD3-Infiltration

Bei Hüftendoprothesen kommt es aufgrund von Abriebpartikeln zu einer Entzündungsreaktion und daraus resultierend zur Verbreiterung der periprothetischen Membran, die zu einer aseptischen Endoprothesenlockerung führen kann (Pap et al., 2001; Sabokbar et al., 1997). Hierbei dienen CD3-Makrophagen als ein histopathologisches Korrelat der Entzündungsreaktion.

Die vorgenommene CD3-Quantifizierung basiert auf dem CD3-Fokus-Score, einem anerkannten, einfachen Verfahren mit geringem Zeitaufwand und hoher Genauigkeit, das den Entzündungsgrad des periprothetischen Gewebes bestimmt (Hopf, 2016). Durch die Festlegung des auszuwertenden Bildausschnittes nach dem worst area grading wird eine objektive Beurteilung und Vergleichbarkeit der Fälle erreicht.

Die vorliegende Analyse weist eine mehrheitlich geringe Entzündungsreaktion bei den CoC-Gleitpaarungen (5/7) auf. Dies ist auf die hohe Biokompatibilität und Abriebfestigkeit der Keramik zurückzuführen, die mit einer reduzierten Fremdkörperreaktion einhergeht. Die Studie von Hopf et al. (2017) unterstützt die Vermutung einer materialabhängigen, inflammatorischen Reaktion (Hopf et al., 2017).

Weiterhin zeigte die Mehrheit der SLIM-Typ IV Fälle im Vergleich zum SLIM-Typ I und VI geringere Entzündungsreaktionen. Dies unterstützt die Aussage der Studie von Hopf et al. (2017), dass die CD3-Response SLIM-Typen abhängig ist (Hopf et al., 2017). 2 CoC-Gleitpaarungen vom SLIM-Typ IV wichen durch ihre eher hohe CD3-Quantität von der Norm des klassischen SLIM-Typ IV ab. Dies könnte auf eine fokal konzentrierte Entzündungsreaktion im Sinne einer nekrotisch assoziierten lokalen Abraumreaktion hindeuten. Zwischen Partikel- und CD3-Quantität konnte jedoch kein Zusammenhang festgestellt werden.

Die CoC-Gleitpaarung vom SLIM-Typ I wies im Vergleich zur hohen Abriebpartikelquantität eine eher geringe CD3-Quantität auf.

Der SLIM-Typ VI ist durch eine spezifisch hohe inflammatorische Reaktion gekennzeichnet, die auf die hohe Toxizität der Abriebpartikel und/oder auf die immunologische Hypersensitivität zurückzuführen ist (Krenn et al., 2014b; Krenn and Perino, 2017; Morawietz et al., 2006a). Beim SLIM-Typ VI handelt es sich um eine MoM-Gleitpaarung, die generell unabhängig vom SLIM-Typ und von der Abriebpartikelquantität eine höhere inflammatorische Immunreaktion auslöst (Hopf, 2016). Dies deckt sich nicht vollständig mit der hier untersuchten MoM-Gleitpaarung. Sie wies

trotz hoher Metallpartikelquantität eher geringe CD3-Entzündungsmarker auf. Da bei den in der Literatur beschriebenen MoM-Gelenkpaarungen auch ohne Squeaking die Entzündungsreaktion meist größer ist, scheint die inflammatorische Reaktion bei der untersuchten Probe nicht ursächlich für die Squeaking-Pathogenese zu sein (Hopf, 2016).

In den Fällen mit hoher CD3-Quantität ohne lichtmikroskopischen Abriebpartikelnachweis kann vermutet werden, dass gegebenenfalls submikroskopische Partikel oder Hämosiderindepositionen zu einer umschriebenen Lymphozytenansammlung geführt haben. Festzuhalten ist, dass sich die Entzündungsvorgänge bei der mikroskopischen Diagnostik als nur fokal vorliegende Reaktion dargestellt haben, welche den eigentlich nicht entzündlichen Prozess des Squeakings bestätigen.

## **5.7 Beurteilung des CD3-Quantifiers**

Zur Bewertung des maschinellen, softwarebasierten CD3-Quantifiers dient die manuelle CD3-Quantifizierung. Auf Grundlage anderer Studien wird die manuelle Quantifizierung am Computerbildschirm als Standardverfahren festgelegt, da diese Methode zur genauesten Zellzählung führt (Hopf, 2016; Kirchen, 2019). Die geringe Fehlzählung ist auf die bessere Konturendifferenzierung des Auges und den Einsatz von Hilfsmitteln wie Zellenmarkierungen mittels des Computerprogramms Paint, die zur Auswertung am Bildschirm herangezogen werden können, zurückzuführen. Zudem wird die Vergleichbarkeit durch die Bewertung des gleichen Bildausschnittes gewahrt.

Bei der Auswertung des CD3-Quantifiers zeigten sich große Unterschiede zur manuellen CD3-Quantifizierung. Diese Fehlzählungen können auf die Ungenauigkeit des CD3-Quantifiers zurückzuführen sein. Es wurde außerdem festgestellt, dass die Schwierigkeitsstufen, in die der Bildausschnitt jedes Falles eingeteilt wurde, eine wichtige Rolle bei der Aussagefähigkeit des CD3-Quantifiers spielen. Bildausschnitte, die mit der Schwierigkeitsstufe 1 bewertet wurden, lieferten die geringsten Abweichungen von der manuellen Quantifizierung und somit die genauesten Ergebnisse. Je schwieriger sich die Auszählung für den CD3-Quantifier gestaltete (Schwierigkeitsstufe 2 und 3), desto höhere Abweichungen vom Standardverfahren lagen vor. Dies zeigte insbesondere Fall 8 mit Schwierigkeitsstufe 3, bei dem der CD3-Quantifier keine Differenzierung zwischen Keramikabriebpartikeln (dunkelbraun-schwarz) und CD3+-Lymphozyten (braun) aufgrund deren ähnlichen Färbung vornehmen konnte (Abbildung 9). Das Ergebnis der CD3-Response stellte in diesem Fall die gemeinsame Summe von Keramikabriebpartikeln und CD3+-Lymphozyten dar. Aufgrund der

in diesem Fall starken Abweichung des CD3-Quantifiers von der manuellen CD3-Quantifizierung hat die digitale Auswertung für diesen Fall keine Aussagefähigkeit. Zusätzlich konnte in 6/8 Fällen gezeigt werden, dass der CD3-Quantifier weniger Zellen und in 2/8 Fällen mehr Zellen auswertete als das manuelle Verfahren.

Zusammenfassend kann aus den Ergebnissen geschlossen werden, dass zu wenig gezählte CD3-Lymphozyten durch den CD3-Quantifier im Vergleich zur manuellen CD3-Quantifizierung am PC auf Schwierigkeiten bei der Auszählung von Lymphozytenansammlungen, Lymphozytenüberlagerungen und Artefakten, insbesondere bei hoher CD3+-Lymphozytendichte, zurückzuführen sind. Dies deckt sich auch mit den Arbeiten von Hopf und Kirchen (Hopf, 2016; Kirchen, 2019). Zu viel gezählte Zellen können auf Makrophagen- oder Abriebpartikeladdierungen schließen lassen. Dies deckt sich auch mit den größeren Abweichungen der höheren Schwierigkeitsstufen 2 und 3, die durch die oben genannten Effekte schwerer für den CD3-Quantifier auszuwerten waren.

Für die Anwendung des CD3-Quantifiers in der histopathologischen Diagnostik spricht die hohe Zeitersparnis durch das automatisierte Verfahren, die es ermöglicht, die digitale CD3-Quantifizierung größerer Bildausschnitte oder mehrerer SLIM-Proben zu bestimmen.

Es muss jedoch festgehalten werden, dass die Aussagekraft des CD3-Quantifiers für die histopathologische Diagnostik aufgrund der vorliegenden großen Fehlzählungen als nicht verwertbar anzusehen ist. Es bedarf einer Optimierung der Software hinsichtlich der Konturendifferenzierung, um so eine mögliche Minimierung der Fehlzählung zu erreichen.

## **5.8 Analyse von CD68+-Makrophagen**

Zur histopathologischen Datenerfassung von CD68+-Makrophagen wurde eine semi-quantitative Einteilung vorgenommen, da in der Literatur bisher keine histopathologische Quantitätseinteilung vorliegt.

Eine Studie von Zhao et al. (2010) konnte zeigen, dass CD68+-Makrophagen an der initialen Phase der Fremdkörperreaktion beteiligt sind (Zhao et al., 2010). Der histopathologische Nachweis von CD68+-Makrophagen (8/8 Fällen) in der SLIM bestätigt somit eine durch Abriebpartikel ausgelöste inflammatorische Reaktion des Körpers, die mit einer Rekrutierung von CD68+-Zellen einhergeht. Dabei wiesen 2 Fälle mit hohem Abrieb einen hohen und 6 Fälle ohne oder mit wenig Abrieb einen geringen

CD68+-Makrophagennachweis auf. Damit zeigt sich, dass eine Abhängigkeit zwischen dem Grad der Entzündung (CD68-Makrophagenquantität) und der Abriebpartikelquantität herrscht.

Zusätzlich kann durch den Nachweis von CD68+-Makrophagen in der SLIM ohne lichtmikroskopische Abriebpartikeldetektierung vermutet werden, dass submikroskopische Partikel vorlagen, die lichtmikroskopisch nicht abgrenzbar waren.

## **5.9 Analyse der Öl-Rot-positiven Makrophagen**

In einer Vielzahl von histopathologischen Analysen des periimplantären Gewebes wurde die Öl-Rot-Färbung zum Nachweis von Polyethylen, einem Prothesenbestandteil, eingesetzt (Hansen et al., 2002). Erstaunlicherweise wurden bislang keine Aussagen zu Öl-Rot-positiven Makrophagen ohne Partikelspeicherung getätigt und auch kein direkter Beweis in der SLIM hierfür erbracht, was die Interpretation der vorliegenden Datenlage erschwert. In der Regel werden Öl-Rot-positive Makrophagen, auch unter der Bezeichnung Schaumzellen bekannt, mit Erkrankungen wie Arteriosklerose in Verbindung gebracht (Chistiakov et al., 2017b).

Über die Öl-Rot-positiven Makrophagen sowie die Lipidansammlungen im Bereich der Synovia liegen wissenschaftliche Veröffentlichungen basierend auf den Krankheitsbildern einer rheumatischen und traumatischen Arthritis, Osteoarthritis, Traumata und einer PVNS sowie der Verknüpfung mit intrazellulär gelagerten Polyethylenpartikeln vor (Graham and Goldman, 1978; Hansen et al., 2002; Rabinowitz et al., 1984; Winyard et al., 1993; Wise et al., 1987; Zhao et al., 2016; Zuckner et al., 1964). Der Mechanismus der Schaumzellbildung in der Synovia ist bis heute nicht geklärt.

In der vorliegenden Untersuchung wurden in 7/8 Fällen (SLIM-Typ IV und VI) lipidspeichernde Makrophagen unterschiedlicher quantitativer Ausprägung mittels Öl-Rot-Färbung nachgewiesen, welche keine Polyethyleneinlagerungen aufwiesen. Die Ansammlung von Makrophagen mit Lipideinlagerungen sind ein konstanter Bestandteil von chronischen Entzündungen und haben dahingehend keine spezifische Bedeutung (Angelovich et al., 2015). Der pathogenetische Zusammenhang zu den entzündlichen Veränderungen im periimplantären Gewebe ist unklar. Es kann jedoch davon ausgegangen werden, dass Öl-Rot-positive Makrophagenansammlungen Ausdruck chronisch entzündlicher Abräumreaktionen nach stattgefundenener Gewebeschädigung bzw. Gewebenekrose im periimplantären synovialen Gewebe sind. Ein möglicher Grund für die Gewebeschädigung können aktivierte zytokinfreisetzende Makrophagen bei der Phagozytose von Abriebpartikeln sein (Goodman and Ma, 2010; Nich et

al., 2013). Das periimplantäre Gewebe weist im Allgemeinen einen höheren Fettgewebsanteil auf, dahingehend ist eine chronisch entzündliche Abräumreaktion nach stattgefundenener fokaler Fettgewebsnekrose plausibel.

In dieser Analyse konnte keine Abhängigkeit zwischen Schaumzellen und den unterschiedlichen Entzündungsparametern und Abriebpartikelquantitäten erbracht werden. Inwieweit der Schaumzellennachweis mit der Squeaking-Pathogenese in Verbindung steht, kann nicht abschließend durch diese Analyse geklärt werden. Durch den Öl-Rot-positiven Makrophagennachweis in 7/8 Squeaking-Hip Fällen kann jedoch eine Assoziation in Form einer zyklischen Aufrechterhaltung einer kleinen Entzündungsreaktion mit Gewebeschädigung mit Squeaking diskutiert werden.

Es ist festzuhalten, dass selbst in spezifischen Arbeiten bezüglich der SLIM-Pathogenese keine Aussage bezüglich der lipidspeichernden Makrophagen getätigt wurde. Es wäre von Interesse, die pathogenetische Bedeutung von Öl-Rot-positiven Makrophagen im Kontext der periimplantären Pathologie zu untersuchen.

## **5.10 Hämosiderin-Bewertung**

Der histopathologische Nachweis mittels Berliner-Blau-Färbung von hämosiderinbeladenen Makrophagen wird zur Feststellung von Gewebeschädigungen und Hämorrhagien genutzt (Krenn and Perino, 2017). Bisher sind nach vorliegender Kenntnis nur Daten bezüglich der Hämosiderineinlagerung im synovialen Gewebe des Hüftgelenkes in Bezug auf die hämophile Arthropathie und PVNS vorhanden (Cheng et al., 2004; Roosendaal et al., 1998).

Die in 5/8 Fällen intrazellulären positiven Hämosiderineinschlüsse mit unterschiedlichen Quantitäten sind aufgrund ihres geordneten Abbauvorgangs Ausdruck einer intraartikulären Mikroblutung bzw. Mikrogewebeschädigung. Sie weisen kein extrazelluläres Hämatoidin auf, wie es bei größeren Hämorrhagien mit ungeordneten Abbauvorgängen üblich ist. SLIM-Typ I wies dabei sehr viel, SLIM-Typ IV durchschnittlich wenig und SLIM-Typ VI kein Hämosiderin auf.

Es konnte jedoch kein Zusammenhang zwischen lichtmikroskopischen Abriebpartikelquantitäten und Hämosiderinquantitäten oder anderen Entzündungsparametern gefunden werden. Zwei Fälle wiesen höhere Hämosiderinquantitäten (Fall 4 (++) und Fall 8 (+++)) auf, die in Zusammenhang mit dem Nachweis von Supramakro-Keramikpartikeln gebracht werden können. Dies könnte darauf hinweisen, dass größere Keramikpartikel mit einer erhöhten Gewebeschädigung und Mikroblutung ein-

hergehen.

Aufgrund der Daten ist zu vermuten, dass bei der Squeaking-Pathogenese zyklische, rezidivierende Gewebeschädigungen und sich wiederholende Mikroblutungen eine wichtige Rolle spielen und auf mechanische Komplikationen wie Fehlbelastungen und Dysfunktionen schließen lassen.

## **5.11 Beurteilung der EDX-Analyse**

In dieser Arbeit wurde durch die zusätzliche Anwendung der EDX-Analyse in 2 Fällen eine Verknüpfung zwischen deskriptiver Morphologie und physikalischer Materialbestimmung von partikulärem Material geschaffen.

Die EDX-Analyse bestätigte in beiden untersuchten Fällen den histopathologischen Nachweis von Keramikpartikeln durch die Identifizierung der Elemente Aluminium (Al) und Sauerstoff (O), welche elementare Grundbestandteile der Aluminiumoxidkeramik von CoC-Gleitpaarungen sind. Die hohe Übereinstimmung zwischen histopathologischer Partikelidentifikation und EDX-Analyse in den SLIM-Proben belegt die Wertigkeit eines rein histologisch deskriptiven Partikelalgorithmus. Zusätzlich wurde durch die EDX-Analyse in den 2 untersuchten Keramik-Keramik-Fällen (Fall 7 und 8) das Fremdmaterial Titan (Ti) detektiert, das Bestandteil des Implantates (Pfanne und Schaft) ist und durch die histopathologische Diagnostik nicht identifiziert werden konnte. Zudem konnten in Fall 8 Zusätze von Vanadium (V) und Eisen (Fe) identifiziert werden. Sie sind häufig mit Aluminium (Al), das auch in beiden Fällen detektiert wurde, Bestandteile einer Titanlegierung von Endoprothesen. Die Ergebnisse decken sich mit den klinischen Informationen von Fall 8, die eine makroskopische Metallose bestätigen. Der in den 2 Fällen nachgewiesene Metallabrieb ist auf eine Fehlbelastung (z.B. Impingement) der Endoprothese zurückzuführen, die als eine mögliche Ursache für die Squeaking-Pathogenese angesehen wird. Dies deckt sich mit anderen Studien (Eickmann et al., 2003; Walter et al., 2008). Eine histopathologische Partikeldifferenzierung der Materialien Keramik und Metall gestaltet sich aufgrund der histopathologischen Ähnlichkeit als schwierig (Krenn and Perino, 2017). Aus der Signalintensität im EDX-Spektrum können Rückschlüsse auf die Quantität des Fremdmaterials (Al, O, Ti, V, Fe) gezogen werden, die mit den histopathologisch dokumentierten Abriebpartikelquantitäten übereinstimmten. Somit konnte durch die histopathologische Partikelidentifizierung und die EDX-Analyse gezeigt werden, dass sich beide Methoden gut ergänzen und für eine definitive Materialidentifizierung der Abriebpartikel sorgen. Inwieweit die Metallpartikel einen Einfluss auf das Squeaking haben,

sollte in weiteren Studien mit einer sequenziellen Untersuchung der Präparate auf Metall analysiert werden.

## **5.12 Squeaking bei anderen Materialkombinationen**

Bis vor einigen Jahren ging man davon aus, das Squeaking nur in Verbindung mit Keramik-Keramik-Gleitpaarungen auftritt. Neuere Studien zeigten aber, dass Squeaking auch bei Metall-Metall-Gleitpaarungen und bei Metall-Polyethylen-Gleitpaarungen, jedoch in geringerem Umfang als bei CoC-Gleitpaarungen, auftreten kann (Bernasek et al., 2011; Esposito et al., 2010; Robinson et al., 2016). Dies konnte auch durch die Squeaking-Pathogenese einer MoM-Gleitpaarung in dieser Analyse bestätigt werden.

Der Nachweis einer MoM-Gleitpaarung und Squeaking könnte das Pathogenesekonzept unterstützen, dass Squeaking nicht allein von der Materialkombination abhängt, sondern auch auf andere Faktoren wie z.B. Fehlbelastungen und mechanische Dysfunktionen zurückzuführen ist.

## **5.13 Zusammenfassung**

Seit Einsatz der ersten Hüftendoprothesen kommt es in der Endoprothetik zur stetigen Weiterentwicklung von Materialkombinationen, des Prothesendesigns und der Materialzusammensetzung der Endoprothesenkomponenten. Durch die CoC-Gleitpaarung wurde eine Hart-Hart-Paarung mit biokompatiblen, abriebfesten und guten tribologischen Eigenschaften entwickelt (Lal et al., 2016; Sentürk and Perka, 2015). Unter guten tribologischen Eigenschaften versteht man dabei eine reduzierte Reibung, erhöhte Schmierung und einen geringen Verschleiß von 2 Oberflächen, die sich miteinander in Funktion befinden. Sie reduzieren den material- und funktionsbedingten Partikelabrieb und schwächen die damit verbundenen Fremdkörperreaktionen ab. Dadurch kommt es zu einer reduzierten Osteolyse und einer geringeren Gefahr einer aseptischen Lockerung bei gleichzeitiger Optimierung des Schmierfilms bedingt durch die hydrophilen Eigenschaften der Keramik (Jazrawi et al., 1998). Trotz vieler positiver Aspekte stellt die Sprödigkeit der Keramik bezüglich der Keramikbruchgefahr und die Squeaking-Pathogenese ein Problem dar (Howard et al., 2017; Levy et al., 2015).

Squeaking bezeichnet ein in Bewegung erzeugtes Quietschgeräusch unklarer Ätiologie, das mehrheitlich bei CoC-Gleitpaarungen auftritt (Imbuldeniya et al., 2013). Es ist normalerweise nicht mit einer Schmerzsymptomatik oder Funktionseinschränkung verknüpft, kann jedoch wegen des störenden Geräusches zur Patientenunzufrieden-

heit und in ausgeprägten Fällen zu Revisionsoperationen führen (Barrow et al., 2019; Owen et al., 2014b; Restrepo et al., 2010). Durch die Entwicklung neuer Keramikmaterialzusammensetzungen und Veränderungen des Prothesendesigns wurde die Gefahr eines Keramikbruches deutlich reduziert (Affatato et al., 2010; Kim et al., 2019; Yoon et al., 2020). Dies führte bei CoC-Gleitpaarungen zur Abnahme von Revisionseingriffen und zu längeren Standzeiten, konnte aber das Problem des Squeaking nicht vollständig beseitigen (Zhao et al., 2018).

Trotz einiger Studien sind allgemeingültige Aussagen bezüglich der Squeaking-Pathogenese schwer zu treffen, da verschiedene Arbeiten zu scheinbar abweichenden Ergebnissen führten. Die unterschiedlichen Aussagen könnten auf die Heterogenität der Hüftendoprothesen bezüglich des Materials und des Designs, die anatomischen Gegebenheiten, die Patientenfaktoren, die chirurgischen Faktoren und das multifaktorielle Zusammenspiel dieser Einflussfaktoren zurückzuführen sein (Hothan et al., 2011; Levy et al., 2015; Mai et al., 2010; Sexton et al., 2011; Walter et al., 2007; Wu et al., 2016). Die niedrige chirurgische Revisionsrate von 0,2 % bei CoC-Gleitpaarungen mit Squeaking-Pathogenese erschwert zusätzlich die histopathologische Datenerfassung und diesbezüglich evidenzbasierte Aussagen (Owen et al., 2014b).

Bisherige Studien vermuten, dass Squeaking ein unter ungünstigen tribologischen und biomechanischen Bedingungen durch Vibration erzeugtes Geräusch multifaktorieller Ätiologie darstellt (Brockett et al., 2013; Chevillotte et al., 2010).

Diese Arbeit stellt nach vorliegendem Kenntnisstand die erste Untersuchung dar, die histologische SLIM-Präparate von Squeaking-Hüften analysiert. Sie soll dazu beitragen, die Pathogenese des Squeaking-Phänomens besser zu verstehen und eine Reduzierung von Squeaking-Fällen zu erreichen. In der vorliegenden Fallserie wurden 8 Hüftendoprothesen (7 CoC-Gleitpaarungen und 1 MoM-Gleitpaarung) mit Squeaking-Pathogenese analysiert, welche aus einem Gesamtkollektiv von 1733 Hüftendoprothesenpräparaten in 8 Jahren im ZHZMD Trier erstellt wurden. Die kleine Fallserie ist auf die geringe Revisionsrate von 0,46 % bei den untersuchten Squeaking-Hüften zurückzuführen und stellt somit ein äußerst seltenes histopathologisches Untersuchungsgut dar.

In der hier vorliegenden korrelativen retrospektiven Analyse zeigten die Ergebnisse, dass in allen SLIM-Präparaten eine Implantat-assoziierte Pathologie vorlag, wobei mehrheitlich (6/8 Fällen) der SLIM-Typ IV vertreten war. Die SLIM-Präparate wiesen

in 5/8 Fällen lichtmikroskopische Abriebpartikel in unterschiedlicher Größe auf. Dabei konnte erstmalig der Nachweis von Supramakro-Keramikpartikeln ( $> 100 \mu\text{m}$ ) erbracht werden. Zudem wiesen die Präparate größtenteils niedrige Entzündungsmarker mit geringen Quantitäten von Hämosiderindepositionen (5/8 Fällen) und lipidspeichernden Makrophagen (8/8 Fällen) auf.

Die Ergebnisse belegen, dass Squeaking mit und ohne Vorliegen von lichtmikroskopisch sichtbaren Abriebpartikeln auftreten kann. Die Abriebpartikel können als Ausdruck von Fehlbelastungen der Endoprothese diskutiert werden. Insbesondere Supramakro-Keramikpartikel deuten auf größere mechanische Fehlbelastungen und Dysfunktionen der Prothese hin. Passend zum SLIM-Typ IV zeigte der Großteil der vorliegenden SLIM-Proben der Analyse nur geringe, fokal synovial inflammatorische Reaktionen mit mikroskopisch sichtbaren Gewebeschädigungen und rezidivierenden Mikroeinblutungen im synovialen periprothetischen Gewebe, die wahrscheinlich durch geringfügige rezidivierende mechanische Fehlbelastungen und Dysfunktionen verursacht wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden neue Erkenntnisse bezüglich der Squeaking-Pathogenese gewonnen, es bedarf aber weiterer, insbesondere auch experimenteller Studien mit dem Ziel, die Pathogenese des Squeaking-Phänomens definitiv zu klären.

## 6 Literaturverzeichnis

- Abdel, M.P., Heyse, T.J., Elpers, M.E., Mayman, D.J., Su, E.P., Pellicci, P.M., Wright, T.M., Padgett, D.E., 2014. Ceramic liner fractures presenting as squeaking after primary total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 96, 27–31. <https://doi.org/10.2106/JBJS.M.00737>
- Affatato, S., Spinelli, M., Zavalloni, M., Traina, F., Carmignato, S., Toni, A., 2010. Ceramic-on-metal for total hip replacement: mixing and matching can lead to high wear. *Artif Organs* 34, 319–323. <https://doi.org/10.1111/j.1525-1594.2009.00854.x>
- Affatato, S., Traina, F., Toni, A., 2011. Microseparation and stripe wear in alumina-on-alumina hip implants. *Int J Artif Organs* 34, 506–512. <https://doi.org/10.5301/IJAO.2011.8457>
- Alves, A.M., Diel, L.F., Lamers, M.L., 2018. Macrophages and prognosis of oral squamous cell carcinoma: A systematic review. *J Oral Pathol Med* 47, 460–467. <https://doi.org/10.1111/jop.12643>
- Amstutz, H.C., Campbell, P., Kossovsky, N., Clarke, I.C., 1992. Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis. *Clin Orthop Relat Res*, 7–18.
- Anderson, J.M., Rodriguez, A., Chang, D.T., 2008. Foreign body reaction to biomaterials. *Semin Immunol* 20, 86–100. <https://doi.org/10.1016/j.smim.2007.11.004>
- Angelovich, T.A., Hearps, A.C., Jaworowski, A., 2015. Inflammation-induced foam cell formation in chronic inflammatory disease. *Immunol Cell Biol* 93, 683–693. <https://doi.org/10.1038/icb.2015.26>
- Atrey, A., Ward, S.E., Khoshbin, A., Hussain, N., Bogoch, E., Schemitsch, E.H., Waddell, J.P., 2017. Ten-year follow-up study of three alternative bearing surfaces used in total hip arthroplasty in young patients: a prospective randomised controlled trial. *Bone Joint J* 99-B, 1590–1595. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B12.BJJ-2017-0353.R1>
- Atrey, A., Wolfstadt, J.I., Hussain, N., Khoshbin, A., Ward, S., Shahid, M., Schemitsch, E.H., Waddell, J.P., 2018. The Ideal Total Hip Replacement Bearing Surface in the Young Patient: A Prospective Randomized Trial Comparing Alumina Ceramic-On-Ceramic With Ceramic-On-Conventional Polyethylene: 15-Year Follow-Up. *J Arthroplasty* 33, 1752–1756. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.11.066>
- Babkina, O., Matyukhin, D., Danylchenko, S., Glazkov, E., Halmyz, O., 2019. USING HISTOLOGICAL METHODS IN FORENSIC MEDICAL PRACTICE FOR DETERMINATION OF THE AGE OF INJURY TO THE PANCREAS. *Georgian Med News*, 110–114.
- Barrow, J.A., Divecha, H.M., Panchani, S., Boden, R., Chitre, A., Gambhir, A., Porter, M.L., Board, T.N., 2019. Is patient satisfaction related to patient reported sounds from ceramic on ceramic total hip arthroplasty? A study of 265 hips. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 29, 1243–1251. <https://doi.org/10.1007/s00590-019-02426-2>
- Baruffaldi, F., Mecca, R., Stea, S., Beraudi, A., Bordini, B., Amabile, M., Sudanese, A., Toni, A., 2020. Squeaking and other noises in patients with ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. *Hip Int* 30, 438–445. <https://doi.org/10.1177/1120700019864233>

- Bauer, T.W., Campbell, P.A., Hallerberg, G., Biological Working Group, 2014. How have new bearing surfaces altered the local biological reactions to byproducts of wear and modularity? *Clin Orthop Relat Res* 472, 3687–3698. <https://doi.org/10.1007/s11999-014-3817-1>
- Bedair, H., Ting, N., Jacovides, C., Saxena, A., Moric, M., Parvizi, J., Della Valle, C.J., 2011. The Mark Coventry Award: Diagnosis of Early Postoperative TKA Infection Using Synovial Fluid Analysis. *Clin Orthop Relat Res* 469, 34–40. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1433-2>
- Bernasek, T., Fisher, D., Dalury, D., Levering, M., Dimitris, K., 2011. Is metal-on-metal squeaking related to acetabular angle of inclination? *Clin Orthop Relat Res* 469, 2577–2582. <https://doi.org/10.1007/s11999-011-1900-4>
- Betz, P., 1994. Histological and enzyme histochemical parameters for the age estimation of human skin wounds. *Int J Leg Med* 107, 60–68. <https://doi.org/10.1007/BF01225491>
- Betz, P., Eisenmenger, W., 1996. Morphometrical analysis of hemosiderin deposits in relation to wound age. *Int J Legal Med* 108, 262–264. <https://doi.org/10.1007/BF01369823>
- BfArM, 2020. MPG - Gesetz über Medizinprodukte. [online] <http://www.gesetze-im-internet.de/mpg/BJNR196300994.html> [09.11.2020]
- Biermann, H., Krüger, L., 2014. *Moderne Methoden der Werkstoffprüfung*. 1.Auflage. Wiley-VCH Verlag GmbH. Weinheim, 218-219.
- Bishop, N.E., Hothan, A., Morlock, M.M., 2013. High friction moments in large hard-on-hard hip replacement bearings in conditions of poor lubrication. *Journal of Orthopaedic Research* 31, 807–813. <https://doi.org/10.1002/jor.22255>
- Bleß, H.-H., Kip, M. (Eds.), 2017. *Weißbuch Gelenkersatz: Versorgungssituation bei endoprothetischen Hüft- und Knieoperationen in Deutschland*. 1.Auflage. Springer Verlag. Berlin. Heidelberg, 2-7.
- Bos, I., 2001. [Tissue reactions around loosened hip joint endoprotheses. A histological study of secondary capsules and interface membranes]. *Orthopade* 30, 881–889. <https://doi.org/10.1007/s001320170024>
- Bos, I., Fredebold, D., Diebold, J., Löhrs, U., 1995a. Tissue reactions to cemented hip sockets Histologic and morphometric autopsy study of 25 acetabula. *Acta Orthopaedica Scandinavica* 66, 1–8. <https://doi.org/10.3109/17453679508994628>
- Bos, J., Berner, J., Diebold, J., Löhrs, U., 1995b. [Histological and morphometric studies of femurs with stable hip joint replacement. An autopsy study with special reference to factors leading to late loosening]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb* 133, 460–466. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1039955>
- Bosch, U., Zeichen, J., Skutek, M., Haeder, L., van Griensven, M., 2001. Arthrofibrosis is the result of a T cell mediated immune response. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 9, 282–289. <https://doi.org/10.1007/s001670100218>
- Boutin, P., Christel, P., Dorlot, J.-M., Meunier, A., de Roquancourt, A., Blanquaert, D., Herman, S., Sedel, L., Witvoet, J., 1988. The use of dense alumina-alumina ceramic combination in total hip replacement. *J. Biomed. Mater. Res.* 22, 1203–1232. <https://doi.org/10.1002/jbm.820221210>
- Brockett, C.L., Williams, S., Jin, Z., Isaac, G.H., Fisher, J., 2013. Squeaking Hip Arthroplasties: A Tribological Phenomenon. *The Journal of Arthroplasty* 28, 90–97. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.01.023>
- Catelas, I., Petit, A., Marchand, R., Zukor, D.J., Yahia, L., Huk, O.L., 1999. Cytotoxici-

- ty and macrophage cytokine release induced by ceramic and polyethylene particles in vitro. *The Journal of Bone and Joint Surgery. British volume* 81-B, 516–521. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.81B3.0810516>
- Charnley, J., 1982. Long-term results of low-friction arthroplasty. *Hip*, 42–49.
- Cheng, X.G., You, Y.H., Liu, W., Zhao, T., Qu, H., 2004. MRI features of pigmented villonodular synovitis (PVNS). *Clin Rheumatol* 23, 31–34. <https://doi.org/10.1007/s10067-003-0827-x>
- Chevillotte, C., Trousdale, R.T., Chen, Q., Guyen, O., An, K.-N., 2010. The 2009 Frank Stinchfield Award: “Hip Squeaking”: A Biomechanical Study of Ceramic-on-ceramic Bearing Surfaces. *Clin Orthop Relat Res* 468, 345–350. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0911-x>
- Chistiakov, D.A., Killingsworth, M.C., Myasoedova, V.A., Orekhov, A.N., Bobryshev, Y.V., 2017a. CD68/macrosialin: not just a histochemical marker. *Lab. Invest.* 97, 4–13. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2016.116>
- Chistiakov, D.A., Melnichenko, A.A., Myasoedova, V.A., Grechko, A.V., Orekhov, A.N., 2017b. Mechanisms of foam cell formation in atherosclerosis. *J Mol Med (Berl)* 95, 1153–1165. <https://doi.org/10.1007/s00109-017-1575-8>
- Clarke, I.C., Lazennec, J.-Y., Brusson, A., Savisaar, C., Bowsher, J.G., Burgett, M., Donaldson, T.K., 2014. Risk of impingement and third-body abrasion with 28-mm metal-on-metal bearings. *Clin Orthop Relat Res* 472, 497–508. <https://doi.org/10.1007/s11999-013-3399-3>
- Clarke, I.C., Manaka, M., Green, D.D., Williams, P., Pezzotti, G., Kim, Y.-H., Ries, M., Sugano, N., Sedel, L., Delauney, C., Nissan, B.B., Donaldson, T., Gustafson, G.A., 2003. Current status of zirconia used in total hip implants. *J Bone Joint Surg Am* 85-A Suppl 4, 73–84. <https://doi.org/10.2106/00004623-200300004-00009>
- Costa, L., Bracco, P., del Prever, E.B., Luda, M.P., Trossarelli, L., 2001. Analysis of products diffused into UHMWPE prosthetic components in vivo. *Biomaterials* 22, 307–315. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(00\)00182-4](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(00)00182-4)
- Dai, L., Lamb, D.J., Leake, D.S., Kus, M.L., Jones, H.W., Morris, C.J., Winyard, P.G., 2000. Evidence for oxidised low density lipoprotein in synovial fluid from rheumatoid arthritis patients. *Free Radical Research* 32, 479–486. <https://doi.org/10.1080/10715760000300481>
- D’Antonio, J.A., Sutton, K., 2009. Ceramic materials as bearing surfaces for total hip arthroplasty. *J Am Acad Orthop Surg* 17, 63–68.
- De Aza, A.H., Chevalier, J., Fantozzi, G., Schehl, M., Torrecillas, R., 2002. Crack growth resistance of alumina, zirconia and zirconia toughened alumina ceramics for joint prostheses. *Biomaterials* 23, 937–945. [https://doi.org/10.1016/s0142-9612\(01\)00206-x](https://doi.org/10.1016/s0142-9612(01)00206-x)
- den Brok, M.H., Raaijmakers, T.K., Collado-Camps, E., Adema, G.J., 2018. Lipid Droplets as Immune Modulators in Myeloid Cells. *Trends Immunol* 39, 380–392. <https://doi.org/10.1016/j.it.2018.01.012>
- Dubray, G., Bezard, G., 1982. A highly sensitive periodic acid-silver stain for 1,2-diol groups of glycoproteins and polysaccharides in polyacrylamide gels. *Analytical Biochemistry* 119, 325–329. [https://doi.org/10.1016/0003-2697\(82\)90593-0](https://doi.org/10.1016/0003-2697(82)90593-0)
- Ecker, T., Robbins, C., Flandern, G., Patch, D., Steppacher, S., Bierbaum, B., Murphy, S., 2008. Squeaking in Total Hip Replacement: No Cause for Concern. *Orthopedics* 31, 875–6, 884. <https://doi.org/10.3928/01477447-20080901-11>

- Eickmann, T., Manaka, M., Clarke, I.C., Gustafson, A., 2003. Squeaking and Neck-Socket Impingement in a Ceramic Total Hip Arthroplasty. *KEM* 240–242, 849–852. <https://doi.org/10.4028/www.scientific.net/KEM.240-242.849>
- Enayatollahi, M.A., Parvizi, J., 2015. Diagnosis of infected total hip arthroplasty. *Hip Int* 25, 294–300. <https://doi.org/10.5301/hipint.5000266>
- EPRD, 2020. EPRD-Jahresbericht 2020. [online] [https://www.eprd.de/fileadmin/user\\_upload/Jahresbericht\\_2019\\_doppelseite\\_2.0.pdf](https://www.eprd.de/fileadmin/user_upload/Jahresbericht_2019_doppelseite_2.0.pdf) [10.01.2021]
- Esposito, C., Walter, W.L., Campbell, P., Roques, A., 2010. Squeaking in metal-on-metal hip resurfacing arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res* 468, 2333–2339. <https://doi.org/10.1007/s11999-010-1344-2>
- Ettlinger, R.E., Hunder, G.G., 1979. Synovial effusions containing cholesterol crystals report of 12 patients and review. *Mayo Clin Proc* 54, 366–374.
- Fisher, J., Hu, X.Q., Stewart, T.D., Williams, S., Tipper, J.L., Ingham, E., Stone, M.H., Davies, C., Hatto, P., Bolton, J., Riley, M., Hardaker, C., Isaac, G.H., Berry, G., 2004. Wear of surface engineered metal-on-metal hip prostheses. *J Mater Sci Mater Med* 15, 225–235. <https://doi.org/10.1023/b:jmsm.0000015482.24542.76>
- Fisher, J., Jin, Z., Tipper, J., Stone, M., Ingham, E., 2006. Tribology of alternative bearings. *Clin Orthop Relat Res* 453, 25–34. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000238871.07604.49>
- Gluck, T., 1891. Referat über die durch das moderne chirurgische Experiment gewonnen positive Resultate, betreffend die Naht und den Ersatz von Defekten höherer Gewebe, sowie die Verwendung resorbierbarer und lebendiger Tampons in der Chirurgie. *Arch Klin Chir* 41, 189-239.
- 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.
- Gollwitzer, H., Burgkart, R., Diehl, P., Gradinger, R., Bühren, V., 2006. [Therapy of arthrofibrosis after total knee arthroplasty]. *Orthopade* 35, 143–152. <https://doi.org/10.1007/s00132-005-0915-5>
- Goodman, S.B., Ma, T., 2010. Cellular Chemotaxis Induced by Wear Particles from Joint Replacements. *Biomaterials* 31, 5045–5050. <https://doi.org/10.1016/j.biomaterials.2010.03.046>
- Graham, J., Goldman, J.A., 1978. Fat droplets and synovial fluid leukocytosis in traumatic arthritis. *Arthritis Rheum* 21, 76–80. <https://doi.org/10.1002/art.1780210113>
- Greenspan, P., Mayer, E.P., Fowler, S.D., 1985. Nile red: a selective fluorescent stain for intracellular lipid droplets. *J Cell Biol* 100, 965–973. <https://doi.org/10.1083/jcb.100.3.965>
- Guerrini, V., Gennaro, M.L., 2019. Foam Cells: One Size Doesn't Fit All. *Trends in Immunology* 40, 1163–1179. <https://doi.org/10.1016/j.it.2019.10.002>
- Hahn, M., Vogel, M., Schultz, C., Niecke, M., Dellling, G., 1992. [Histologic reactions of the bone-implant zone and cortical bone area after long-term hip replacement]. *Chirurg* 63, 958–963.
- 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. <https://doi.org/10.1078/0065-1281-00649>
- Haringman, J., Gerlag, D., Zwinderman, A., Smeets, T., Kraan, M., Baeten, D., McInnes, I., Bresnihan, B., Tak, P., on, b, 2005. Synovial tissue macrophages: a sensitive biomarker for response to treatment in patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 64, 834–838. <https://doi.org/10.1136/ard.2004.029751>
- Heiner, A.D., Lundberg, H.J., Baer, T.E., Pedersen, D.R., Callaghan, J.J., Brown, T.D., 2008. Effects of episodic subluxation events on third body ingress and embedment in the THA bearing surface. *J Biomech* 41, 2090–2096. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2008.05.001>
- Hernigou, P., Zilber, S., Filippini, P., Poignard, A., 2009. Ceramic-ceramic bearing decreases osteolysis: a 20-year study versus ceramic-polyethylene on the contralateral hip. *Clin Orthop Relat Res* 467, 2274–2280. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-0773-2>
- Holness, C.L., Simmons, D.L., 1993. Molecular cloning of CD68, a human macrophage marker related to lysosomal glycoproteins. *Blood* 81, 1607–1613.
- Hopf, F., 2016. Materialabhängige CD3-Response in der SLIM bei dysfunktionalen Gelenkendoprothesen. [online] <https://d-nb.info/1119802962/34> [20.01.2021]
- 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 endoprotheses depends on the tribological pairing. *Acta Orthop* 88, 642–648. <https://doi.org/10.1080/17453674.2017.1362774>
- Hothan, A., Huber, G., Weiss, C., Hoffmann, N., Morlock, M., 2011. The influence of component design, bearing clearance and axial load on the squeaking characteristics of ceramic hip articulations. *J Biomech* 44, 837–841. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2010.12.012>
- Howard, D.P., Wall, P.D.H., Fernandez, M.A., Parsons, H., Howard, P.W., 2017. Ceramic-on-ceramic bearing fractures in total hip arthroplasty: an analysis of data from the National Joint Registry. *Bone Joint J* 99-B, 1012–1019. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.99B8.BJJ-2017-0019.R1>
- 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. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2008.07.032>
- Imbuldeniya, A.M., Pearce, S.J., Walter, W.L., Zicat, B.A., Walter, W.K., 2013. Squeaking: Current knowledge and how to avoid it. *Curr Rev Musculoskelet Med* 6, 342–349. <https://doi.org/10.1007/s12178-013-9181-z>
- IQTIG, 2019. Qualitätsreport 2019. [online] [https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG\\_Qualitaetsreport-2019\\_2019-09-25.pdf](https://iqtig.org/downloads/berichte/2018/IQTIG_Qualitaetsreport-2019_2019-09-25.pdf) [24.12.2020]
- Jaiswal, P., Gamble, D., Johnston, K., Lutz, I., 2017. The Use of Ceramics in Total Hip Arthroplasty. *OROAJ* 4. <https://doi.org/10.19080/OROAJ.2017.04.555636>
- Jarrett, C.A., Ranawat, A.S., Bruzzone, M., Blum, Y.C., Rodriguez, J.A., Ranawat, C.S., 2009. The squeaking hip: a phenomenon of ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 91, 1344–1349. <https://doi.org/10.2106/JBJS.F.00970>
- Jazrawi, L.M., Kummer, F.J., Di Cesare, P.E., 1998. Hard bearing surfaces in total hip

- arthroplasty. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)* 27, 283–292.
- Johnsen, S.P., Sørensen, H.T., Lucht, U., Søballe, K., Overgaard, S., Pedersen, A.B., 2006. Patient-related predictors of implant failure after primary total hip replacement in the initial, short- and long-terms. A nationwide Danish follow-up study including 36,984 patients. *J Bone Joint Surg Br* 88, 1303–1308. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.88B10.17399>
- Keidel, K., Thomsen, M., Dierkes, C., Haas, H., Arnold, I., Heller, K.-D., Krenn, Vincent, Liebisch, M., Otto, M., Gehrke, T., Krenn, Veit, 2020. [Very rare cases of periprosthetic malignant neoplasms : Data from 4000 cases of endoprosthetic joint replacements from the histopathologic implant register]. *Orthopäde* 49, 248–254. <https://doi.org/10.1007/s00132-019-03839-x>
- Keurentjes, J.C., Kuipers, R.M., Wever, D.J., Schreurs, B.W., 2008. High Incidence of Squeaking in THAs with Alumina Ceramic-on-ceramic Bearings. *Clin Orthop Relat Res* 466, 1438–1443. <https://doi.org/10.1007/s11999-008-0177-8>
- Kim, M.W., Kim, S.M., Chung, Y.Y., 2018. Total Hip Arthroplasty Using Ceramic-on-ceramic Bearing Surfaces: Long-term Assessment of Squeaking Sounds. *Hip Pelvis* 30, 18–22. <https://doi.org/10.5371/hp.2018.30.1.18>
- Kim, S.-C., Lim, Y.-W., Jo, W.-L., Park, H.-W., Han, S.-B., Kwon, S.-Y., Kim, Y.-S., 2019. Fourth-generation ceramic-on-ceramic THA results in improvements in midterm outcomes compared to third-generation THA but does not resolve noise problems: a cohort study of a single-hip system. *BMC Musculoskelet Disord* 20, 263. <https://doi.org/10.1186/s12891-019-2641-x>
- Kirchen, N., 2019. Histopathologie von ARMD-Reaktionsmustern bei Kniegelenk-Endoprothesen, ein neuer hypothetischer Mechanismus: Hingiose. [online] <https://core.ac.uk/download/pdf/228065803.pdf> [25.01.2021]
- Knight, S.R., Aujla, R., Biswas, S.P., 2011. Total Hip Arthroplasty - over 100 years of operative history. *Orthop Rev (Pavia)* 3, 16. <https://doi.org/10.4081/or.2011.e16>
- Kostadinova-Petrova, I., Mitevska, E., Janeska, B., 2017. Histological Characteristics of Bruises with Different Age. *Open Access Maced J Med Sci* 5, 813–817. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2017.207>
- Krawczyk, K.M., Nilsson, H., Allaoui, R., Lindgren, D., Arvidsson, M., Leandersson, K., Johansson, M.E., 2017. Papillary renal cell carcinoma-derived chemerin, IL-8, and CXCL16 promote monocyte recruitment and differentiation into foam-cell macrophages. *Lab Invest* 97, 1296–1305. <https://doi.org/10.1038/labinvest.2017.78>
- Krenn, S., Thomsen, M., Usbeck, S., Scheuber, L.F., Boettner, F., Krukemeyer, M.G., Huber, M., Kretzer, J.P., Gehrke, T., Krenn, V., 2017a. Supramacroparticulate PE in 6 different joint endoprotheses localisations: An indicator for PE damage? *Pathology - Research and Practice* 213, 987–996. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.03.014>
- Krenn, V., Hopf, F., Thomas, P., Thomsen, M., Usbeck, S., Boettner, F., Müller, S., Saberi, D., Hügle, T., Huber, M., Scheuber, L., Hopf, J.C., Kretzer, J.P., 2016. Supramakropartikuläres Polyethylen bei Entzündungen periprosthetischer Membranen: Charakterisierung und Nomenklaturvorschlag. *Orthopäde* 45, 256–265. <https://doi.org/10.1007/s00132-015-3194-9>
- Krenn, V., Morawietz, L., Burmester, G.-R., Kinne, R.W., Mueller-Ladner, U., Müller, B., Haupl, T., 2006. Synovitis score: discrimination between chronic low-grade and high-grade synovitis. *Histopathology* 49, 358–364. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2006.02508.x>

- 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., Natu, S., Boettner, F., Zustin, J., Kölbl, B., Rütther, 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. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2014.09.017>
- Krenn, V., Perino, G., 2017. *Histological Diagnosis of Implant-Associated Pathologies*. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, 4-27.
- Krenn, V., Ruppert, M., Knöß, P., Kendoff, D., Poremba, C., Thomsen, M., Skutek, M., Hassenpflug, J., Ascherl, R., Krukemeyer, M.G., Matziolis, G., Thomas, P., Gehrke, T., 2013. Synovialitis vom arthrofibrotischen Typ. *Z. Rheumatol.* 72, 270–278. <https://doi.org/10.1007/s00393-012-1076-7>
- Krenn, V., Thomas, P., Thomsen, M., Kretzer, J.P., Usbeck, S., Scheuber, L., Perino, G., Rütther, W., v Welser, R., Hopf, F., Huber, M., 2014b. Histopathologischer Partikelalgorithmus. *Zeitschrift für Rheumatologie* 73, 639–649. <https://doi.org/10.1007/s00393-013-1315-6>
- Krenn, V.T., Liebisch, M., Kölbl, B., Renz, N., Gehrke, T., Huber, M., Krukemeyer, M.G., Trampuz, A., Resch, H., Krenn, V., 2017b. 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. <https://doi.org/10.1016/j.prp.2017.01.002>
- Kretzer, J.P., Mueller, U., Streit, M.R., Kiefer, H., Sonntag, R., Streicher, R.M., Reinders, J., 2018. Ion release in ceramic bearings for total hip replacement: Results from an in vitro and an in vivo study. *Int Orthop* 42, 65–70. <https://doi.org/10.1007/s00264-017-3568-1>
- Kuo, C.-c., Shor, A., Campbell, L.A., Fukushi, H., Patton, D.L., Grayston, J.T., 1993. Demonstration of *Chlamydia pneumoniae* in Atherosclerotic Lesions of Coronary Arteries. *Journal of Infectious Diseases* 167, 841–849. <https://doi.org/10.1093/infdis/167.4.841>
- Kurushima, H., Ramprasad, M., Kondratenko, N., Foster, D.M., Quehenberger, O., Steinberg, D., 2000. Surface expression and rapid internalization of macrosialin (mouse CD68) on elicited mouse peritoneal macrophages. *J. Leukoc. Biol* 104–108.
- Lal, S., Hall, R.M., Tipper, J.L., 2016. A novel method for isolation and recovery of ceramic nanoparticles and metal wear debris from serum lubricants at ultra-low wear rates. *Acta Biomater* 42, 420–428. <https://doi.org/10.1016/j.actbio.2016.07.004>
- Lapaj, L., Markuszewski, J., Rybak, T., Britsko, A.A., Anosov, V.V., Wierusz-Kozłowska, M., 2013. Wear analysis of a ceramic on ceramic hip endoprosthesis. *J. Frict. Wear* 34, 32–37. <https://doi.org/10.3103/S106836661301008X>
- Learmonth, I.D., Young, C., Rorabeck, C., 2007. The operation of the century: total hip replacement. *The Lancet* 370, 1508–1519. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(07\)60457-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(07)60457-7)
- Levy, Y.D., Munir, S., Donohoo, S., Walter, W.L., 2015. Review on squeaking hips. *World J Orthop* 6, 812–820. <https://doi.org/10.5312/wjo.v6.i10.812>
- Mabuchi, K., Sakai, R., Ota, M., Ujihira, M., 2004. Appropriate radial clearance of ceramic-on-ceramic total hip prostheses to realize squeeze-film lubrication. *Clin Biomech (Bristol, Avon)* 19, 362–369.

<https://doi.org/10.1016/j.clinbiomech.2003.12.011>

- Maccauro, G., Cittadini, A., Magnani, G., Sangiorgi, S., Muratori, F., Manicone, P.F., Rossi Iommetti, P., Marotta, D., Chierichini, A., Raffaelli, L., Sgambato, A., 2010. In vivo characterization of Zirconia Toughened Alumina material: a comparative animal study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 23, 841–846. <https://doi.org/10.1177/039463201002300319>
- Mai, K., Verioti, C., Ezzet, K.A., Copp, S.N., Walker, R.H., Colwell, C.W., 2010. Incidence of 'Squeaking' After Ceramic-on-Ceramic Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 468, 413–417. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1083-4>
- Mao, X., Wong, A.A., Crawford, R.W., 2011. Cobalt toxicity--an emerging clinical problem in patients with metal-on-metal hip prostheses? *Med J Aust* 194, 649–651. <https://doi.org/10.5694/j.1326-5377.2011.tb03151.x>
- Mathiesen, E.B., Ahlbom, A., Bermann, G., Lindgren, J.U., 1995. Total hip replacement and cancer. A cohort study. *J Bone Joint Surg Br* 77, 345–350.
- Mazzucco, D., McKinley, G., Scott, R.D., Spector, M., 2002. Rheology of joint fluid in total knee arthroplasty patients. *J Orthop Res* 20, 1157–1163. [https://doi.org/10.1016/S0736-0266\(02\)00050-5](https://doi.org/10.1016/S0736-0266(02)00050-5)
- McKee, G.K., Watson-Farrar, J., 1966. Replacement of arthritic hips by the McKee-Farrar prosthesis. *J Bone Joint Surg Br* 48, 245–259.
- McLemore, L.E., Janakiram, M., Albanese, J., Shapiro, N., Lo, Y., Zang, X., Fineberg, S., 2018. An Immunoscore Using PD-L1, CD68, and Tumor-infiltrating Lymphocytes (TILs) to Predict Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Invasive Breast Cancer. *Appl Immunohistochem Mol Morphol* 26, 611–619. <https://doi.org/10.1097/PAI.0000000000000485>
- Meng, Q., Wang, J., Yang, P., Jin, Z., Fisher, J., 2015. The lubrication performance of the ceramic-on-ceramic hip implant under starved conditions. *J Mech Behav Biomed Mater* 50, 70–76. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2015.06.001>
- Merola, M., Affatato, S., 2019. Materials for Hip Prostheses: A Review of Wear and Loading Considerations. *Materials (Basel)* 12. <https://doi.org/10.3390/ma12030495>
- Morawietz, L., Classen, R., 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., Rütther, W., Bos, I., Hendrich, C., Kriegsmann, J., Krenn, V., 2006a. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J Clin Pathol* 59, 591–597. <https://doi.org/10.1136/jcp.2005.027458>
- Morawietz, L., Gehrke, T., Classen, R.-A., Barden, B., Otto, M., Hansen, T., Aigner, T., Stiehl, P., Neidel, J., Schröder, J.H., Frommelt, L., Schubert, T., Meyer-Scholten, C., König, A., Ströbel, P., Rader, C.P., Kirschner, S., Lintner, F., Rütther, W., Skwara, A., Bos, I., Kriegsmann, J., Krenn, V., 2004. [Proposal for the classification of the periprosthetic membrane from loosened hip and knee endoprostheses]. *Pathologe* 25, 375–384. <https://doi.org/10.1007/s00292-004-0710-9>
- Morawietz, L., Gehrke, T., Schröder, J.H., Krenn, V., 2006b. [Histopathological diagnostics in endoprosthesis loosening]. *Pathologe* 27, 439–445. <https://doi.org/10.1007/s00292-006-0867-5>
- Morawietz, L., Tiddens, O., Mueller, M., Tohtz, S., Gansukh, T., Schroeder, J.H., Perka, C., Krenn, V., 2009. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power

fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology* 54, 847–853.  
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2559.2009.03313.x>

- Morscher, E.W., 1983. Cementless total hip arthroplasty. *Clin. Orthop. Relat. Res.* 76–91.
- Murali, R., Bonar, S.F., Kirsh, G., Walter, W.K., Walter, W.L., 2008. Osteolysis in third-generation alumina ceramic-on-ceramic hip bearings with severe impingement and titanium metallosis. *J Arthroplasty* 23, 1240.e13–19.  
<https://doi.org/10.1016/j.arth.2007.10.020>
- Nich, C., Takakubo, Y., Pajarinen, J., Ainola, M., Salem, A., Sillat, T., Rao, A.J., Raska, M., Tamaki, Y., Takagi, M., Konttinen, Y.T., Goodman, S.B., Gallo, J., 2013. Macrophages – Key Cells in the Response to Wear Debris from Joint Replacements. *J Biomed Mater Res A* 101, 3033–3045.  
<https://doi.org/10.1002/jbm.a.34599>
- Nuspl, M., Wegscheider, W., Angeli, J., Posch, W., Mayr, M., 2004. Qualitative and quantitative determination of micro-inclusions by automated SEM/EDX analysis. *Anal Bioanal Chem* 379, 640–645. <https://doi.org/10.1007/s00216-004-2528-y>
- O'Brien, S.T., Burnell, C.D., Hedden, D.R., Brandt, J.-M., 2013. Abrasive wear and metallosis associated with cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 28, 197.e17–21. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2012.05.014>
- Otto, M., Kriegsmann, J., Gehrke, T., Bertz, S., 2006. Abriebpartikel: Schlüssel der aseptischen Prothesenlockerung? *Pathologe* 27, 447–460.  
<https://doi.org/10.1007/s00292-006-0868-4>
- Owen, D., Russell, N., Chia, A., Thomas, M., 2014a. The natural history of ceramic-on-ceramic prosthetic hip squeak and its impact on patients. *Eur J Orthop Surg Traumatol* 24, 57–61. <https://doi.org/10.1007/s00590-012-1142-5>
- Owen, D., Russell, N.C., Smith, P.N., Walter, W.L., 2014b. An estimation of the incidence of squeaking and revision surgery for squeaking in ceramic-on-ceramic total hip replacement: a meta-analysis and report from the Australian Orthopaedic Association National Joint Registry. *Bone Joint J* 96-B, 181–187.  
<https://doi.org/10.1302/0301-620X.96B2.32784>
- Paavolainen, P., Pukkala, E., Pulkkinen, P., Visuri, T., 1999. Cancer incidence after total knee arthroplasty: a nationwide Finnish cohort from 1980 to 1996 involving 9,444 patients. *Acta Orthop Scand* 70, 609–617.  
<https://doi.org/10.3109/17453679908997851>
- 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.  
[https://doi.org/10.1002/1529-0131\(200104\)44:4<956::AID-ANR153>3.0.CO;2-3](https://doi.org/10.1002/1529-0131(200104)44:4<956::AID-ANR153>3.0.CO;2-3)
- 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., Rütther, 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. <https://doi.org/10.1186/s12907-018-0074-3>
- Pierrepoint, J.W., Feyen, H., Miles, B.P., Young, D.A., Baré, J.V., Shimmin, A.J., 2016. Functional orientation of the acetabular component in ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty and its relevance to squeaking. *Bone Joint J* 98-B, 910–

916. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.98B7.37062>

- Piriou, P., Ouenzerfi, G., Migaud, H., Renault, E., Massi, F., Serrault, M., 2016. A numerical model to reproduce squeaking of ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. Influence of design and material. *Orthopaedics & Traumatology: Surgery & Research* 102, 229–234. <https://doi.org/10.1016/j.otsr.2016.03.005>
- R Gale, L., Chen, Y., A Hills, B., Crawford, R., 2007. Boundary lubrication of joints: Characterization of surface-active phospholipids found on retrieved implants. *Acta Orthopaedica* 78, 309–314. <https://doi.org/10.1080/17453670710013852>
- Rabinowitz, J.L., Gregg, J.R., Nixon, J.E., 1984. Lipid composition of the tissues of human knee joints. II. Synovial fluid in trauma. *Clin Orthop Relat Res*, 292–298.
- Ramprasad, M.P., Terpstra, V., Kondratenko, N., Quehenberger, O., Steinberg, D., 1996. Cell surface expression of mouse macrosialin and human CD68 and their role as macrophage receptors for oxidized low density lipoprotein. *PNAS* 93, 14833–14838. <https://doi.org/10.1073/pnas.93.25.14833>
- Restrepo, C., Matar, W.Y., Parvizi, J., Rothman, R.H., Hozack, W.J., 2010. Natural History of Squeaking after Total Hip Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 468, 2340–2345. <https://doi.org/10.1007/s11999-009-1223-x>
- Ricciardi, B.F., Nocon, A.A., Jerabek, S.A., Wilner, G., Kaplowitz, E., Goldring, S.R., Purdue, P.E., Perino, G., 2016. Histopathological characterization of corrosion product associated adverse local tissue reaction in hip implants: a study of 285 cases. *BMC Clin Pathol* 16, 3. <https://doi.org/10.1186/s12907-016-0025-9>
- Robinson, P., Anthony, I., Kumar, S., Jones, B., Stark, A., Ingram, R., 2016. Noise Characteristics in Ceramic-on-Ceramic vs. Metal-on-Polyethylene Total Hip Arthroplasty: A Comparative Study. *Hip international : the journal of clinical and experimental research on hip pathology and therapy* 26, 492–497. <https://doi.org/10.5301/hipint.5000383>
- Roosendaal, G., Mauser-Bunschoten, E.P., De Kleijn, P., Heijnen, L., van den Berg, H.M., Van Rinsum, A.C., Lafeber, F.P., Bijlsma, J.W., 1998. Synovium in haemophilic arthropathy. *Haemophilia* 4, 502–505. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2516.1998.440502.x>
- Russell, D.G., Cardona, P.-J., Kim, M.-J., Allain, S., Altare, F., 2009. Foamy macrophages and the progression of the human TB granuloma. *Nat Immunol* 10, 943–948. <https://doi.org/10.1038/ni.1781>
- Sabokbar, A., Fujikawa, Y., Neale, S., Murray, D.W., Athanasou, N.A., 1997. Human arthroplasty derived macrophages differentiate into osteoclastic bone resorbing cells. *Ann Rheum Dis* 56, 414–420. <https://doi.org/10.1136/ard.56.7.414>
- Sariali, E., Jin, Z., Stewart, T., Fisher, J., 2012. Spectral characterization of squeaking in ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty: comparison of in vitro and in vivo values. *J Orthop Res* 30, 185–189. <https://doi.org/10.1002/jor.21510>
- Sariali, E., Stewart, T., Jin, Z., Fisher, J., 2010. In vitro investigation of friction under edge-loading conditions for ceramic-on-ceramic total hip prosthesis. *J Orthop Res* 28, 979–985. <https://doi.org/10.1002/jor.21100>
- Schmitz, P., Gueorguiev, B., Zderic, I., Pfeifer, C., Nerlich, M., Grechenig, S., 2017. Primary stability in total hip replacement: A biomechanical investigation. *Medicine (Baltimore)* 96, 8278. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000008278>
- Scholes, S.C., Unsworth, A., 2000. Comparison of friction and lubrication of different hip prostheses. *Proc Inst Mech Eng H* 214, 49–57. <https://doi.org/10.1243/0954411001535237>

- Sentürk, U., Perka, C., 2015. [Ceramic-on-ceramic bearings in total hip arthroplasty (THA)]. *Z Orthop Unfall* 153, 198–202. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1545802>
- Sexton, S.A., Yeung, E., Jackson, M.P., Rajaratnam, S., Martell, J.M., Walter, W.L., Zicat, B.A., Walter, W.K., 2011. The role of patient factors and implant position in squeaking of ceramic-on-ceramic total hip replacements. *J Bone Joint Surg Br* 93, 439–442. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B4.25707>
- Shapiro, H., Pecht, T., Shaco-Levy, R., Harman-Boehm, I., Kirshtein, B., Kuperman, Y., Chen, A., Blüher, M., Shai, I., Rudich, A., 2013. Adipose tissue foam cells are present in human obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 98, 1173–1181. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2745>
- Shishido, T., Yamamoto, K., Tanaka, S., Masaoka, T., Clarke, I.C., Williams, P., 2006. A Study for a retrieved implant of ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 21, 294–298. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2005.05.025>
- Singh, G., Meyer, H., Ruetschi, M., Chamaon, K., Feuerstein, B., Lohmann, C.H., 2013. Large-diameter metal-on-metal total hip arthroplasties: a page in orthopedic history? *J Biomed Mater Res A* 101, 3320–3326. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.34619>
- Stanat, S.J.C., Capozzi, J.D., 2012. Squeaking in third- and fourth-generation ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty: meta-analysis and systematic review. *J Arthroplasty* 27, 445–453. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2011.04.031>
- 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* 20, 280–288. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.01.007>
- Swanson, T.V., Peterson, D.J., Seethala, R., Bliss, R.L., Spellmon, C.A., 2010. Influence of prosthetic design on squeaking after ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 25, 36–42. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2010.04.032>
- Taylor, S., Manley, M.T., Sutton, K., 2007. The role of stripe wear in causing acoustic emissions from alumina ceramic-on-ceramic bearings. *J Arthroplasty* 22, 47–51. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2007.05.038>
- Topolovec, M., Cör, A., Milošev, I., 2014. Metal-on-metal vs. metal-on-polyethylene total hip arthroplasty tribological evaluation of retrieved components and periprosthetic tissue. *J Mech Behav Biomed Mater* 34, 243–252. <https://doi.org/10.1016/j.jmbbm.2014.02.018>
- Torous, V.F., Brackett, D., Brown, P., Edwin, N., Heidarian, A., Lobocono, C., Sun, T., Pitman, M.B., Ly, A., 2020. Oil red O staining for lipid-laden macrophage index of bronchoalveolar lavage: interobserver agreement and challenges to interpretation. *Journal of the American Society of Cytopathology*. *J Am Soc Cytopathol*, 563-569. <https://doi.org/10.1016/j.jasc.2020.05.010>
- Traina, F., De Fine, M., Di Martino, A., Faldini, C., 2013. Fracture of ceramic bearing surfaces following total hip replacement: a systematic review. *Biomed Res Int* 2013, 157247. <https://doi.org/10.1155/2013/157247>
- Uehara, K., Iwashita, H., Tanabe, Y., Kurima, K., Oshiro, M., Kina, S., Ota, A., Iwashita, A., Kinjo, T., 2017. Esophageal Xanthoma: Presence of M2 Macrophages Suggests Association with Late Inflammatory and Reparative Processes. *Open Med (Wars)* 12, 335–339. <https://doi.org/10.1515/med-2017-0048>
- Ugai, K., Kurosaka, M., Hirohata, K., 1988. Lipid microspherules in synovial fluid of

- patients with pigmented villonodular synovitis. *Arthritis Rheum* 31, 1442–1446. <https://doi.org/10.1002/art.1780311116>
- Villarroya, F., Cereijo, R., Gavaldà-Navarro, A., Villarroya, J., Giralt, M., 2018. Inflammation of brown/beige adipose tissues in obesity and metabolic disease. *J Intern Med* 284, 492–504. <https://doi.org/10.1111/joim.12803>
- von Ardenne, M., 1938. Das Elektronen-Rastermikroskop: Theoretische Grundlagen. *Z. Physik* 109, 553–572. <https://doi.org/10.1007/BF01341584>
- von Domarus, C., Rosenberg, J.P., Rütther, W., Zustin, J., 2011. Necrobiosis and T-lymphocyte infiltration in retrieved aseptically loosened metal-on-polyethylene arthroplasties. *Acta Orthop* 82, 596–601. <https://doi.org/10.3109/17453674.2011.625534>
- Walker, U.A., Knöβ, P., Jakobs, M., Krenn, V., 2009. Sklerodermie und fibrosierende Erkrankungen. *Z. Rheumatol.* 68, 312–319. <https://doi.org/10.1007/s00393-008-0401-7>
- Walter, W.L., Jenabzadeh, R., Reinhardt, C., 2015. Practical Guide for Handling Noises in Hard-on-Hard Bearings [online] [https://www.ceramtec.com/files/mt\\_clinical\\_guide\\_clinical\\_practical\\_guide\\_for\\_handling\\_noises.pdf](https://www.ceramtec.com/files/mt_clinical_guide_clinical_practical_guide_for_handling_noises.pdf) [20.12.2020]
- Walter, W.L., Kurtz, S.M., Esposito, C., Hozack, W., Holley, K.G., Garino, J.P., Tuke, M.A., 2011. Retrieval analysis of squeaking alumina ceramic-on-ceramic bearings. *J Bone Joint Surg Br* 93, 1597–1601. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.93B12.27529>
- Walter, W.L., O'toole, G.C., Walter, W.K., Ellis, A., Zicat, B.A., 2007. Squeaking in ceramic-on-ceramic hips: the importance of acetabular component orientation. *J Arthroplasty* 22, 496–503. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2006.06.018>
- Walter, W.L., Waters, T.S., Gillies, M., Donohoo, S., Kurtz, S.M., Ranawat, A.S., Hozack, W.J., Tuke, M.A., 2008. Squeaking Hips. *J Bone Joint Surg Am* 90, 102–111. <https://doi.org/10.2106/JBJS.H.00867>
- Walter, W.L., Yeung, E., Esposito, C., 2010. A review of squeaking hips. *J Am Acad Orthop Surg* 18, 319–326. <https://doi.org/10.5435/00124635-201006000-00004>
- Weber, B.G., Fiechter, T., 1989. [Polyethylene wear and late loosening of a total prosthesis of the hip joint. New perspectives for metal/metal pairing of the capsule and head]. *Orthopade* 18, 370–376.
- Wecker, H., 2015. Sichere Implantate für mobile Patienten. [online] <https://www.bvmed.de/de/technologien/bewegungsapparat/sichere-implantate-fuer-mobile-patienten-wecker> [5.12.2021]
- Weiss, C., Hothan, A., Huber, G., Morlock, M.M., Hoffmann, N.P., 2012. Friction-induced whirl vibration: root cause of squeaking in total hip arthroplasty. *J Biomech* 45, 297–303. <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2011.10.025>
- 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. <https://doi.org/10.1038/srep00503>
- Wiles, P., 1958. The surgery of the osteoarthritic hip. *Br J Surg* 45, 488–497. <https://doi.org/10.1002/bjs.18004519315>
- Willert, H.G., Bertram, H., Buchhorn, G.H., 1990. Osteolysis in alloarthroplasty of the hip. The role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles. *Clin Orthop Relat Res*, 95–107.

- Williams, J.A., 2005. Wear and wear particles—some fundamentals. *Tribology International* 38, 863–870. <https://doi.org/10.1016/j.triboint.2005.03.007>
- Winyard, P. G., Tatzber, F., Esterbauer, H., Kus, M.L., Blake, D.R., Morris, C.J., 1993. Presence of foam cells containing oxidised low density lipoprotein in the synovial membrane from patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 52, 677–680. <https://doi.org/10.1136/ard.52.9.677>
- Wise, C.M., White, R.E., Agudelo, C.A., 1987. Synovial fluid lipid abnormalities in various disease states: Review and classification. *Seminars in Arthritis and Rheumatism* 16, 222–230. [https://doi.org/10.1016/0049-0172\(87\)90024-2](https://doi.org/10.1016/0049-0172(87)90024-2)
- Wu, G.-L., Zhu, W., Zhao, Y., Ma, Q., Weng, X.-S., 2016. Hip Squeaking after Ceramic-on-ceramic Total Hip Arthroplasty. *Chin. Med. J.* 129, 1861–1866. <https://doi.org/10.4103/0366-6999.186654>
- Xia, Z., Ricciardi, B.F., Liu, Z., von Ruhland, C., Ward, M., Lord, A., Hughes, L., Goldring, S.R., Purdue, E., Murray, D., Perino, G., 2017. Nano-analyses of wear particles from metal-on-metal and non-metal-on-metal dual modular neck hip arthroplasty. *Nanomedicine* 13, 1205–1217. <https://doi.org/10.1016/j.nano.2016.11.003>
- Xu, S., Huang, Y., Xie, Y., Lan, T., Le, K., Chen, J., Chen, S., Gao, S., Xu, X., Shen, X., Huang, H., Liu, P., 2010. Evaluation of foam cell formation in cultured macrophages: an improved method with Oil Red O staining and Dil-oxLDL uptake. *Cytotechnology* 62, 473–481. <https://doi.org/10.1007/s10616-010-9290-0>
- Yoon, B.-H., Park, J.-W., Cha, Y.-H., Won, S.-H., Lee, Y.-K., Ha, Y.-C., Koo, K.-H., 2020. Incidence of Ceramic Fracture in Contemporary Ceramic-on-Ceramic Total Hip Arthroplasty: A Meta-analysis of Proportions. *J Arthroplasty* 35, 1437–1443. <https://doi.org/10.1016/j.arth.2019.12.013>
- Yu, L., Huang, Q., Hu, C., Ye, M., 2016. Immediate effects of different frequencies of auditory stimulation on lower limb motor function of healthy people. *J Phys Ther Sci* 28, 2178–2180. <https://doi.org/10.1589/jpts.28.2178>
- Yu, X.-H., Fu, Y.-C., Zhang, D.-W., Yin, K., Tang, C.-K., 2013. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 424, 245–252. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2013.06.006>
- Zagra, L., 2017. Advances in hip arthroplasty surgery: what is justified? *EFORT Open Rev* 2, 171–178. <https://doi.org/10.1302/2058-5241.2.170008>
- Zeng, P., 2008. Biocompatible alumina ceramic for total hip replacements. *Materials Science and Technology* 24, 505–516. <https://doi.org/10.1179/174328408X287682>
- Zhao, C.-C., Qu, G.-X., Yan, S.-G., Cai, X.-Z., 2018. Squeaking in fourth-generation ceramic-on-ceramic total hip replacement and the relationship with prosthesis brands: meta-analysis and systematic review. *J Orthop Surg Res* 13, 133. <https://doi.org/10.1186/s13018-018-0841-y>
- Zhao, D.-S., Ma, G.-F., Selenius, M., Salo, J., Pikkarainen, T., Konttinen, Y.T., 2010. Ectopic expression of macrophage scavenger receptor MARCO in synovial membrane-like interface tissue in aseptic loosening of total hip replacement implants. *J Biomed Mater Res A* 92, 641–649. <https://doi.org/10.1002/jbm.a.32409>
- Zhao, L., Zhou, K., Hua, Y., Li, Y., Mu, D., 2016. Multifocal pigmented villonodular synovitis in a child: A case report. *Medicine (Baltimore)* 95, 4572. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000004572>
- Zmistowski, B., Della Valle, C., Bauer, T.W., Malizos, K.N., Alavi, A., Bedair, H.,

Booth, R.E., Choong, P., Deirmengian, C., Ehrlich, G.D., Gambir, A., Huang, R., Kissin, Y., Kobayashi, H., Kobayashi, N., Krenn, V., Lorenzo, D., Marston, S.B., Meermans, G., Perez, J., Ploegmakers, J.J., Rosenberg, A., C Simpfendorfer, null, Thomas, P., Tohtz, S., Villafuerte, J.A., Wahl, P., Wagenaar, F.-C., Witzo, E., 2014. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Orthop Res* 32 Suppl 1, 98-107. <https://doi.org/10.1002/jor.22553>

Zuckner, J., Uddin, J., Gantner, G.E., Dorner, R.W., 1964. CHOLESTEROL CRYSTALS IN SYNOVIAL FLUID. *Ann Intern Med* 60, 436–446. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-60-3-436>

## 7 Anhang

### 7.1 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Stephanie Eiden, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Histopathologische Abklärung der Squeaking-Pathogenese bei Keramik-Keramik-Hüftendoprothesen“ / „Histopathological evaluation of the Squeaking pathogenesis in ceramic-on-ceramic hip endoprotheses“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

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

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

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

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

---

Ort, Datum

---

Unterschrift

## **7.2 Lebenslauf**

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

## 7.3 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Professor Dr. V. Krenn für seine hervorragende Betreuung, intensive Unterstützung und den fachlichen Austausch bei täglichen Arbeitstreffen, die zu neuen Anregungen und innovativen Ideen geführt haben. Seine Hilfsbereitschaft und seine besondere Motivationsfähigkeit waren mir immer ein Ansporn.

Bedanken möchte ich mich auch bei Dr. med. T. Schreyer, PD. Dr. med. C. Schnurr, PD Dr. med. S. Fürderer, Dr. med. F. Horst, Prof. Dr. C. Haasper, Dr. med. Wetzel und insbesondere Dr. med. L. Bause für die Bereitstellung wertvoller klinischer Informationen für die Erstellung der Patientendatenbank.

Ein ganz besonderer Dank gilt Professor Dr. Kretzer und Dr. Bormann für die Durchführung der REM/EDX-Analyse, die einen essenziellen Beitrag zur Erstellung der Arbeit leisteten und Prof. Dr. Dieckmann für die Betreuung und Durchsicht der Arbeit.

Des Weiteren möchte ich mich bei Frau Giak und dem ganzen Team des MVZ der Pathologie in Trier für die reibungslose telefonische und schriftliche Kommunikation und umfangreiche Hilfestellung bei jeglicher Fragestellung bedanken.

Zusätzlich bedanken möchte ich mich bei Frau Usbeck, an die ich mich immer bei offenen Fragen wenden konnte und die mir wertvolle Tipps gegeben hat.

Meiner Familie danke ich für 29 Jahre voller Unterstützung. Sie haben mir mit Rat zur Seite gestanden und mich mit ihren lieben Worten immer ermutigt.

Dabei gilt ein ganz besonderer Dank meinem Vater, der mich trotz hohem Arbeitspensums auch noch zu später Stunde mit produktiven Gesprächen und Zuspruch unterstützt hat.

Ein letzter Dank gilt meinem Bruder für seine unermüdliche Geduld, Hilfsbereitschaft und Mühe. Unsere intensiven Gespräche haben oft zu den besten Ideen geführt.

## 7.4 Bescheinigung der Statistik



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

**Name, Vorname: Eiden, Stephanie**  
**Emailadresse: stephanie.eiden@charite.de**  
**Matrikelnummer: 228461**  
**PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. med. Krenn**  
**Promotionsinstitution / Klinik: Institut für Pathologie**

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

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



### Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau Stephanie Eiden 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 1: 03.12.2020
- Termin 2: 25.01.2020

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

- Aufgrund der sehr kleinen Fallzahl und des beschreibenden, explorativen Charakters der Arbeit sollten alle Ergebnisse nur deskriptiv, mit geeigneten Methoden wie beispielsweise Tabellen oder Grafiken beschrieben werden. Auf statistisches Testen von Hypothesen sollte verzichtet werden.

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: 25.01.2021

Name des Beraters/ der Beraterin: Kerstin Rubarth