

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

DISSERTATION

Klassifikation der periprothetischen Membran gelockerter
Hüft- und Knieendoprothesen

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von
Rolf-Alexander Claßen
aus Berlin

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. V. Krenn
2. Prof. Dr. med. P. Thomas
3. Priv.-Doz. Dr. med. habil. St. Koch

Datum der Promotion: 16.05.2010

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Aseptische Lockerung	3
1.1.1	Pathogenese der aseptischen Lockerung	5
1.2	Septische Lockerung	8
1.2.1	Pathogenese der septischen Lockerung	10
1.3	Periprothetische Membran	11
2	Herleitung der Aufgabenstellung	14
3	Material und Methode	16
3.1	Untersuchungsmaterial und Patienten	16
	Aufarbeitung der Gewebe	16
	Standardprotokoll der HE-Färbung	17
	Eisenfärbung nach Berliner Blau	17
	Untersuchung ausgesuchter Proben auf ihren Metallgehalt	18
	Patientengut	19
3.2	Definition der histologischen Typen der periprothetischen Membran	20
3.2.1	Periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I)	20
3.2.1.1	Beschreibung der mikroskopischen Eigenschaften und des histologischen Bildes der unterschiedlichen Abriebpartikel.	21
	Knochenzement (Polymethylmethacrylat, PMMA)	21
	Kontrastmittel	22
	Polyethylenpartikel	23
	Metallabrieb	24
	Keramikpartikel	25
3.2.2	Periprothetische Membran vom infektiösen Typ (Typ II)	25
3.2.3	Periprothetische Membran vom Mischtyp (Typ III)	27
3.2.4	Periprothetische Membran vom Indifferenztyp (Typ IV)	28
4	Ergebnisbeschreibung	29
4.1	Prothesenstandzeiten und Gelenkart	29
4.2	Häufigkeit der histopathologischen Typen im Untersuchungsgut	30
4.3	Prothesenstandzeit und histologischer Typ	31
4.4	Vergleich der Prothesenstandzeit zwischen zementierten und unzementierten Prothesen	33

4.5	Altersgruppen von Patienten bei Primärimplantation und Standzeit der Prothese	34
4.6	Altersgruppen von Patienten bei Primärimplantation für die periprothetische Membran vom Abriebtyp und Standzeit der Prothese	35
4.7	Zementierung und histologischer Typ der periprothetischen Membran ...	36
4.8	Mikrobiologischer Befund und histologischer Typ der periprothetischen Membran	37
4.9	Typen der periprothetischen Membran gruppiert nach Standzeit bis 6 Monate und nach 6 Monaten	39
4.10	Typen der periprothetischen Membran gruppiert nach Standzeit bis 12 Monate und nach 12 Monaten	40
4.11	Typen der periprothetischen Membran gruppiert nach Standzeit bis 5 Jahre und nach 5 Jahren	41
4.12	Metallnachweis aus ausgesuchten Proben mit Hilfe der induktiv-gekoppelten Plasma Massenspektroskopie	42
4.13	Reliabilität der Klassifikation	45
4.14	Ossäre Charakteristika	45
5	Diskussion	46
5.1	Abriebpartikel	46
5.2	Häufigkeiten der histopathologischen Typen im Untersuchungsgut	46
5.3	Mikrobiologischer und histologischer Befund	47
5.4	Histologische Differenzierung zwischen aseptischer oder septischer Lockerung	48
5.5	Prothesenstandzeit und Alter des Patienten bei Primärimplantation	51
5.6	Demaskierung von Abriebmaterial	52
5.6.1	PMMA und PE	52
5.6.2	Berliner Blau/Hämosiderin	53
5.7	Prothesenstandzeit und histologischer Typ	54
5.8	Frühlockerung	54
5.9	Frühinfektion/Akutinfektion	54
5.10	Spätinfektion	55

5.11	Metallnachweis aus ausgesuchten Proben mit Hilfe der induktiv-gekoppelten Plasma Massenspektroskopie	55
5.12	Reliabilität der Klassifikation	56
5.13	Periprothetische Membran vom Mischtyp (Typ III)	56
5.14	Periprothetische Membran vom Indifferenztyp (Typ IV)	57
5.15	Nekrosen	58
5.16	Lymphozytäre Infiltrate, eosinophile Granulozyten	59
5.17	Datenübermittlung und Umgang mit der Probe	60
6	Zusammenfassung	61
7	Literatur	62
8	Lebenslauf	71
9	Publikationsliste	73
10	Erklärung	74
11	Danksagung	75

1 Einleitung

Die Arthrose der Hüft- und Kniegelenke zählt zu den Volkskrankheiten des 20. und 21. Jahrhunderts. Arthrosepatienten leiden unter Gelenkschmerzen, welche bei Belastung zunehmen und schließlich auch im Ruhezustand bestehen. Seit den Sechzigerjahren des letzten Jahrhunderts wurde die Gelenktotalendoprothetik kontinuierlich weiterentwickelt und stellt heute die wichtigste therapeutische Option bei fortgeschrittener Arthrose dar.

Weitere Indikationen für eine Gelenktotalendoprothese sind die Hüftkopfnekrose, die Oberschenkelhalsfraktur in Kombination mit Osteoarthrose, die Koxarthrose bei schwerer Hüftdysplasie und die rheumatoide Arthritis [Rader et al. 2002].

In Deutschland wurden 2003 ungefähr 180.000 Hüft- und 108.000 Kniegelenkendoprothesen implantiert, und ca. 40.000-mal wurden Revisionen, d. h. ein chirurgischer Wechsel bzw. Entfernung einer insuffizienten Endoprothese des Hüftgelenks (28.000 Fälle) und Kniegelenks (12.000 Fälle) vorgenommen.¹

Die Rate der Revisionseingriffe an Patienten mit Totalendoprothesen in den USA, die im sogenannten Medicare²-System versichert waren, betrug je nach Alter und Region 3,4-7,6 pro 10000 (95 % Konfidenzintervall) für den Zeitraum 1995-1996 [Mahomed et al. 2003]. Die Zehn-Jahres-Überlebensrate einer Hüftendoprothese (10-JÜR) liegt einer amerikanischen Studie an 1689 Patienten zufolge bei 94 % [Berry et al. 2002]. Eine statistische Auswertung der Daten des Swedish National Total Hip Arthroplasty Register ergab eine 10-JÜR von 94,8 % bei der Diagnose einer Osteoarthrose mit dem Endpunkt der Revision bei sogenannter aseptischer Lockerung [Malchau et al. 2002]. Eine Studie von König und Mitarbeiter über Press-Fit-Condylar-Modular-Knieendoprothese zeigte eine 10-JÜR von über 98 % in Bezug auf aseptische Lockerung. Insgesamt betrug die Revisionsrate 2,4 % in einem Beobachtungszeitraum bis zu 10 Jahren [König et al. 2001]. Eine weitere Studie im deutschsprachigen Raum über unzementiert implantierte Hüftendoprothesen gab eine 10-JÜR von 92 % für die femorale und acetabulare Komponente zusammen an. Einzeln betrachtet ergaben sich eine 93%ige

¹Laut Angaben der ergänzenden Datenbereitstellung gem. § 21 Abs. 3 Satz 3 KHEntgG für 2003, Angaben von ca. 80 % der Krankenhäuser in Deutschland, die eine Übermittlungspflicht haben.

²Medicare=Krankenversicherung für US-Bürger ab 65 Jahre

10-JÜR für die Pfanne und 99%ige für den Schaft [Grübl et al. 2002]. Eine spanische Studie, welche die zementlose Zweymüller Hüftendoprothese untersuchte, errechnete kumulierte Häufigkeiten keine Revision innerhalb von 12 Jahren zu erleben, mit 85,4 % im schlechtesten Fall und mit 94,1 % im besten Fall [Garcia-Cimbrelo et al. 2003].

In Schweden war in den Jahren 1979-2000 der Hauptgrund für Revisionen an Hüftgelenkendoprothesen mit 75,3 % die aseptische Lockerung, mit 8,8 % folgten technische Gründe und Dislokationen sowie mit 7,6 % primäre und sekundäre Infektionen [Malchau et al. 2004]. Ruchholtz und Mitarbeiter rechnen in einer Übersichtsarbeit von 2004 mit ungefähr 1-3 % Infektionen der Hüftgelenkprothese [Ruchholtz et al. 2004]. Zusammenfassend kommt es somit innerhalb von zehn Jahren bei 3 % - 15 % aller Patienten mit Totalendoprothese zur Lockerung der Prothese und in den überwiegenden Fällen zu einer Revisionsoperation.

Insbesondere in den letzten Jahrzehnten wurde eine Vielzahl von Prothesensystemen entwickelt. Das Design und die Legierung sollen eine optimale Kraftaufnahme und -verteilung ermöglichen, die Gleitpaarungen sollen für die Beweglichkeit des Prothesengelenks bei minimalem Abrieb und Verschleiß sorgen.

Manche Prothesentypen zeigten in der Vergangenheit schlechte Ergebnisse, wodurch diese Modelle in Ihren Verkaufszahlen sanken oder durch die Industrie verändert bzw. durch neuere Modelle abgelöst wurden [Schroeder-Boersch et al. 1998, Rader et al. 2000]. Gerade das Prothesendesign spielt eine wichtige mechanische Rolle bei der Kraftübertragung auf den Knochen und ist von großer Bedeutung beim Versagen von Prothesen [Boss et al. 1994]. Der Einsatz moderner Zementierungstechniken und die kontinuierliche Verbesserung der zementlosen Prothesensysteme führten zu einer Reduktion der Versagerquote [Malchau et al. 2002].

Die Prothesenlockerung ist ein polyfaktorielles Geschehen. Folgende Ursachen sind hierfür hauptsächlich verantwortlich: Abriebmenge und Art des Abriebmaterials bzw. dessen Biokompatibilität, Partikelgröße, die initiale Stabilität, die unphysiologische Kraftverteilung der Prothese auf den Knochen sowie Infektionen [Albrektsson und Albrektsson 1987, Boss et al. 1994, Gentzsch et al. 2002, Löhrs und Bos 1994].

Bevor es zu einer Lockerung kommt, bildet sich zwischen der Prothese und dem Knochen ein Bindegewebssaum, die so genannte periprothetische Membran.

1.1 Aseptische Lockerung

Den häufigsten Grund einer Endoprothesenlockerung stellt derzeit die so genannte „aseptische Lockerung“ dar [Malchau et al. 2002, Wirtz und Niethard 1997].

Ätiologisch sind zwei Hauptfaktoren für die aseptische Lockerung verantwortlich:

Zum Einen gibt es Reaktionen auf die Abriebpartikel von Polyethylen (PE), dem als Knochenzement verwendeten Polymethylmethacrylat (PMMA) mit darin enthaltenen Röntgenkontrastmitteln, wie Bariumsulfat oder Zirkoniumoxid, weiterhin auf Metall (Stahl-, Cobalt-, Titanlegierungen, u. a. FeCrNi, CoNiCrMo, CoCrMo, TiAlNb, TiAlV) und Keramik (Aluminiumoxid), die eine unterschiedlich ausgeprägte Fremdkörperreaktion auslösen [Willert et al. 1996, Willert et al. 2000].

Diese Fremdkörperreaktion wird durch die Abriebpartikel in Abhängigkeit von deren Größe und chemischer Zusammensetzung induziert und hauptsächlich durch phagozytierende Zellen, also Makrophagen und multinukleäre Riesenzellen vom Fremdkörpertyp getragen. In diesen Zellen wird die Produktion von resorptionsstimulierenden Faktoren, welche zu periprotetischen Osteolysen führen, stimuliert, und weiterhin wird eine verstärkte Knochenresorption durch die Aktivierung von Osteoklasten bewirkt. Lintner und Mitarbeiter äußerten 1988, dass Polyethylen im Bereich der Gewindegänge von Schraubpfannen zu Defekten in Form von „Mäusefraß“ geführt habe und dies möglicherweise ein Ausdruck von Biodegeneration sei. Polyethylen sollte daher nicht in direkten Kontakt mit dem Knochen verwendet werden [Bos et al. 1991, Boss et al. 1994, Gehrke et al. 2003, Kadoya et al. 1997, Lintner et al. 1988, Pap et al. 2001].

Bereits beim Einbringen des Knochenzements kann es zu lokalen Knochennekrosen durch PMMA-Toxizität und Polymerisationshitze kommen [Boss et al 1994, Wirtz und Niethard 1997]. Es konnte auch gezeigt werden, dass PMMA die Mineralisation des Knochens stört [Plenk 1998].

Zum Anderen führt der Mangel an initialer Stabilität der Prothese zu fortgesetzten Bewegungen zwischen Implantat und Knochen und verhindert somit eine Osteointegration. Dieser Mangel kann durch eine ungünstige Auswahl von Prothesentyp oder -größe, eine Implantation der Prothese in falscher Position, eine unzulängliche Implantationstechnik oder durch frühzeitiges Abrutschen von stabil befestigten Prothesenkomponenten u.a. bei einer osteoporotischen Knochenstruktur, wie Sie bei Rheumatikern charakteristisch ist, bedingt sein [Albrektsson und Albrektsson 1987, Arnold et al. 1998, Boss et al. 1993, Boss et al. 1994, Dominkus et al. 1998, Plenk 1998, Schüle et al. 1998]. Außerdem spielt der Prothesenort eine entscheidende Rolle, so führt z. B. bei Hüftprothesen die Pfanne doppelt so oft zu Problemen wie der Schaft [Schüle et al. 1998]. Ebenso können Revisionsoperationen die Knochenstabilität vermindern.

Ständige Mikrobewegungen verhindern ein Einwachsen des Knochens in das Implantat [Aspenberg et al. 1992]. Es konnte durch Krismer und Mitarbeiter nachgewiesen werden, dass eine frühe Migration von Hüftpfannen in das Becken ein guter Vorhersagefaktor für eine spätere aseptische Lockerung ist [Krismer et al. 1996]. Auch hier ist das Design der Prothese nicht zu vernachlässigen, so konnten in der ARO-Multicenterstudie bei verschiedenen Typen von Schraubpfannen Wanderungsraten zwischen 10 % und 43 % festgestellt werden, weiterhin war die Versagerrate bei Schraubpfannen höher als bei Press-fit-Pfannen [Schroeder-Boersch et al. 1998, Schüle et al. 1998].

Weitere prädisponierende Faktoren für eine nicht-infektiöse Prothesenlockerung sind vermehrte Bewegungsaktivität des Patienten, suboptimales Prothesendesign, insuffiziente Zementierungstechnik sowie Reaktivierung einer rheumatoiden Synovialitis. Übergewicht stellt zwar ebenfalls einen Faktor dar, aber aufgrund des niedrigen Aktivitätslevels, scheint Übergewicht nicht eindeutig für eine aseptische Lockerung zu prädisponieren [Fink et al. 2001, Löhrs und Bos 1994, Stukenberg-Colsman et al. 2005].

Es ist unklar, mit welcher Qualität und Quantität die oben genannten Faktoren auftreten müssen, um schließlich eine Osteointegration zu verhindern und einen Verlust des Implantates herbeizuführen. Wichtige Einflussgrößen sind zum Beispiel die Bewegung des Implantates (Amplitude und Häufigkeit der Bewegung) und die Menge und Art des Abriebs.

1.1.1 Pathogenese der aseptischen Lockerung

Die aseptische Lockerung entsteht durch eine Vielzahl von Faktoren, formell kann man diese in mechanische und biologische unterteilen. Zu der mechanischen Komponente gehören Mikrobewegungen, Zug-, Druck- und Scherkräfte, welche auf die Prothese und den Knochen alleine und zwischen beiden wirken, sowie die Entstehung von Abriebpartikeln. Die biologische Komponente ist die Antwort der umliegenden Zellen auf die Fremdkörper und die Kräfte, die auf den Knochen und das Gewebe einwirken. Einige Autoren halten für die Lockerung mehr die mechanische Komponente für verantwortlich, andere die biologische. Schmalzried und Mitarbeiter sehen die aseptische Lockerung der zementierten Hüftprothesenpfanne als biologisch in seiner Natur an, während der Verlust der Femurkomponente hauptsächlich auf mechanische Faktoren zurückzuführen sei [Schmalzried et al. 1992].

Diese Vorgänge sind in Ihrer Komplexität noch nicht vollständig verstanden. Bereits während der Operation und durch die Prothese selbst kommt es zu einer Veränderung der Umgebungsbedingungen des Gewebes. Es kommt zu pH-Wert Veränderungen, zur Stimulation von Nozizeptoren („Schmerzrezeptoren“) mit Freisetzung von Prostaglandinen und diverser Mediatoren und zum Auftreten von Fremdkörperreaktionen. Bei der aseptischen Lockerung kommt es zu einer hauptsächlich über Makrophagen vermittelten chronischen Reaktion des Körpers. Diese ist eine Antwort gegen die Fremdkörperpartikel, die sich durch Korrosion und durch Mikrobewegungen zwischen Implantat und Knochen bilden [Willert et al. 1996]. Die Abriebpartikel können durch die Phagozytose nur in begrenzten Umfang beseitigt werden, Folge ist eine chronische inflammatorische Reaktion. Innerhalb der periprothetischen Membran laufen durch inflammatorische Mediatoren zelluläre und enzymatisch osteolytische Prozesse ab, die gemeinsam mit den Bewegungen der Prothese im Knochen im Rahmen der Endoprothesenlockerung zu einem mehr oder weniger starken Knochendefekt führen. Vermittelt wird diese durch eine Vielzahl von chemischen Stoffen. Die Zytokine TNF- α , Interleukin 1, M-CSF, GM-CSF, PGE₂ (Prostaglandin E₂), OPGL (Osteoprotegerin Ligand) und RANKL (receptor activator of nuclear factor kappaB ligand) bewirken die Aktivierung von Osteoklasten bzw. die Differenzierung zu Osteoklasten.

Des Weiteren werden diverse neutrale Proteinasen, Metalloproteinasen und unterschiedliche Kollagenasen freigesetzt [Boss et al. 1994, Gentzsch et al. 2002, Itonaga et al. 2000, Kadoya et al. 1997, Rader et al. 2002].

Die wichtigen Zellen für den Knochenumbau stellen die Osteoblasten, welche von pluripotenten mesenchymalen Knochenmarkstammzellen abstammen und Osteoklasten, welche von den hämatopoetischen Kolonie bildenden Einheiten der Granulozyten/Makrophagen abstammen, dar. Bei der aseptischen Lockerung kommt es zur Aktivierung von Makrophagen und Osteoklasten bzw. Differenzierung von Osteoklasten aus Makrophagen durch Freisetzung von diversen Mediatoren aus dem umliegenden Stroma- und Granulationsgewebe [Sakai et al. 2002]. Dies führt zu einem Ungleichgewicht zwischen Knochenaufbau und Knochenabbau, zugunsten des Knochenabbaus. Es kommt zur Osteolyse und der resorbierte Knochen wird durch Bindegewebe ersetzt, wodurch die Verankerung der Prothese an Stabilität verliert. Die Osteolyse stellt ein beherrschendes Problem in der Endoprothetik dar [Harris 1995]. Bei Makrophagen allein sind mehr als 20 unterschiedliche aktivierende extrazelluläre Moleküle inklusive Zytokine, Wachstumsfaktoren und andere Mediatoren, wie zum Beispiel Lipopolysaccharide bekannt [Lassus et al. 1998]. Das periprothetische Gewebe zeigte bei aseptischer Lockerung eine verstärkte Proliferation von Zellen gegenüber Membranen von festsitzenden Implantaten [Santavirta et al. 1998]. Eine experimentelle Analyse konnte in der periprothetischen Membran ein Gleitmittel namens Lubricin identifizieren, welches ein Lösen der Verankerung der Prothese unterstützt [Morawietz et al. 2003].

Obwohl auf zellulärer Ebene die pathophysiologischen Mechanismen, insbesondere das Ineinandergreifen der unterschiedlichen Zytokine und die Zell-Zell-Kommunikation sehr komplex und deswegen weitgehend ungeklärt sind, sind die Verursacher der aseptischen Lockerung bekannt. Hierbei ist neben der Art der Partikel unter anderem die Menge der Abriebpartikel von entscheidender Bedeutung. Folgende wichtige Faktoren beeinflussen die Abriebmenge: Art der Prothese und Gleitpaarung z.B. Metall/Metall-Gelenke, Metall/PE- oder Keramik/PE-Gleitpaarung, exakter Sitz der Prothese, Kopfdurchmesser bei Hüftendoprothesen. So haben Kopfdurchmesser von 32 mm zu einem dreimal höheren Prozentsatz zu PE-Abrieb geführt als ein Kopfdurchmesser von 28 mm [Schroeder-Boersch et al. 1998].

Ebenso spielt die Qualität des hochdichten Polyethylens eine Rolle. Eine glattere Oberfläche und Korrosionsbeständigkeit, wie sie Aluminiumoxid-Keramik bietet, sind von Vorteil, im Simulationstest zeigte sich ein geringerer PE-Abrieb bei Verwendung von Keramikköpfen als bei Metallköpfen [Löhrs und Bos 1994]. Es kann in einzelnen Fällen durch einen Fehlsitz der Prothese zu einem Abrieb über das normale Maß hinaus kommen. Durch die starke Beanspruchung der Prothese z. B. bei aktiven Menschen kann es zu einer ungleichmäßigen Belastung der artikulierenden Komponenten kommen, so dass dies über die Zeit zu einem vermehrten Abrieb führt.

Da die Lockerung meistens an der Knochen-Zement-Grenze stattfindet, sehen Löhrs und Bos diese als schwächstes Glied in der Kette an. Grund hierfür sind die unterschiedlichen mechanischen Eigenschaften von Knochen und Zement. Scherkräfte entstehen bei der Kraftübertragung und verursachen minimale Relativbewegungen an der Knochen-Zement-Grenze. Der Zementabrieb führt über die Jahre zu einer Akkumulation von Histiozyten, welche als Zellen mit einer Effektorfunktion für die biologische Phase der Lockerung betrachtet werden können. Ebenso werden Zementabrieb, Histiozyten, Fremdkörperriesenzellen, Fibrinexsudate und Einblutungen auch in stabilen zementierten Prothesen gesehen. Es scheint eine lange Periode eines Gleichgewichts zwischen Osteointegration fördernden Faktoren und Osteolyse fördernden Faktoren vorzuliegen, in der die Fremdkörperriesenzellen kontinuierlich Abrieb über die Lymphwege abräumen und Nekrosen und Einblutungen resorbiert werden. Kommt es zu einem zu starken Anstieg von Faktoren wie Abrieb, Frakturen von Knochen trabekeln oder lokalem Knochenumbau, so dekompenziert das Gleichgewicht und die Prothesenlockerung beginnt. Der komplexe Mechanismus der Knochenresorption ist ebenfalls nicht abschließend geklärt. Eine Schlüsselrolle bei diesem Vorgang nehmen die Histiozyten ein, welche Mediatoren, wie saure Phosphatase, unspezifische Esterasen, Lysozyme und Proteinase freisetzen und die Knochenresorption in Gang bringen [Löhrs und Bos 1994, Willert und Semlitsch 1996].

1.2 Septische Lockerung

An der Mayo Clinic (Minnesota, USA) lag im Zeitraum von 1969 bis 1996 eine Infektionsrate von 1,3 % bei Primärimplantation von 23.519 Hüftprothesen und von 2,0 % bei 16.035 Knieprothesen vor. Nach Revisionsoperationen lag die Rate höher, 3,2 % bei 7.161 Revisionshüft- und 5,6 % bei 2.714 Revisionsknieprothesen [Hanssen und Rand 1999]. In 1-3 % der Fälle ist mit einer Infektion des künstlichen Hüftgelenks rechnen [Ruchholtz et al. 2004, Zimmerli 1995]. Bei ca. 180.000 Primärimplantationen von Hüftendoprothesen in Deutschland 2003 sind dies 1.800 – 5400 Infektionen allein an diesem Gelenk. Durch zwei pathogenetische Vorgänge kann es zu einer Besiedlung der Prothese mit Erregern kommen:

1. Kontamination der Endoprothese bzw. des Operationsgebietes mit Keimen während der Operation. Dies kann eine frühzeitige Infektion hervorrufen, aber auch eine Infektion, die verspätet in Erscheinung tritt.
2. Keimbesiedlung einer keimfrei implantierten Prothese mit dem Blutstrom: Durch offene Wunden gelangen Keime in die Blutbahn oder es kommt zu einer systemischen Streuung einer primär lokal begrenzten Bakterienansammlung in den Blutkreislauf. Hierbei spricht man von einer Bakteriämie, wenn es weder zu einer Vermehrung der Bakterien im Blut, noch zu einer Absiedlung der Keime in andere Organsysteme kommt. Bei einer Keimbesiedlung der Prothese mit anschließender Vermehrung liegt somit eine Infektion vor.

Hämatogene Infektionen werden am häufigsten durch *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus species* und gramnegativen Stäbchen wie *Escherichia coli* hervorgerufen. Hinweise auf den verursachenden Keim kann der Primärherd geben (gastrointestinale Infektion, Wund-, Urogenital-, Atemwegs- oder Lungeninfektion). Als Fallbeispiel sei eine hämatogene Infektion eines gut funktionierenden und asymptomatischen Prothesengelenks mit *Haemophilus parainfluenzae* nach einer Zahnextraktion genannt [Burton und Schurman 1975, Jellicoe et al. 2002, Zimmerli 1995].

Kommt es nach einer intermittierenden Phase der Beschwerdefreiheit zu erneut auftretenden Ruhe- und Belastungsschmerzen, die im weiteren Verlauf mit den klassischen Entzündungszeichen wie Rötung, Schwellung, Fieber, Erhöhung der Leukozytenzahlen

und C-reaktiven Proteins im Blut einhergehen, handelt es sich nach Ruchholtz und Mitarbeiter um eine Sekundärinfektion. Als mögliche Ursachen kommt eine verspätete akute Keimvermehrung bei initialer Kontamination als auch die hämatogene Streuung in Betracht [Ruchholtz et al. 2004].

Die Ausprägung des Krankheitsbildes unter anderem der zeitliche Ablauf der Infektion (foudroyant, akut, rezidivierend, chronisch, latent) kann hierbei sehr unterschiedlich sein und hängt unter anderem von der Art und Menge des Erregers sowie vom Status des Immunsystems des Patienten ab. Immunkompromittierte Patienten haben ein klar erhöhtes Risiko für tiefe Infektionen, wie auch Patienten mit rheumatoider Arthritis, Diabetes mellitus, Mangelernährung, Übergewicht, Harntraktinfektionen, oraler Einnahme von Steroiden und fortgeschrittenem Alter. PMMA, rostfreier Stahl, Cobalt-Chrom-Legierungen und Polyethylen erhöhen die Infektanfälligkeit [Hanssen und Rand 1999].

Die häufigsten Erreger einer Hüftendoprothesenlockerung sind *Staphylococcus aureus* und *Staphylococcus epidermidis*. Bei der frühen postoperativen Infektion handelt es sich in der Regel um *Staphylococcus aureus*, bei der sogenannten low-grade-Infektion meistens um *Staphylococcus epidermidis* [Zimmerli 1995].

Letztere Stellen ein diagnostisches Problem für den Kliniker dar, da die klinischen Symptome zum Teil oder ganz fehlen, ebenso wie die Erhöhung der klassischen Entzündungsparameter wie C-reaktives Protein (CRP), Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG) oder Anstieg der Leukozytenzahlen. Diagnostisch wie therapeutisch erschwerend kommen antibiotikaresistente Keime hinzu, beispielsweise kann gentamycinhaltiger Knochenzement zur Selektion einer Subpopulation bestimmter *Staphylococcus aureus* Stämme, den sogenannten small colony variants, führen [von Eiff et al. 1998]. Ihr Auftreten wurde ebenso bei chronisch-persistierenden Infektionen, die kein Ansprechen auf die Antibiotikatherapie mehr zeigten, beschrieben [Proctor et al. 1995]. So steht auch die Mikrobiologie vor einem diagnostischen Problem, da diese Art der Keime keine Pigmentierung und Hämolyse aufweisen, oft ein sehr langsames Wachstum besitzen und sich nadelspitzgroße Kolonien zum Teil erst nach 48 Stunden zeigen [von Eiff et al. 1998, Proctor et al. 1995].

1.2.1 Pathogenese der septischen Lockerung

Biomaterialien stellen energetisch wirksame Bindungen und potenzielle Rezeptoren für Bakterien zur Verfügung. Die Besiedlung der Prothese umfasst diverse molekulare Vorgänge. Man kann diese Anlagerung in eine reversible nicht-spezifische Adhäsion, spezifische Adhäsion, Aggregation und Streuung der Bakterien unterteilen. Die Anlagerung beziehungsweise Adhäsion besteht aus zwei Phasen. Die erste Phase ist die physiochemische Interaktion zwischen Bakterien und Implantatoberfläche, in der, Kräfte wie beispielsweise die Brownsche Bewegung, Van-der-Waals-Kräfte, Dipol, ionische Wechselwirkung und chemische Bindung wirken. In der zweiten Phase kommt es zu einer molekularen und zellulären Interaktion zwischen Bakterien und Implantatoberfläche. Es kommt zu einer festeren Bindung zwischen Bakterium und Fremdkörperoberfläche durch die polymorphen Strukturen der Bakterienoberfläche, welche die Bildung von Kapseln, Fimbrien oder Pili und Schleim beinhaltet. Den eigentlichen funktionellen Anteil bilden dabei Adhesine [An und Friedmann 1998, Gristina 1987].

Obwohl Prothesen weitgehend chemisch inert sind, verhalten sie sich physiochemisch aktiv und können direkt die Adhäsion modulieren oder mit dem Immunsystem interagieren. Knochenzement zum Beispiel hat eine nicht-kristalline, poröse Struktur, welche eine vergrößerte Oberfläche für Diffusion und molekulare Interaktionen darstellt [Gristina 1987].

Es ist kein Zufall das bestimmte Keime sehr oft Protheseninfektionen verursachen. Staphylokokken können besonders gut an Implantatoberflächen adhäreren. Koagulase-negative Staphylokokken sezernieren Exopolysaccharide, diese bedecken den Keim, dienen der Ernährung und schützen ihn vor Antikörpern, Antibiotika und Phagozytose. Die Oberflächenadhäsion, Aggregation und polymikrobielle Interaktion werden unterstützt [Zimmerli 1995, Gristina et al. 1987].

Es konnte eine bevorzugte Adhäsion an Polymeroberflächen von Streptococcus epidermidis und an Metall von Staphylococcus aureus gezeigt werden [Gristina et al. 1987].

Im Unterschied zur aseptischen Lockerung hat die Osteolyse bei der septischen Lockerung zwei andere initiale Schritte: Zum einen wird durch die Entzündung lokal eine saure Umgebung geschaffen, welche die anorganische Knochenmatrix auflöst.

Zum anderen wird die Knochendestruktion durch die bereits aktivierten Makrophagen der Infektion vermittelt.

Ein Proteoglykanfilm auf der Prothesenoberfläche ist in der Lage, die Osteointegration zu verhindern [Gristina 1987].

1.3 Periprothetische Membran

Nach der Implantation bildet sich zwischen Prothese und Knochen bzw. Knochenzement und Knochen, auch als Interfaceregion bezeichnet, eine Membran mit mehr oder weniger zell- und faserreichen Bindegewebe aus, die so genannte periprothetische Membran oder auch Interface-Membran. Bei festsitzenden Prothesen bildet sich im Allgemeinen nur eine schmale periprothetische Membran aus, im Femurschaftbereich handelt es sich um eine Dicke von 0,1 bis 0,3 mm, im Bereich des Acetabulums konnten nach längerer Implantationsdauer Membrandicken von über 1,0 mm nachgewiesen werden [Bos et al. 1995, Boss et al. 1994, Goldring et al. 1983, Hahn et al. 1992].

Sofern die Veränderungen im Femur nicht fortschreitend sind, kann eine moderate histiozytäre Infiltration der Membran nicht als Zeichen einer beginnenden Prothesenlockerung gesehen werden. Trotzdem besteht bei gelockerten Prothesen zwischen der Dicke der Membran und der Implantationsdauer eine positive Korrelation [Löhrs und Bos 1994].

Radiologisch geht eine Osteolyse oder Saumbildung oder die Migration der Pfanne beziehungsweise die Sinterung der Schaftprothese innerhalb von zwei Jahren nach der Operation von mehr als 2 mm Dicken mit einer Revisionswahrscheinlichkeit von ungefähr 50 % einher [Katzner und Löhr 2003, Breitenseher et al. 2002]. Wenn sich der Knochenzementresorptionssaum in einem Ausmaß von 50-99 % der Kontaktfläche bewegt, liegt ein wahrscheinliches, aber kein sicheres Lockerungszeichen vor. Sichere radiologische Lockerungszeichen sind eine Saumbildung > 2 mm, vollständige Ausdehnung um die zementierte Prothese und ein Fehlen des Sklerosierungssaums [Breitenseher et al. 2002]. Beim Röntgen ist eine Standardisierung der Aufnahmetechnik wichtig, da sich sonst leicht Messfehler von 2 bis 5 mm ergeben können [Wirtz und Niethard 1997].

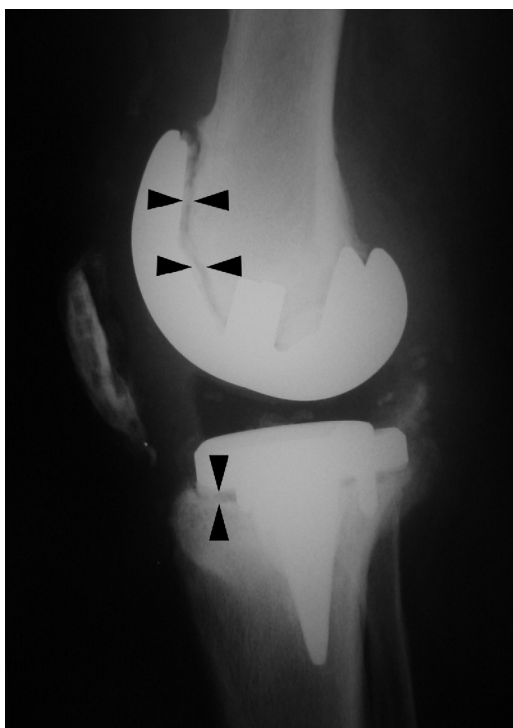


Abbildung 1: Röntgenbild einer Knieprothesenlockerung. Lysesaum im Bereich der Femur- und Tibiakomponente (Dreiecksspitzen) einer Knieprothese.



Abbildung 2: Röntgenbild einer Hüftprothesenlockerung. Lysesaum im Schaftbereich (Dreiecksspitzen), Pfannenmigration (Pfeil)

Neben der periprothetischen Membran bildet sich um das künstliche Gelenk eine neue Gelenkkapsel aus, nachfolgend als Neokapsel bezeichnet. Diese ähnelt einer normalen Synovialmembran, ist aber sklerosiert und die physiologische Schichtung lässt sich nicht klar abgrenzen [Willert und Semlitsch 1996]. Die Neokapsel hat zwar Kontakt zur Prothese, aber nicht zum Knochen und kann entsprechend nicht direkt für die Osteolyse schuldig gemacht werden. Dennoch kann man viele Informationen aus der histologischen Untersuchung der Neokapsel ziehen, zumal in mehreren Arbeiten beschrieben wurde, dass der Neogelenkraum mit dem periprothetischen Raum kommuniziert [Willert und Buchhorn 1999] und auch die Annahme besteht, dass sich die histologischen Gewebeeränderungen an beiden Lokalisationen bei demselben Patienten sehr ähneln [Bos 2001, Boss et al. 1994, Pandey et al. 1999]. Der vorliegende Klassifikationsvorschlag bezieht sich neben der periprothetischen Membran auch auf die Neokapsel.

Letztere bietet sich für die Diagnostik an, da sie einer Biopsie zugänglich ist, während die Probengewinnung bei der periprothetischen Membran nur im Rahmen einer Revisionsoperation möglich ist. Bisher wurde in keiner größeren Studie bewiesen, dass die beiden Gewebe denselben Veränderungen unterliegen, und aufgrund dieser Unsicherheit sollte der Entnahmeort der Gewebeprobe vom Orthopäden eindeutig angegeben werden, sodass mögliche Diskrepanzen zwischen periprothetischer Membran und Neokapsel entdeckt werden können.

Bei der Revisionsoperation erfolgt die Entnahme der gelockerten Prothese bzw. Prothesenteile, hierbei wird auch die periprothetische Membran entnommen, anschließend erfolgt im Allgemeinen eine Neuimplantation. Besonders in Endoprothesen-Revisionszentren stellen diese Gewebeproben einen Hauptteil des Einsendegutes an die Pathologie dar.

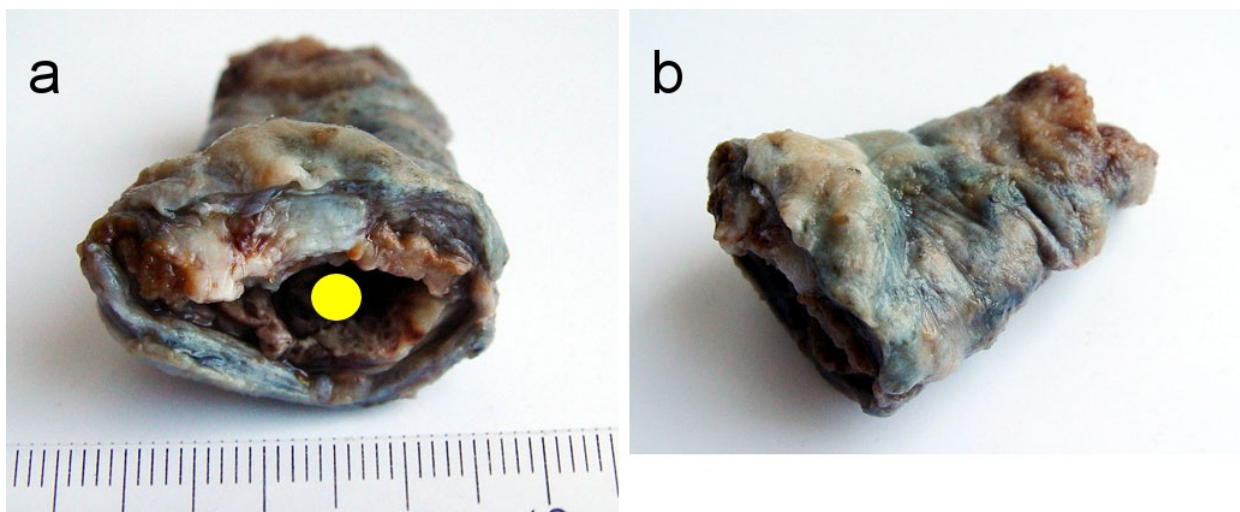


Abbildung 3: Makroskopischer Befund einer periprothetischen Membran, in diesem Fall vom Typ IV, (a) Ansicht vom Prothesenschafteingang (gelber Kreis), (b) seitlich

2 Herleitung der Aufgabenstellung

Die heterogenen histopathologischen Bilder der periprothetischen Membran wurden in den bisher publizierten Arbeiten überwiegend in septische und aseptische Lockerung eingeteilt. Bei der aseptischen Lockerung wurde gerne auch als Synonym der Begriff der Partikelkrankheit verwendet [Gallo et al. 2002]. Dies geschah in der Annahme, dass allein die Abriebpartikel für die Lockerung verantwortlich sind, was aber außer Acht lässt, dass auch Membranen existieren, die weder histologische Kriterien einer septischen Lockerung, noch eine deutliche Fremdkörperreaktion zeigen.

In der Literatur finden sich einige Arbeiten, in denen unter anderem Systeme zur Quantifizierung der Abriebpartikel und der vorgefundenen Zellen entwickelt wurden. Diese waren entweder sehr detailliert, auf wissenschaftliche Studien zugeschnitten und nicht auf die Routinediagnostik ausgerichtet und fanden vermutlich deshalb im weiteren Verlauf keine Anwendung [Bos 2001, Bos et al. 1990, Pizzoferrato et al. 1988]. So fehlt ein Klassifikationssystem, welches sowohl von Orthopäden bzw. Unfallchirurgen als auch von Pathologen allgemein anerkannt ist.

Diese Arbeit soll diese Lücke schließen und somit helfen, die histopathologische Routinediagnostik zu standardisieren, wie auch künftige wissenschaftliche Arbeiten zur Prothesenlockerung vergleichbar zu machen. Die standardisierte lichtmikroskopische Befundung der periprothetischen Membran soll es ermöglichen, wichtige Informationen über die Lockerung zu erhalten, das Therapieregime gegebenenfalls anzupassen und soll auch helfen die Ätiologie der Lockerung weiter zu erforschen.

Hierzu war es die Aufgabe histopathologische Kriterien für die unterschiedlichen Membrantypen zu finden und zu definieren, und das Kollektiv damit zu klassifizieren. Mittels der erhobenen Primärdaten (Geburtsdatum, Primärimplantationszeitpunkt, mikrobiologischer Befund, Gelenklokalisierung, Zementierungsstatus) sollten die Prothesenstandzeiten und Alter bei Primärimplantation dargestellt und auf Korrelationen untersucht werden. Die Häufigkeit der histopathologischen Typen und die Standzeiten sollten dargestellt werden. Es galt, Korrelationen von Standzeit der Prothese, Zementierungsstatus und periprothetischem Membrantyp zu prüfen. Vor dem Hintergrund einer weiteren Entscheidungshilfe für den behandelnden Arzt wurden die Ergebnisse der histologischen Evaluation mit den mikrobiologischen Befunden verglichen.

2 Herleitung der Aufgabenstellung

Mittels induktiv-gekoppelter Plasma Massenspektroskopie erfolgte ein Metalle Nachweis von ausgesuchten Proben, um eine Korrelation zwischen dem histopathologischen Befund und dem Metallabrieb zu finden. Schließlich sollte die Reliabilität der Klassifikation zwischen mehreren Untersuchern geprüft werden.

3 Material und Methode

3.1 Untersuchungsmaterial und Patienten

Gegenstand der Untersuchung waren periprothetische Membranen gelockerter Hüft- und Knieendoprothesen, im weiteren Verlauf auch als Lockerungsmembranen bezeichnet, welche sich je nach Verankerungsmethode zwischen Prothese und Knochen oder zwischen Zement und Knochen ausbildeten. Prinzipiell bestehen alle Membranen aus einem mehr oder weniger zell- und faserreichen Bindegewebe.

Es wurden von 288 Patienten (173 weibliche, 115 männliche) diese periprothetischen Membranen sowie neu gebildeten Gelenkkapseln (sog. Neokapseln oder auch Neosynovialis) entnommen. Diese Arbeit konzentrierte sich auf die Untersuchung der periprothetischen Membran, weil sich hier im Gegensatz zur Neosynovialis das eigentliche Lockerungsgeschehen abspielt.

Es wurden lichtmikroskopisch und polarisationsoptisch (Mikroskop Leitz LaborLux S, Leica, Deutschland und Mikroskop Nikon Eclipse E200, China) die periprothetischen Membranen beurteilt und nach den unter Punkt 3.2 „Histologische Typen der periprothetischen Membran“ genannten Kriterien klassifiziert. In allen Fällen wurde das formalinfixierte Operationsmaterial auf die übliche Weise mit Alkoholreihe entwässert, in Paraffin eingebettet und in 1-2 µm dicken Schnittstufen aufgearbeitet. Die Färbung mit Hämatoxylin-Eosin (HE) wurde nach dem in der Routinediagnostik üblichen Standardprotokoll durchgeführt und zusätzlich wurde in 29 Fällen mit Berliner Blau gefärbt.

Aufarbeitung der Gewebe

Das periprothetische Gewebe wurde zu einer maximal ca. 0,5 cm dicken Scheibe zugeschnitten und in einer Kunststoffkassette für ca. 24 – 48 Stunden in 4 % gepuffertem Formalin fixiert. Es erfolgte in einem geschlossenen Entwässerungsgerät (Hypercenter XP2, Shandon, Minnesota, USA), unter Vakuum und Wärme über eine aufsteigende Alkoholreihe und Xylol als Intermedium, eine Paraffineinbettung über Nacht. Nach dieser Behandlung wurden 1 – 3 µm dicke Schnitte angefertigt, auf entfettete unbeschichtete Objektträger aufgezogen und für ca. 10 – 15 min. im Wärmeschrank bei ca. 70 °C abgeschmolzen. Anschließend wurden die Objektträger für 5 Minuten in Xylol entparaffiniert und mit einer absteigenden Alkoholreihe rehydriert.

Standardprotokoll der HE-Färbung

Die Standard HE-Färbung begann mit der Kernfärbung, hierzu wurden die Objektträger für 5 Minuten in Hämotoxylin nach Mayer (Nr. 5 B 535, Chroma, Münster) getaucht, die Kerne wurden anschließend mit Hilfe von warmem Leitungswasser gebläut. Die Hintergrundfärbung wurde durch Eintauchen der Objektträger in gelbliches Eosin (Nr. 1 B 425, Chroma, Münster) für 5 Minuten erreicht. Abschließend führte man die Schnitte durch eine aufsteigende Alkoholreihe und nach dem Xylolbad wurden die Schnitte mittels eines kunstharzhaltigen Eindeckmittels (Vitro-Clud, Langenbrink, Emmendingen) mit einem Deckglas verklebt (Objektträger Superfrost entfettet und geschnitten, Menzel, Braunschweig; Wärmeschrank funktion line, Firma Heraeus, Hanau; Rotationsmikrotom RM 2035, Leica, Wetzlar; Messer A 35, Feather, Osaka, Japan).

Eisenfärbung nach Berliner Blau

Nach der Rehydrierung durch die absteigende Alkoholreihe wurde der Objektträger mit Aqua dest. gespült und für 20 Minuten in Kaliumhexacyanoferrat (2 % Kaliumhexacyanoferrat II 1.04984.0100, Merck, Darmstadt, mit einem Schuss 25 % HCl 1.00316.1000, Merck, Darmstadt) getaucht. Danach erfolgt ein erneutes Spülen mit Aqua dest. und hieran wurde der Objektträger für 5-7 Minuten in Kernechtrot (Kernechtrot 2 E 012, Chroma, Köngen) getaucht. Abschließend erfolgte, wie bei der HE-Färbung, die Dehydrierung des Schnittes durch eine aufsteigende Alkoholreihe. Nach der Behandlung mit Xylol wurde das Präparat mittels eines kunstharzhaltigen Eindeckmittels mit einem Deckglas versiegelt.

Untersuchung ausgesuchter Proben auf ihren Metallgehalt

Siebzehn periprothetische Membranen, sowie Kontrollgewebe in Form von Schilddrüsengewebe mit Basedow-Struma (n = 2) und pigmentierter villonoduläre Synovitis (n = 1) wurden durch einen induktiv gekoppelten Plasma-Massenspektrographen (ICP-MS, inductively-coupled-plasma mass-spectrometry), auf ihren Metallgehalt untersucht.¹ Als Proben wurde in Paraffin eingedecktes Gewebe benutzt, hierzu wurden fünf bis zehn Schnitte mit einer Stärke 3 µm für die Analyse gewonnen. Im Weiteren wurde zwar die gleiche Analysemethode (ICPMS) angewandt, aber zweimal unterschiedliche Geräte (PlasmaQuad 2, Firma Fisons Instruments; ELAN 6000, Firma Perkin Elmer) und dreimal unterschiedliche Bestimmungsgrenzen. Durch die nicht standardisierte Entnahmelokalisation und eingebettete Probenmenge variierten die untersuchten Probenmassen von etwa 1 mg bis 150 mg. Durch die oben genannten uneinheitlichen Faktoren beschränkt sich diese Untersuchung darauf, ob ein Element in der jeweiligen periprothetischen Membran enthalten war oder nicht.

Die ICP-MS eignet sich besonders für den Nachweis von Spurenelementen.

Prinzipieller Aufbau: Die zu analysierende Probe wird durch das ca. 6000-8000 Kelvin heiße Plasma ionisiert. Das Plasma wird erzeugt durch die Induktion eines elektromagnetischen Hochfrequenzfeldes in ein Gas. Hierbei wird meistens Argon eingesetzt, da es sich leicht ionisieren lässt. Die Ionen der zu untersuchenden Probe gelangen durch diverse technische Verfahren von einem Normal- in einen Hochdruckbereich. Die Ionen treten mit einer von ihrer Energie und Masse abhängigen Geschwindigkeit in den Massenanalysator ein, sie werden aufgrund ihres Masse-Ladung-Verhältnisses getrennt und können schließlich einem Element zugerechnet werden.

1 Vielen Dank an Fr. Ingeborg Müller (Fa. Schering) und Hr. Christian Wolf (Hahn-Meitner-Institut) für die Bereitstellung dieser großartigen Methode und der kritischen Diskussion der Ergebnisse.

Patientengut

Das durchschnittliche Alter der Patienten (arithmetische Mittel) zum Zeitpunkt der Revision betrug 68 Jahre, bei den Frauen 67,7 Jahre und bei den Männern 68,3 Jahre. Der jüngste Patient war 27 Jahre alt, der älteste 92 Jahre (Standardabweichung 10,6 Jahre).

Bei den untersuchten periprothetischen Membranen handelte es sich in 80,2 % um Hüftendoprothesen (n = 231) und in 19,8 % um Knieendoprothesen (n = 57).

Bei 265 Prothesen konnte eruiert werden, ob diese zementiert waren, 55,8 % waren zementiert (n = 148) und 44,2 % waren unzementiert (n = 117). In Bezug auf alle zementierten Prothesen waren 22,3 % Knieprothesen (n = 33) und 77,7 % Hüftprothesen (n = 115) zementiert.

In 93,4 % der Fälle (n = 269) wurde ein intraoperativer Abstrich oder eine präoperative Punktion mikrobiologisch untersucht, der entsprechende Befund wurde z. T. retrospektiv dem Krankenblatt entnommen. Diese Fälle wurden einem Vergleich zwischen mikrobiologischem Befund und mikroskopischem Befund in Bezug auf ein infektiöses oder nicht infektiöses Geschehen unterzogen.

Zu den eingesandten Proben wurden nicht immer die klinischen Angaben vollständig übermittelt oder erhoben bzw. konnten retrospektiv nicht aus den Akten entnommen werden, daher fallen die Datenmengen bei einigen Detailbetrachtungen geringer aus.

3.2 Definition der histologischen Typen der periprothetischen Membran

3.2.1 Periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I)

Beim abriebinduzierten Typ findet sich histologisch ein überwiegend aus Makrophagen und multinukleären Riesenzellen bestehendes entzündliches Infiltrat. In den Makrophagen befinden sich im Allgemeinen die kleineren Abriebpartikel mit einer Größe unter 30 μm , die größeren werden von multinukleären Riesenzellen umgeben [Löhrs und Bos 1994].

Die Makrophagen und die multinukleären Riesenzellen nehmen gemeinsam eine Fläche von mehr als 20 % der Membran ein. Lymphozyten können vereinzelt auftreten. An der Oberfläche der periprothetischen Membran findet sich häufig ein überdurchschnittlicher Anteil bzw. eine höhere Dichte von Makrophagen und multinukleären Riesenzellen.

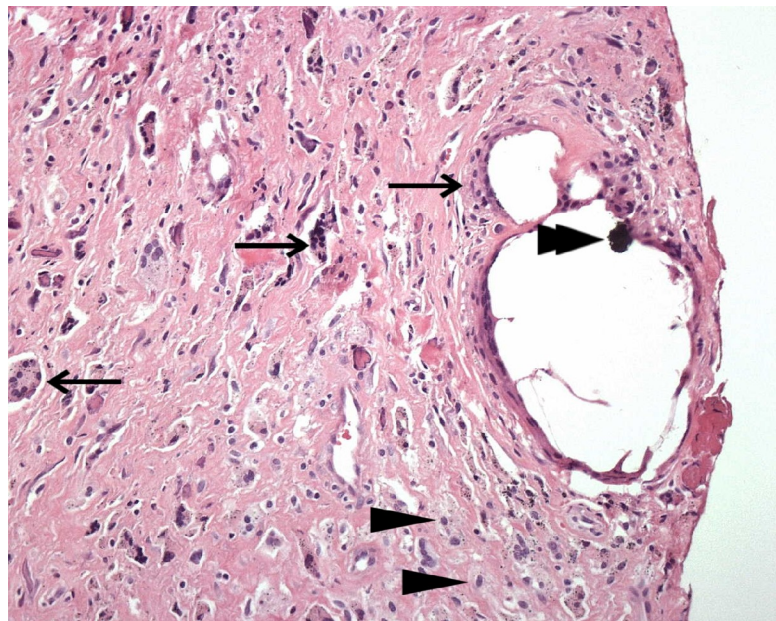


Abbildung 4: Periprothetische Membran vom Typ I mit Makrophagen (Dreiecksspitzen), multinukleären Riesenzellen (Pfeile) und Kontrastmittelpartikel (Doppelpfeilspitze), (HE-Färbung, Originalvergrößerung x200)

3.2.1.1 Beschreibung der mikroskopischen Eigenschaften und des histologischen Bildes der unterschiedlichen Abriebpartikel.

- **Knochenzement (Polymethylmethacrylat, PMMA)**

wird bei der Herstellung der Schnitte aus Paraffinblöcken durch die verwendeten Lösungsmittel herausgelöst, zurück bleibt das zugesetzte Kontrastmittel. Knochenzement stellt sich somit lichtmikroskopisch als leerer Raum bzw. durch die verbleibenden Kontrastmittelkörnchen (Bariumsulfat oder Zirkoniumoxid) dar [Bos und Löhrs 1991, Löhrs und Bos 1994 , Bos 2001, Hansen et al. 2002, Kadoya et al. 1997, Willert und Buchhorn 1999, Willert und Semlitsch 1996].

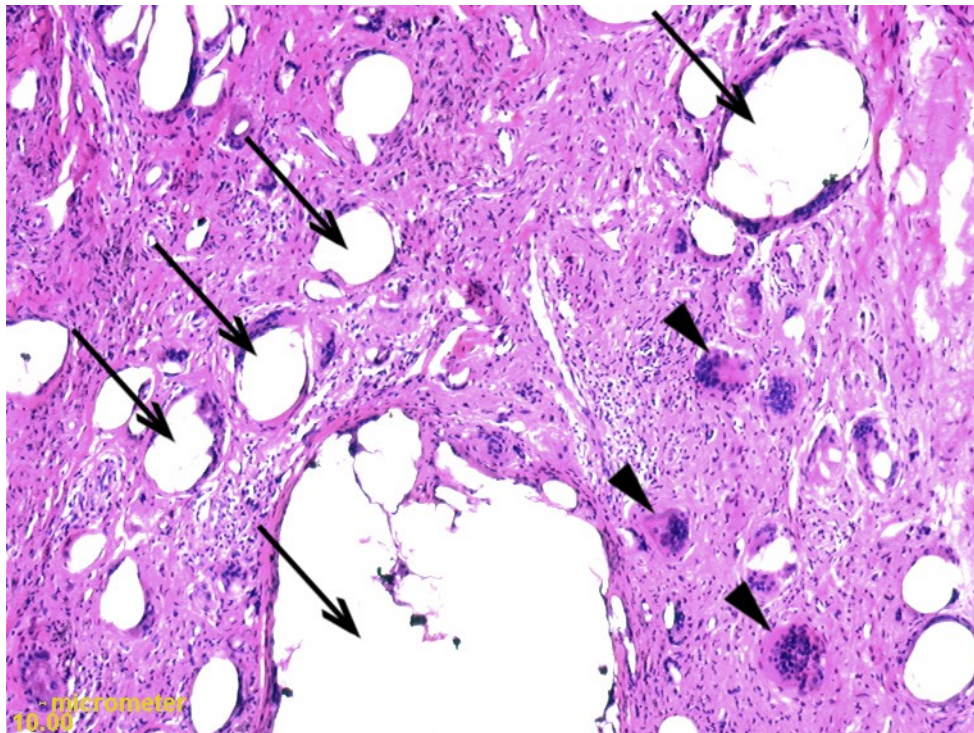


Abbildung 5: Periprothetische Membran vom Typ I. PMMA durch Lösungsmittel herausgelöst (Pfeile). Multinukleäre Riesenzellen (Dreiecksspitzen)

In Gefrierschnitten (in dieser Arbeit nicht verwendet) stellt sich der Knochenzement als basophiles, häufig trauben- oder maulbeerförmiges, scholliges Material dar. Diese Form entsteht durch die Polymerisationsreaktion, bei der der Knochenzement aushärtet.

Die Partikel zeigen im polarisierten Licht keine Doppelbrechung. Extrazelluläre Fragmente können mehrere Millimeter groß sein. Kleinere intrazelluläre PMMA-Abriebpartikel von ca. 1-30 μm Durchmesser haben ein unterschiedliches Aussehen, unter anderem oval, lanzett- und bandförmig. Kleine und mittlere Partikel werden komplett in das Plasma der multinukleären Fremdkörperriesenzellen aufgenommen [Bos 2001, Löhrs und Bos 1994, Willert und Buchhorn 1999, Willert und Semlitsch 1996].

- **Kontrastmittel**

werden dem Knochenzement zugesetzt, um diesen im Röntgenbild sichtbar zu machen. Es handelt sich hierbei um Zirkoniumdioxid oder Bariumsulfat. Die Partikel von Zirkoniumdioxid erscheinen als runde gelb-bräunliche Körner mit einem Durchmesser von ca. 0,5 – 2 μm . Sie haben die Tendenz Konglomerate bis 100 μm Größe zu bilden und charakteristisch maulbeerförmiges Aussehen anzunehmen. Bariumsulfatpartikel haben einen Durchmesser von 0,5 – 2 μm , sind rund-oval und gelb-grün. Beide zeigen eine sehr schwache Doppelbrechung im polarisierten Licht [Willert et al. 1996, Willert und Buchhorn 1999, Löhrs und Bos 1994]. Im Unterschied zu Zirkoniumdioxid bildet Bariumsulfat keine größeren intrazellulären Konglomerate und bleibt daher oft lichtmikroskopisch unentdeckt [Löhrs und Bos 1994]. In Deutschland wird überwiegend Zirkoniumdioxid beigemischt [Bos et al. 1990].

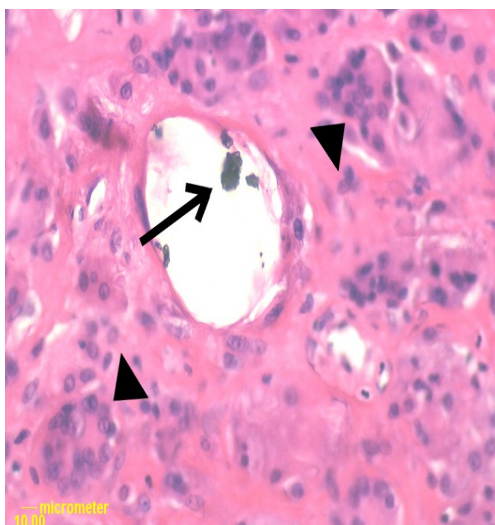


Abbildung 6: Kontrastmittelpartikel in Hohlraum, die nach dem lösungsmittelbedingten Herauslösen des PMMA verbleiben (Pfeil) und multinukleäre Riesenzellen (Dreiecksspitzen); (HE-Färbung, Originalvergrößerung x200)

- **Polyethylenpartikel**

haben eine sehr variable Partikelgröße von 0,5 μm – 50 μm , selten bis 1 mm. Die meisten von ihnen sind 0,5-1,0 μm groß und länglich oder kurz und unregelmäßig geformt. Schmalere sehen wie Körnchen oder längliche Plättchen aus, größere wie Speere, Fäden, Scheiben oder Splitter. Sie präsentieren sich durchsichtig oder gelblich in der Lichtmikroskopie [Löhrs und Bos 1994, Hansen et al. 2002]. In Abhängigkeit der Partikelgröße weisen Sie eine starke weißlich-silberfarbene polarisationsoptische Doppelbrechung auf [Bos et al. 1995a]. In den Makrophagen liegen im Allgemeinen die kleineren PE-Abriebpartikel mit einer durchschnittlichen Größe von ca. 2 μm^2 vor, während in den multinukleären Riesenzellen größere Partikel ab ca. 5 μm^2 gefunden werden. In der Arbeit von Knoch und Mitarbeiter konnten keine intrazellulären PE-Partikel, die eine Flächengröße größer als 43 μm^2 aufwiesen, in Makrophagen festgestellt werden. Größere Partikel wurden nur extrazellulär oder in Riesenzellen gesehen [von Knoch et al. 2001]. Während große Partikel (bis mehrere mm) bei der Anfertigung der Schnitte herausgerissen werden können, sind sehr kleine PE-Partikel ($< 0,5 \mu\text{m}^2$) lichtmikroskopisch nicht mehr sichtbar [Von Knoch et al. 2001], diese können mithilfe der Öl-Rot-Färbung oder dem Elektronenmikroskop detektiert werden [Hansen et al. 2002].

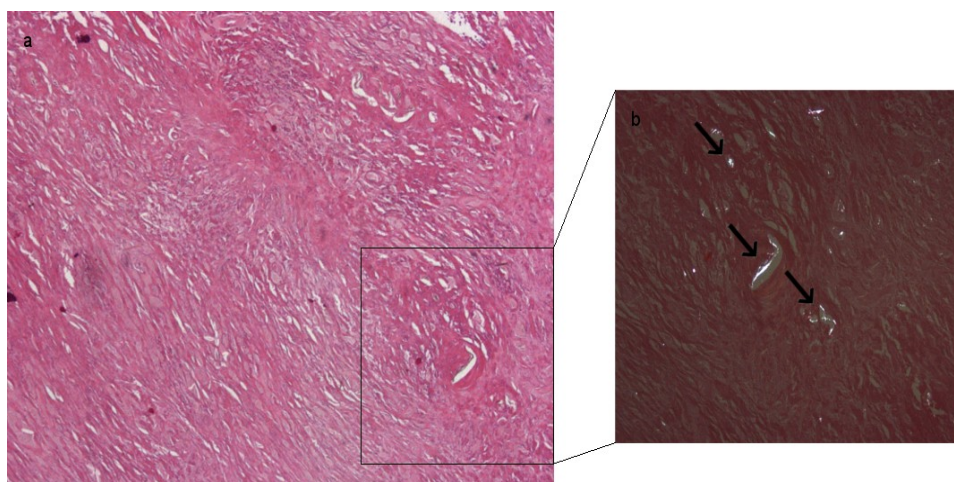


Abbildung 7a+b: a) Periprothetische Membran Typ IV (HE-Färbung, Originalvergrößerung 50x) mit b) polarisationsoptischen Bildausschnitt und Aufleuchten von PE-Partikeln (Pfeile)

- **Metallabrieb**

besteht aus den unterschiedlichsten Titan-, Eisen-, Kobalt-, Chrom-, Molybdän-Legierungen. Er imponiert in Form von kleinsten runden, körnigen oder scharfkantigen schwarzen Fragmenten mit einem Durchmesser von 0,5-10 µm, im polarisierten Licht zeigt sich aufgrund der Doppelbrechung ein gelblich-oranges bis rötliches Aufleuchten entlang der scharfen Metallpartikelkanten. Die Partikel können innerhalb von Makrophagen, gelegentlich in Riesenzellen und extrazellulär gefunden werden. Sie lassen sich leicht von PE-Abrieb unterscheiden, da sie lichtundurchlässig sind und somit über keine Doppelbrechung im polarisierten Licht verfügen [Kadoya et al. 1997, Löhrs und Bos 1994, Willert und Semlitsch 1996, Willert et al. 2000].

Sofern eine genaue Differenzierung der Metalle gewünscht wird, stehen keine Routinefärbungen zur Verfügung, was hauptsächlich mit dem inerten Verhalten der Metalle zusammenhängt. Eine histochemische Methode zur Detektion von Titan und Cobalt, die von Williams und Mitarbeiter 1978 entwickelt wurde, erlangte keine Marktreife. Bessere Methoden zur Analyse und Quantifizierung stehen mit dem Elektronenmikroskop, der Atomabsorptionsspektrometrie und der oben beschriebenen ICP-MS zur Verfügung [Williams et al. 1978, persönliche Korrespondenz mit Williams 2003]. Ablagerungen von Hämosiderin können ebenso wie Metall fein verteilt auftreten und so den Eindruck von Metallabrieb erwecken, lassen sich aber mithilfe der Berliner-Blau-Färbung kenntlich machen und differenzieren.

- **Keramikpartikel**

Abriebpartikel von Aluminiumoxid- und Zirkoniumoxidkeramik haben Durchmesser von 0,5 bis 8 µm, selten bis 10 µm. Im Untersuchungsmaterial stellen sie sich weißlich bis gelblich-bräunlich dar und fallen mit einem dunklen Rand auf. In Abhängigkeit der Ausrichtung ihrer kristallinen Struktur weisen sie eine unterschiedlich starke Doppelbrechung auf [Willert und Buchhorn 1999, Löhrs und Bos 1994].

Als Regel gilt, dass kleinere Partikel von monozytären Histiozyten aufgenommen, während größere von multinukleären Riesenzellen gespeichert werden [Willert und Semlitsch 1996].

Im histopathologischen Befund sollte routinemäßig die Qualität der Abriebpartikel erfasst werden.

Weitere histologische Veränderungen, die im unterschiedlichen Umfang auftreten, sind lymphozytäre entzündliche Begleitinfiltate, Fibrosen und Nekrosen [Albrektsson und Albrektsson 1987, Löhrs und Bos 1994, Willert und Semlitsch 1996, Willert et al. 2000]. Innerhalb der Nekrosen lassen sich unterschiedliche Mengen an Abriebmaterial (überwiegend PE) nachweisen, weswegen die polarisationsoptische Untersuchung auch in diesen Arealen erfolgte.

3.2.2 Periprothetische Membran vom infektiösen Typ (Typ II)

Bei diesem Typ kann zwischen einer hochgradigen und einer niedriggradigen Infektion unterschieden werden.

Die niedriggradige Infektion oder auch Minimalinfektion (low grade infection) zeigt sich histologisch in Form einer chronisch granulierenden Entzündung mit aktivierten Fibroblasten, Gefäßproliferation, chronischem Ödem und einem diskreten Infiltrat aus neutrophilen Granulozyten und des öfteren auch Plasmazellen, welche sich in der Nachbarschaft von kleinen Lymphozytenaggregaten finden. Multinukleäre Riesenzellen und Makrophagen kommen nur vereinzelt vor.

Als histopathologische Orientierungshilfe sind hier die Arbeiten von Pandey und Mitarbeiter, sowie von Feldman und Mitarbeiter zu nennen [Pandey et al. 1999, Feldman et al. 1995].

Erstere empfiehlt, eine septische Lockerung zu diagnostizieren, wenn mindestens ein neutrophiler Granulozyt pro Gesichtsfeld bei 400-facher Vergrößerung („high power field“/HPF) im Durchschnitt nach Untersuchung von 10 HPF auftritt.

Zweitere nimmt als Kriterium für eine septische Lockerung 5 neutrophile Granulozyten pro HPF in 5 verschiedenen Gesichtsfeldern.

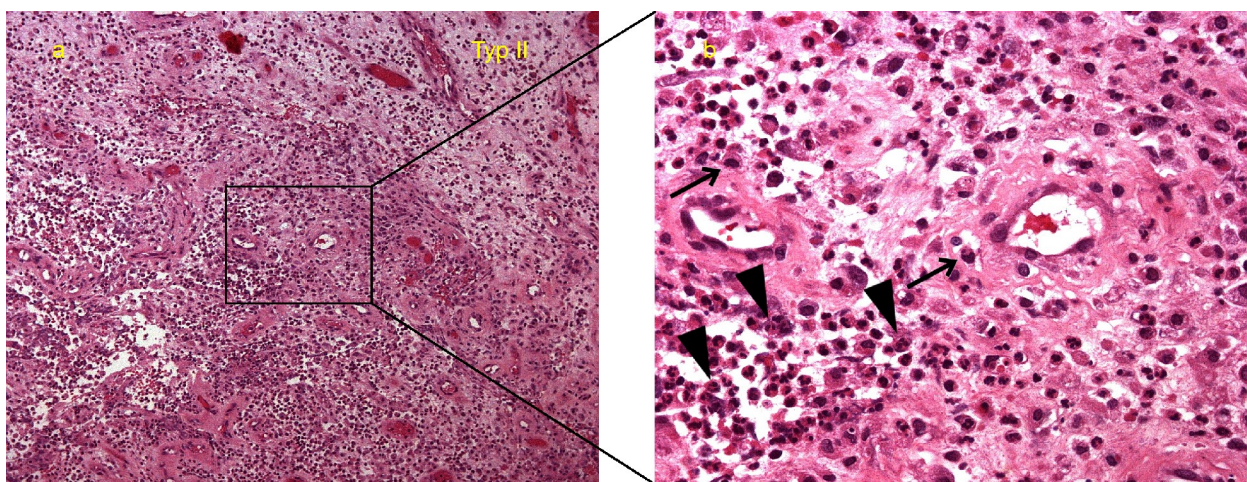


Abbildung 8a+b: Typ II - Membran mit massiver Infiltration von neutrophilen Granulozyten, in Abbildung b sind deutlich die stabkernigen (Pfeile) und die segmentkernigen (Dreiecksspitzen) Granulozyten zu sehen.

(HE-Färbung, Originalvergrößerung (a) x100, (b) x400)

Die hochgradige (high-grade) Infektion weist ein ähnliches histologisches Bild auf, welches jedoch massiv von neutrophilen Granulozyten dominiert wird.

Mit der Infektion einhergehen können lokale Abszesse, eine verstärkte Vaskularisierung und ödematöse Gewebereaktionen [Willert und Buchhorn 1999].

3.2.3 Periprothetische Membran vom Mischtyp (Typ III)

In diesem Typ liegt eine Kombination der oben beschriebenen Typen I (abriebinduziert) und Typ II (infektiös) vor. In derselben periprothetischen Membran lassen sich die histologischen Veränderungen der abriebinduzierten Fremdkörperreaktion als auch eine neutrophile Granulozyteninfiltration nachweisen, beide besitzen ungefähr den gleichen Flächenanteil.

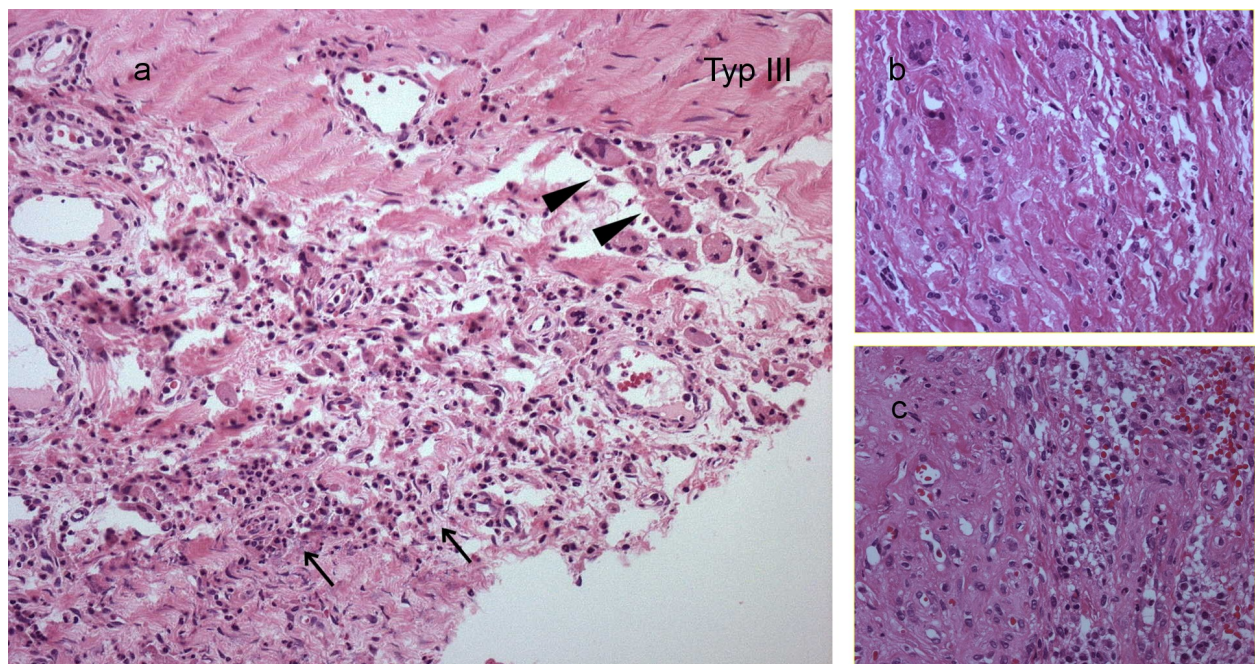


Abbildung 9a-c: Periprothetische Membran vom Typ III. a) Übersicht. Infektiöses Areal (Pfeile) und abriebinduziertes Areal (Dreiecksspitzen) nebeneinander. b), c) Vergrößerung des abriebinduzierten Areals (b) und des infektiösen Areals (c). (HE-Färbung, Originalvergrößerung (a) x200; (b, c) x400)

3.2.4 Periprothetische Membran vom Indifferenztyp (Typ IV)

Hierbei handelt es sich um eine Membran, welche sich durch ein zellarmes, kollagenreiches Bindegewebe auszeichnet und häufig mit einer synovialisartigen Oberfläche, die aus einem zarten Fibrinraum mit Fibroblasten und Makrophagen besteht, abschließt. In den Fibrinauflagerungen kommen nur vereinzelt neutrophile Granulozyten vor. Fremdkörperablagerungen lassen sich in der HE-Färbung und auch polarisationsoptisch nur in geringem Umfang nachweisen. Es finden sich keine Fremdkörperreaktionen, Fremdkörperriesenzellen und Makrophagen nehmen weniger als 20 % der Schnittfläche ein.

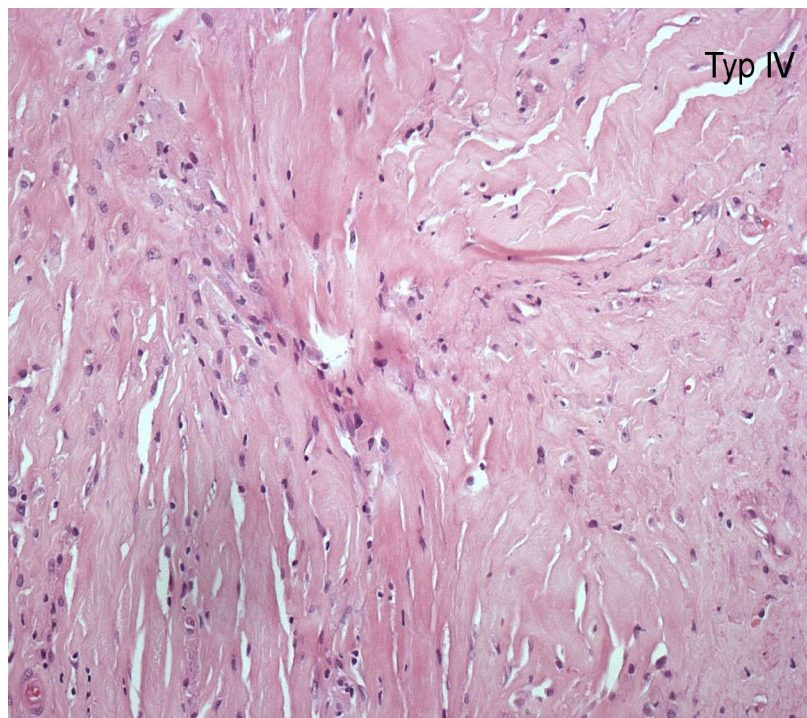


Abbildung 10: Periprothetische Membran von Typ IV: zellarmes, kollagenreiches Bindegewebe (HE-Färbung, Originalvergrößerung x200)

4 Ergebnisbeschreibung

4.1 Prothesenstandzeiten und Gelenkart

Die mittlere Prothesenstandzeit betrug 7,5 Jahre (1 Monat bis 30,4 Jahre, Standardabweichung 6,5 Jahre), der Median lag bei 5,6 Jahren (oberes Quartil 13,6 Jahre, unteres Quartil 2,2 Jahre). Bei Knieprothesen betrug die mittlere Standzeit 4,3 Jahre (2 Monate bis 15,5 Jahre, Standardabweichung 3,5 Jahre), der Median lag bei 3,1 Jahren (oberes Quartil 5,9 Jahre, unteres Quartil 1,4 Jahre) und bei Hüftprothesen betrug die mittlere Standzeit 8,3 Jahre (1 Monat bis 30,4 Jahre, Standardabweichung 6,9), der Median lag bei 6,5 Jahren (oberes Quartil 13,6 Jahre, unteres Quartil 2,2 Jahre). In 8 Fällen fehlte das Primärimplantationsdatum, entsprechend war $n = 280$ (Hüftendoprothesen $n = 225$, Knieendoprothesen $n = 55$).

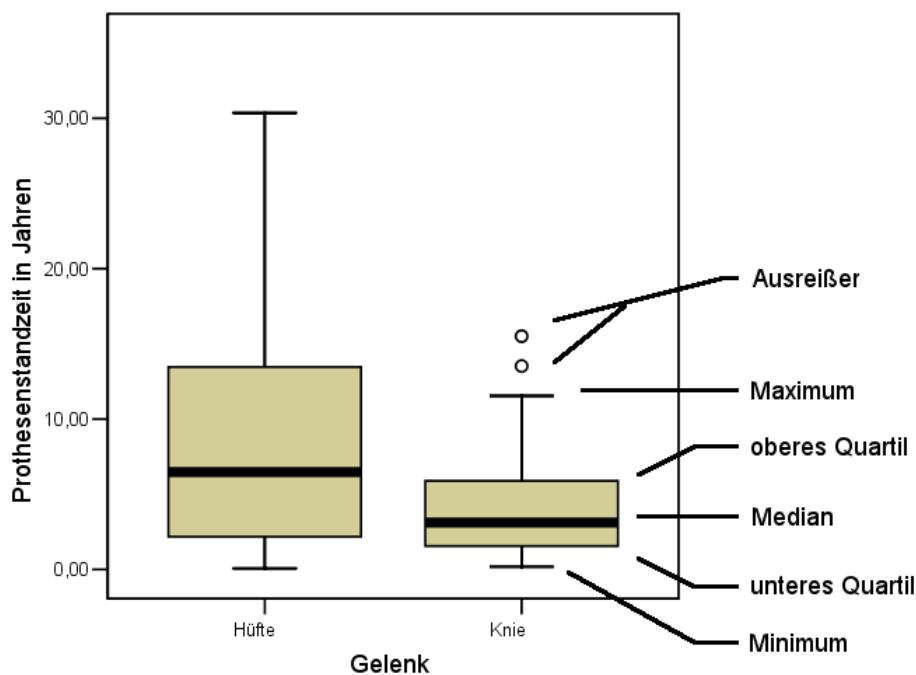


Abbildung 11: Boxplot: Prothesenstandzeit über Gelenkart

Die Unterschiede in der Prothesenstandzeit zwischen Hüft- und Knieendoprothesen sind signifikant (Mann-Whitney-Test $p < 0,0005$).¹

¹Nichtparametrischer Test, da die Standzeiten schief verteilt waren, also nicht normal verteilt waren.

4.2 Häufigkeit der histopathologischen Typen im Untersuchungsgut

Von den 288 untersuchten Präparaten wurden

- 52,8 % (n = 152) als periprotetische Membran vom abriebinduzierten Typ,
- 18,8 % (n = 54) als periprotetische Membran vom infektiösen Typ,
- 7,6 % (n = 22) als periprotetische Membran vom Mischtyp und
- 16,7 % (n = 48) als periprotetische Membran vom Indifferenztyp klassifiziert, bei
- 4,2 % (n = 12) der Fälle konnte aufgrund zu geringer Probenmenge oder einer falschen Entnahmelokalisation keine zuverlässige Diagnose gestellt werden. Unter anderem gab es Proben, die nur Knochenmark oder organisiertes Fibrin enthielten.

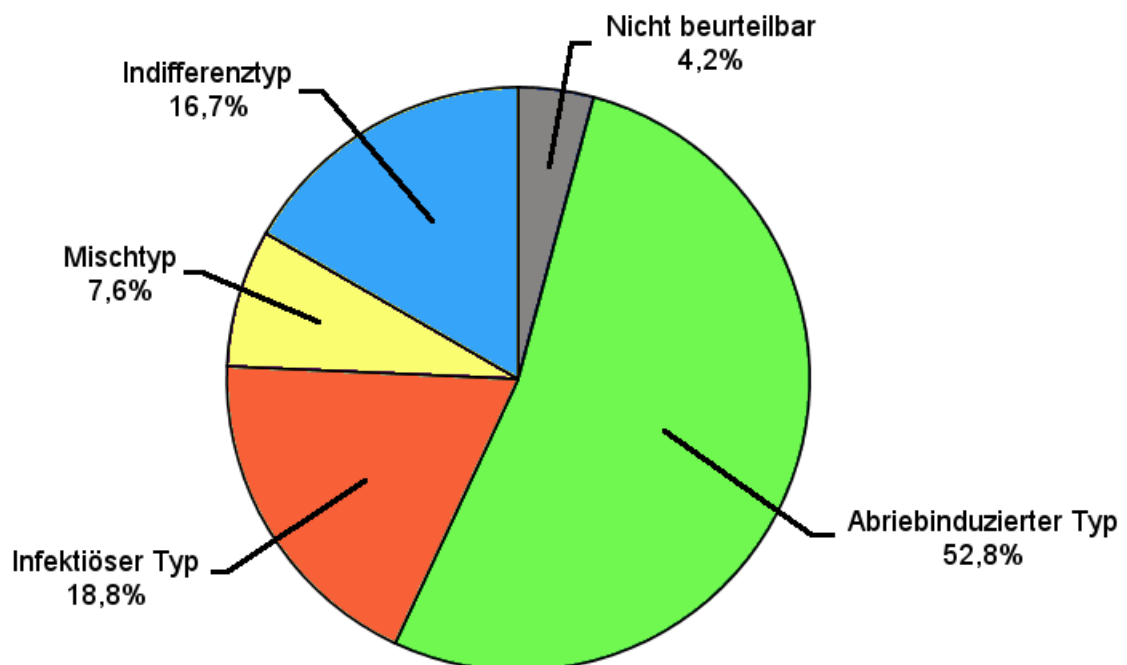


Abbildung 12: Prozentuale Verteilung der histopathologischen Typen der periprotetischen Membran im Untersuchungsgut

4.3 Prothesenstandzeit und histologischer Typ

Die **mittlere Standzeit** der Prothese betrug bei

- **Typ I:** 10,4 Jahre (Standardabweichung 6,6 Jahre),
Männer 10,3 Jahre (Standardabweichung 6,6 Jahre),
Frauen 10,4 Jahre (Standardabweichung 6,6 Jahre), bei
- **Typ II:** 2,7 Jahre (Standardabweichung 2,7 Jahre),
Männer 2,1 Jahre (Standardabweichung 1,8 Jahre),
Frauen 3,3 Jahre (Standardabweichung 3,3 Jahre), bei
- **Typ III:** 5,1 Jahre (Standardabweichung 5,4 Jahre)
Männer 6,5 Jahre (Standardabweichung 5,6 Jahre),
Frauen 4,0 Jahre (Standardabweichung 5,3 Jahre) und bei
- **Typ IV:** 5,5 Jahre (Standardabweichung 5,4 Jahre),
Männer 7,1 Jahre (Standardabweichung 5,7 Jahre),
Frauen 4,3 Jahre (Standardabweichung 5,0 Jahre).

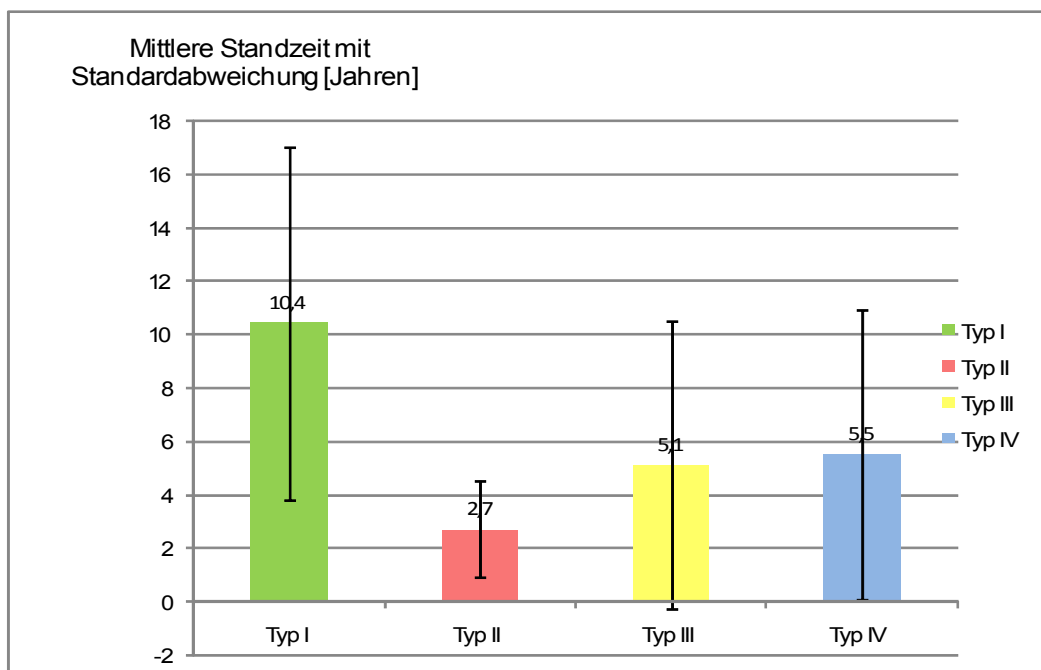


Abbildung 13: Mittlere Prothesenstandzeit mit Angabe der Standardabweichung der histopathologischen Typen der periprothetischen Membran

Die **mediane Standzeit** betrug bei

- **Typ I:** 9,2 Jahre (oberes Quartil 15,5 Jahre, unteres Quartil 5,6 Jahre),
Männer 8,0 Jahre (oberes Quartil 15,5 Jahre, unteres Quartil 5,6 Jahre),
Frauen 9,5 Jahre (oberes Quartil 15,4 Jahre, unteres Quartil 5,7 Jahre),
- **Typ II:** 1,7 Jahre (oberes Quartil 4,1 Jahre, unteres Quartil 0,9 Jahre),
Männer 1,6 Jahre (oberes Quartil 3,9 Jahre, unteres Quartil 0,8 Jahre),
Frauen 2,5 Jahre (oberes Quartil 4,1 Jahre, unteres Quartil 0,8 Jahre),
- **Typ III:** 3,1 Jahre (oberes Quartil 7,9 Jahre, unteres Quartil 1,2 Jahre),
Männer 4,0 Jahre (oberes Quartil 12,3 Jahre, unteres Quartil 1,6 Jahre),
Frauen 3,0 Jahre (oberes Quartil 5,0 Jahre, unteres Quartil 0,7 Jahre),
- **Typ IV:** 3,0 Jahre (oberes Quartil 9,3 Jahre, unteres Quartil 1,4 Jahre),
Männer 5,1 Jahre (oberes Quartil 12,1 Jahre, unteres Quartil 2,1 Jahre),
Frauen 2,2 Jahre (oberes Quartil 6,3 Jahre, unteres Quartil 0,9 Jahre).

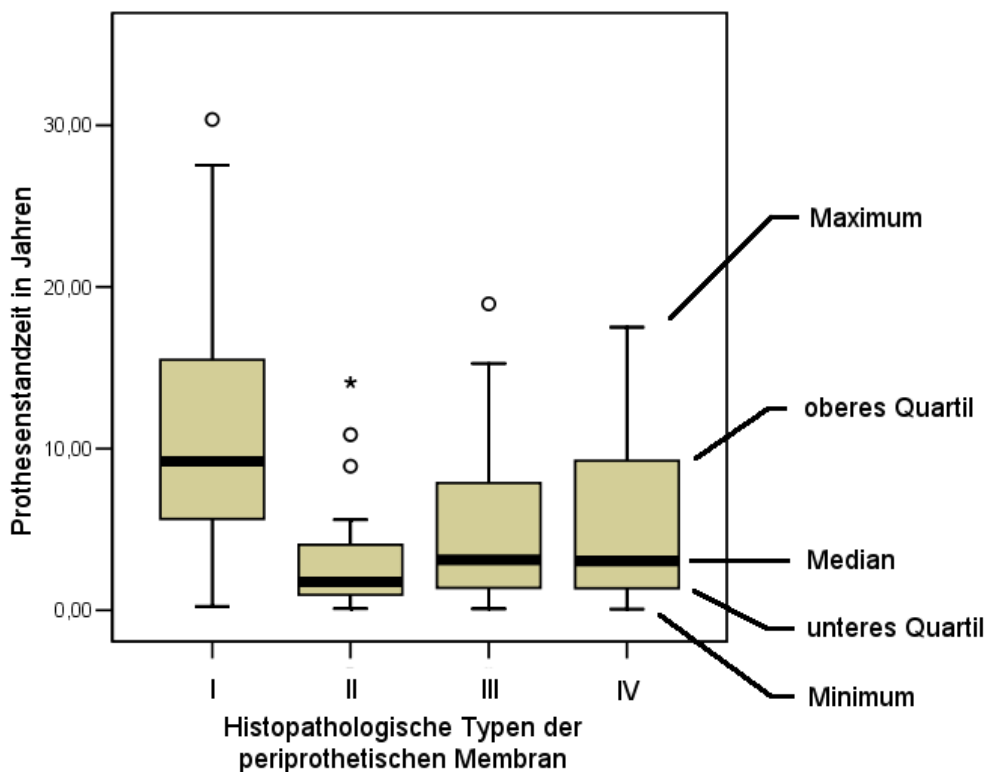


Abbildung 14: Boxplot: Prothesenstandzeiten der histopathologischen Typen der periprothetischen Membran

Die Unterschiede der Standzeiten wurde mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests und des Mann-Whitney-Tests und Adjustierung nach Bonferroni-Holm auf Signifikanz überprüft. Die Unterschiede der Standzeiten von Typ I jeweils gegen die Typen II, III und IV waren signifikant ($p < 0,0005$). Ebenso der Vergleich der Typen II und IV war mit $p < 0,05$ signifikant. Nicht signifikant waren die Unterschiede der Standzeiten zwischen den Typen II und III ($p > 0,05$) und III und IV ($p > 0,05$).

4.4 Vergleich der Prothesenstandzeit zwischen zementierten und unzementierten Prothesen

Von 264 Prothesen konnte eruiert werden, ob sie zementiert waren oder nicht. Bei einer unzementierten Prothese konnte die Standzeit nicht berechnet werden. So ergaben sich folgende mittlere Standzeiten: Nicht-zementierte Prothesen 6,2 Jahre ($n = 116$, Standardabweichung 5,2 Jahre), zementierte Prothesen 8,6 Jahre ($n = 148$, Standardabweichung 7,2 Jahre).

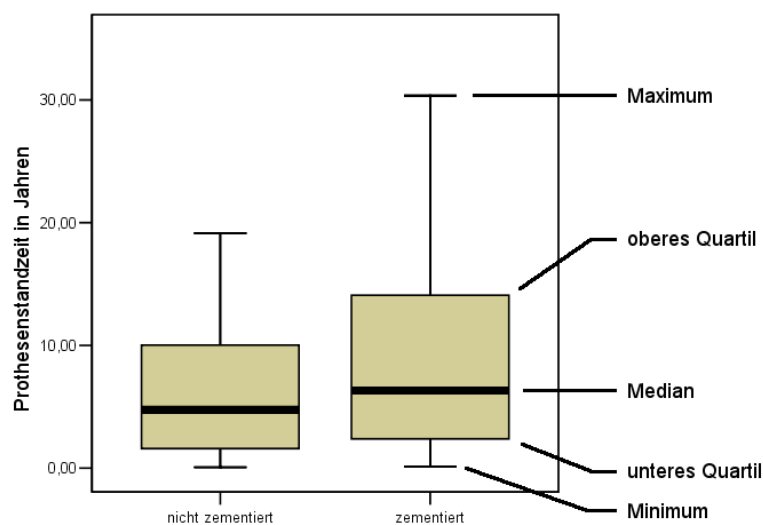


Abbildung 15: Boxplot: Prothesenstandzeit in Abhängigkeit von zementierter oder nicht-zementierter Prothese

Es gab einen signifikanten Unterschied zwischen den Prothesenstandzeiten der zementierten und nicht-zementierten Prothesen ($p < 0,05$, Mann-Whitney-Test).

4.5 Altersgruppen von Patienten bei Primärimplantation und Standzeit der Prothese

Tabelle 1: Median, Minimum und Maximum der Standzeit der Prothese nach Altersgruppen

Altersgruppe [Jahre]	Anzahl n	Median [Jahre]	Minimum [Jahre]	Maximum [Jahre]
≤ 50	42	14.5616	0.0932	30.3808
> 50-65	122	5.6890	0.1808	24.0384
> 65	116	3.3082	0.0740	23.4658

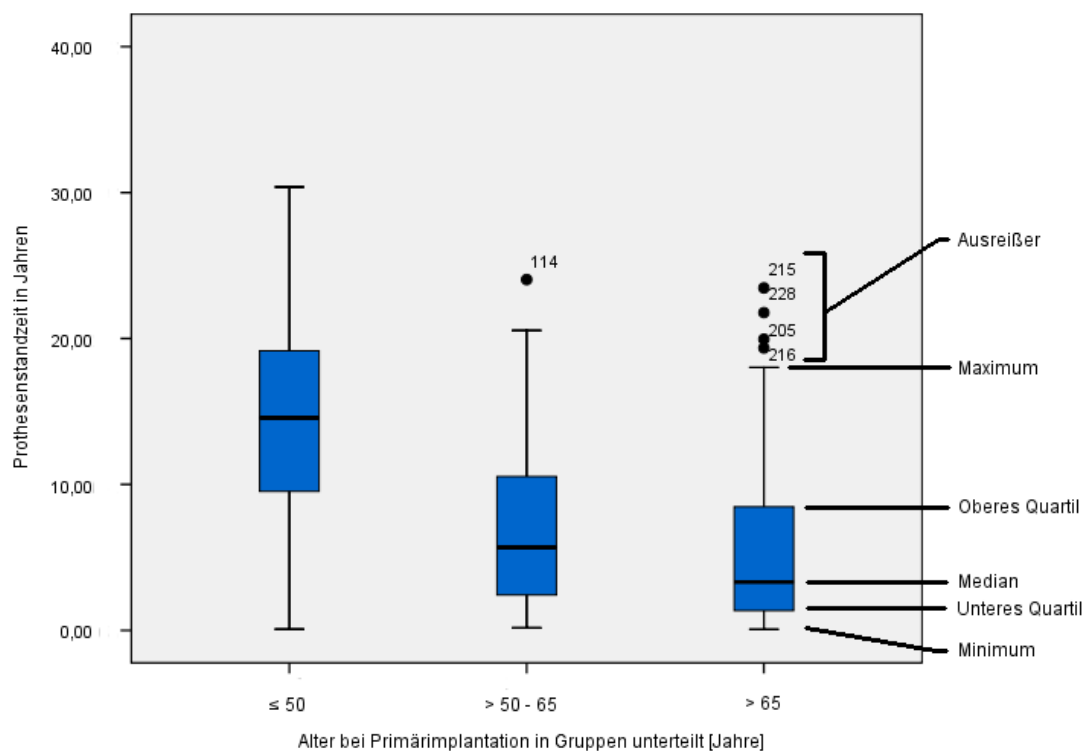


Abbildung 16: Prothesenstandzeit nach Altersgruppen

Zwischen dem Alter der Patienten bei Primärimplantation und Standzeit der Prothese konnte eine positive Korrelation nachgewiesen werden ($p < 0,0005$ zweiseitig, Spearman-Rho).

Um diese Korrelation darzustellen, wurden die Patienten in drei Altersgruppen aufgeteilt: ≤ 50 Jahre ($n = 42$), > 50 Jahre-65 Jahre ($n = 122$), > 65 Jahre ($n = 116$)

Die Unterschiede der Standzeiten in den drei Altersgruppen wurden mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests und des Mann-Whitney-Tests und Adjustierung nach Bonferroni-Holm auf Signifikanz überprüft. Die Unterschiede zwischen den Standzeiten der einzelnen Altersgruppen war mit $p(\leq 50, > 50-65) < 0,0005$, $p(\leq 50, > 65) < 0,0005$ und $p(> 50-65, > 65) < 0,05$ in allen Tests signifikant.

4.6 Altersgruppen von Patienten bei Primärimplantation für die periprothetische Membran vom Abriebtyp und Standzeit der Prothese

Tabelle 2: Median, Minimum und Maximum der Standzeit der Prothese nach Altersgruppen der Typ I-Membran unterteilt

Altersgruppe [Jahre]	Anzahl n	Median [Jahre]	Minimum [Jahre]	Maximum [Jahre]
≤ 50	31	15.6603	3.7945	30.3808
$> 50-65$	63	7.4712	0.2630	24.0384
> 65	55	7.6110	0.2438	21.7726

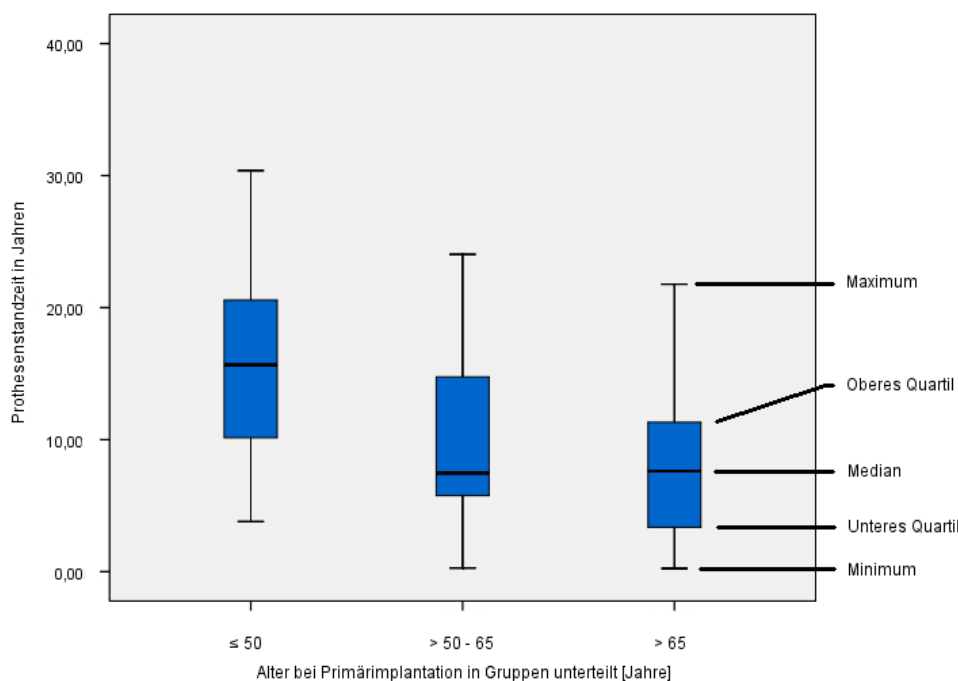


Abbildung 17: Prothesenstandzeit nach Altersgruppen nur für die Typ I-Membran

Es wurde die Prothesenstandzeit nach Altersgruppen gesondert für die periprothetische Membran vom Abriebtyp verglichen.

Hier wurde mithilfe des Kruskal-Wallis-Tests und Adjustierung nach Bonferroni-Holm auf Signifikanz überprüft. Die Unterschiede zwischen den Standzeiten der einzelnen Altersgruppen war mit $p(\leq 50, > 50-65) < 0,0005$, $p(\leq 50, > 65) < 0,0005$ signifikant und mit $p(> 50-65, > 65) > 0,050$ nicht signifikant.

4.7 Zementierung und histologischer Typ der periprothetischen Membran

Bei den zementierten Endoprothesen ($n = 142$) fand sich in 66,9 % eine Typ I-Membran, in 19,7 % eine Typ II-Membran, in 5,6 % eine Typ III-Membran und in 7,7 % eine Typ IV-Membran,

bei den unzementierten Endoprothesen ($n = 112$) erhielten wir eine Verteilung von 42,0 % Typ I, 18,8 % Typ II, 9,8 % Typ III und 29,5 % Typ IV.

Die Unterschiede waren signifikant ($p < 0,0005$, Chi-Quadrat-Test).

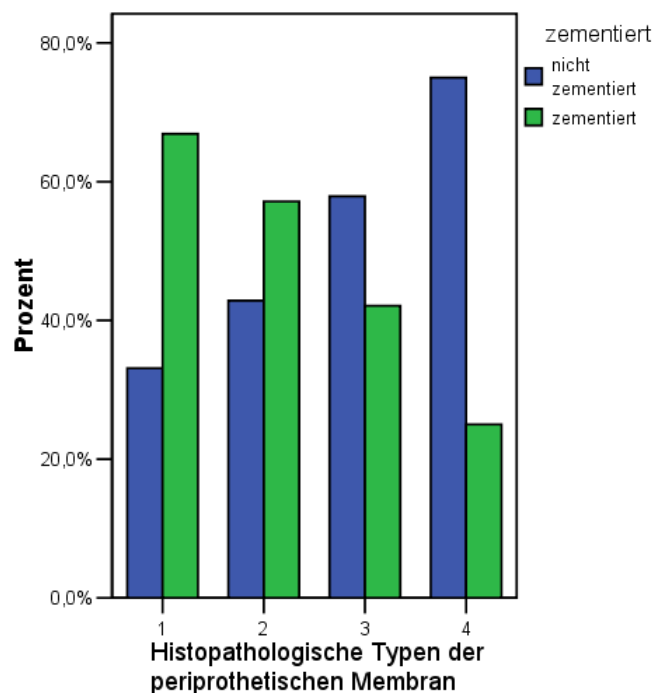


Abbildung 18: Prozentualer Anteil zementierter und nicht-zementierter Prothesen innerhalb der histopathologischen Typen

4.8 Mikrobiologischer Befund und histologischer Typ der periprothetischen Membran

In 93,4 % Fälle (n = 269) lag ein mikrobiologischer Befund vor, in 27,9 % war dieser positiv (n = 75). Bei 23,0 % der Fälle (n = 62) bestand eine Infektion mit nur einem Erreger, bei 4,5 % mit zwei unterschiedlichen Erregern (n = 12) und bei 0,4 % mit drei verschiedenen Erregern (n = 1). Der häufigste isolierte Erreger in 27 Fällen war *Staphylococcus epidermidis*, dabei kam er fünfmal in einer Mischinfektion vor. An zweiter Stelle stand in 15 Fällen *Staphylococcus aureus* (hierbei einmal als MRSA und einmal als Penicillin-resistenter Keim), dabei dreimal in Mischinfektionen.

Insgesamt entfielen mit 59 Fällen die Meisten auf die Gruppe der *Staphylococcus*-Spezies. In mehreren Fällen konnten *Propionibacterium acnes* (n = 7) und Vertreter der Streptokokken-Spezies (n = 13) nachgewiesen werden.

Von den 269 Fällen mit mikrobiologischem Befund konnten 11 histologisch nicht befundet werden. In insgesamt 258 Fällen wurde ein Vergleich der histologischen Typen mit infektiösem Geschehen (Typ II und Typ III) und nicht-infektiösem Geschehen (Typ I und IV) mit den mikrobiologischen Resultaten vorgenommen. Zum Vergleich der mikrobiologischen und histologischen Ergebnisse wurde für die mathematischen Berechnungen die Mikrobiologie, aufgrund des Direktnachweises der Erreger als Bezugsgröße genommen.

Als Maß der Übereinstimmung zwischen mikrobiologischen und histologischen Befund wurde der Kappa-Wert (geschrieben κ) berechnet: $\kappa = 0,713$ ($p < 0,0005$).

Bezogen auf die Mikrobiologie erreicht die Histologie mit den oben angegebenen Befundkriterien eine Sensitivität von 80.6 %, eine Spezifität von 91.4 %, einen positiv prädiktiven Wert von 78.4 %, einen negativ prädiktiven Wert von 92.4 % und eine diagnostische Genauigkeit von 88,4 %

Tabelle 3: Häufigkeit der mikrobiologisch nachgewiesenen Erreger bei periprothetischer Infektion

Erreger	Häufigkeit in Einzelinfektionen	Häufigkeit in Mischinfektionen
Staphylococcus epidermidis	22	5
Staphylococcus aureus	12	3
Staphylococcus species	6	4
Propionibacterium acnes	5	2
Staphylococcus lugdunensis	3	0
Streptococcus species beta-hämolyisierend	1	2
Enterococcus faecalis	2	3
Yersinia species	1	0
Streptococcus species	1	1
Streptococcus orales	1	1
Staphylococcus warneri	1	1
Propionibacterium species	1	0
Peptostreptococcus prevotii	1	0
Peptostreptococcus magnus	1	0
Kokken grampositiv	1	0
Escherichia coli	1	1
Streptococcus agalacticae	0	1
Staphylococcus saprophyticus	0	1
Enterobacter aerogenes	0	1
Staphylococcus capitis	0	1
Pseudomonas species	0	1
Stenotrophomonas maltophilia	0	1
Staphylococcus haemolyticus	0	1
Corynebacterium species	0	1

4.9 Typen der periprothetischen Membran gruppiert nach Standzeit bis 6 Monate und nach 6 Monaten

Tabelle 4: Typen der periprothetischen Membran nach Standzeit bis einschließlich 6 Monate und größer 6 Monate

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV	Typ II und Typ III
Standzeit ≤ 6 Monate, Anzahl	3	7	2	5	9
Standzeit > 6 Monate, Anzahl	146	46	19	40	65
Gesamtanzahl	149	53	21	45	74

Eine Lockerung innerhalb von 6 Monaten trat in 6,3 % der Fälle auf (17 von 268), prozentual lockerten sich bei Typ I 2,0 %, bei Typ II 13,2 %, bei Typ III 9,5 % und bei Typ IV 11,1 % der Prothesen.

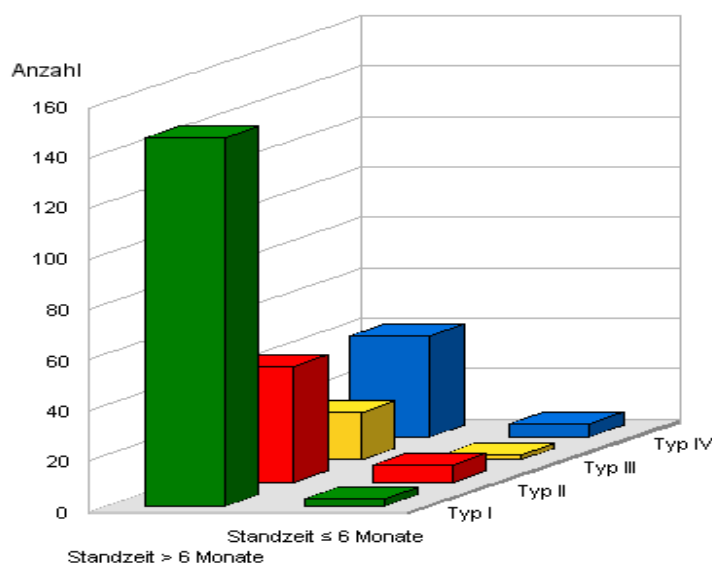


Abbildung 19: Typen der periprothetischen Membran gruppiert nach Standzeit bis einschließlich 6 Monate und größer 6 Monate

4.10 Typen der periprothetischen Membran gruppiert nach Standzeit bis 12 Monate und nach 12 Monaten

Tabelle 5: Typen der periprothetischen Membran nach Standzeit bis einschließlich 12 Monate und größer 12 Monate

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Standzeit ≤ 12 Monate, Anzahl	8	15	5	8
Standzeit > 12 Monate, Anzahl	141	38	16	37
Gesamtanzahl	149	53	21	45

Eine Lockerung innerhalb von 12 Monaten trat in 13,4 % der Fälle auf (36 von 268), prozentual lockerten sich bei Typ I 5,4 %, bei Typ II 28,3 %, bei Typ III 23,8 % und bei Typ IV 17,7 % der Prothesen.

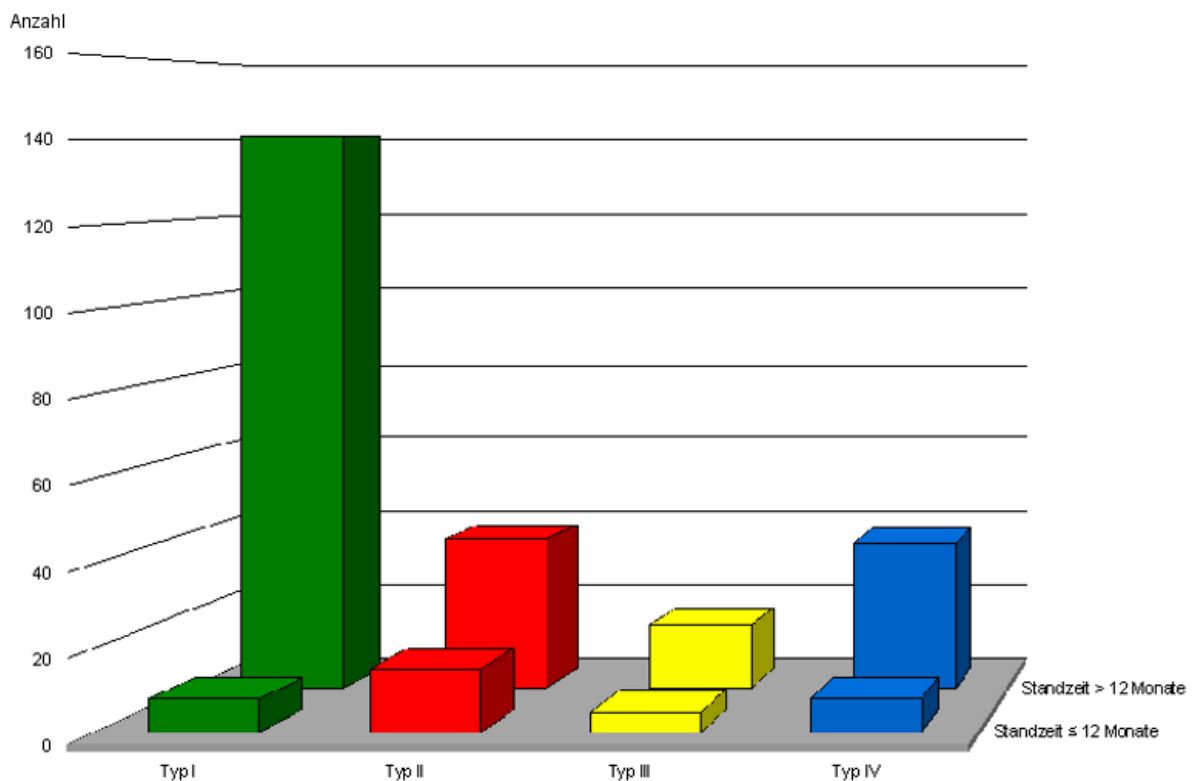


Abbildung 20: Typen der periprothetischen Membran gruppiert nach Standzeit bis einschließlich 12 Monate und größer 12 Monate

4.11 Typen der periprothetischen Membran gruppiert nach Standzeit bis 5 Jahre und nach 5 Jahren

Tabelle 6: Typen der periprothetischen Membran nach Standzeit bis einschließlich 5 Jahre und größer 5 Jahre

	Typ I	Typ II	Typ III	Typ IV
Standzeit ≤ 5 Jahre	33	48	14	30
Standzeit > 5 Jahre	116	5	7	15
Gesamtzahl	149	53	21	45

Frühlockerungen (Standzeiten ≤ 5 Jahre) traten insgesamt in 46,6 % der Fälle auf, bei Typ I 22,1 % (33 von 149), bei Typ II 90,6 % (48 von 53), bei Typ III 66,7 % (14 von 21) und bei Typ IV 66,7 % (30 von 45) der Fälle.

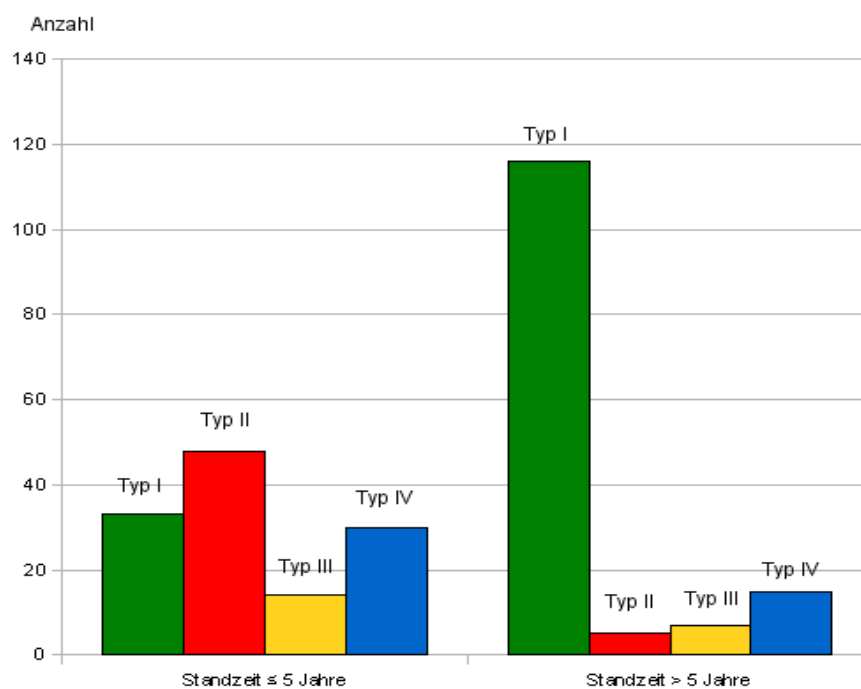


Abbildung 21: Anzahl der periprothetischen Lockerungen nach Typen der periprothetischen Membran und Einteilung der Lockerung in bis 5 Jahre und nach 5 Jahren Standzeit

4.12 Metallnachweis aus ausgesuchten Proben mit Hilfe der induktiv-gekoppelten Plasma Massenspektroskopie

Tabelle 7: Metallnachweis von ausgesuchten Proben Teil 1

Nr.	Typ/Material	Keim	zementiert
1	0	kein Nachweis	1
2	I	kein Nachweis	0
3	I	kein Nachweis	1
4	I	kein Nachweis	0
5	I	kein Nachweis	1
6	II	kein Nachweis	1
7	II	Staph. epidermidis, Enterococcus faecalis	0
8	II	Staph. epidermidis	1
9	III	kein Nachweis	0
10	III	Staph. aureus	1
11	IV	kein Nachweis	0
12	IV	kein Nachweis	0
13	IV	kein Nachweis	0
14	IV	kein Nachweis	0
15	IV	kein Nachweis	0
16	IV	kein Nachweis	1
17	Metalllose in Synovialmembran		
18	pigmentierte villonoduläre Synovitis		
19	Basedow-Struma		
20	tumorfrees, teilweise knotig umbautes Schilddrüsengewebe mit kleinherdiger chron. Thyreoiditis sowie Zeichen endokriner Aktivität, klein. Basedow-Struma, langzeitige thyreostatische Therapie		

Tabelle 8: Metallnachweis von ausgesuchten Proben Teil 2

Nr.	Be	Mg	Al	Ca	Ti	V	Cr	Mn	Fe	Co	Ni	Cu	Zn	As	Se
1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0
4	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0
8	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0
9	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
11	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	1
12	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0
14	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	0	0
15	0	1	0	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
16	0	1	0	0	1	1	1	0	1	0	1	1	0	1	0
17	0	1	1	1	1	1	0	0	0	0	0	1	1	1	1
18	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0
19	1	1	1	0	1	0	1	1	1	1	1	1	1	0	1
20	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1

Tabelle 9: Metallnachweis von ausgesuchten Proben Teil 3

Nr.	Rb	Sr	Y	Zr	Mo	Cd	In	Sn	Sb	Cs	Ba	Tl	Pb	Th	U
1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
6	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
8	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
9	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
15	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
16	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0
18	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1
20	0	0	0	1	1	1	0	0	1	0	1	0	1	1	1

Legende: Be = Beryllium, Mg = Magnesium, Al = Aluminium, Ca = Calcium, Ti = Titan, V = Vanadium, Cr = Chrom, Mn = Mangan, Fe = Eisen, Co = Kobalt, Ni = Nickel, Cu = Kupfer, Zn = Zink, As = Arsen, Se = Selen, Rb = Rubidium, Sr = Strontium, Y = Yttrium, Zr = Zirkon, Mo = Molybdän, Cd = Cadmium, In = Indium, Sn = Zinn, Sb = Antimon, Cs = Cäsium, Ba = Barium, Tl = Thallium, Pb = Blei, Th = Thorium, U = Uran.

4.13 Reliabilität der Klassifikation

Insgesamt wurden Präparate von 288 Fällen von zwei Untersuchern unabhängig mikroskopiert, diesen war zum Zeitpunkt der Untersuchung die klinische Diagnose des jeweiligen Falles nicht bekannt (einfach blinde Untersuchung). In 84,7 % der Fälle (n = 244) kamen die Untersucher zum gleichen Ergebnis. Der Chi-Quadrat-Test war mit $p < 0,0005$ signifikant, sodass zur Bestimmung der Übereinstimmung der κ -Wert mit $\kappa = 0,765$ ($p < 0,0005$) errechnet wurde.

4.14 Ossäre Charakteristika

In der periprothetischen Membran können Knochenbestandteile in Form von Geflecht- und oder Lamellenknochen enthalten sein. In unseren Proben konnte in 43,8 % der Fälle Knochen gesehen werden. Knochenfragmente mit einem Flächenanteil von bis 5 % an der Schnittfläche des Präparats konnte in 77 % nachgewiesen werden. In 23 % der Fälle war der Knochenanteil über 5 %.

5 Diskussion

5.1 Abriebpartikel

Wie in anderen Arbeiten beschrieben, konnte in Pseudokapseln von festsitzenden Prothesen nachgewiesen werden, dass es eine positive Korrelation zwischen Dauer der Implantation der Prothese und Menge der Abriebpartikel, Zahl der phagozytierenden Histiozyten, die Dicke der Synovialmembran und die Ausdehnung der villösen Transformation gibt. Das histologische Bild der Entzündungsreaktion ist in erster Linie abhängig von der Größe und Anzahl der Partikel als von der Art des Fremdkörpermaterials. Eine Ausnahme scheinen Keramikpartikel zu bilden, die keine degenerativen Zellveränderungen bewirken. Keramik hat den Vorteil in PE-Keramik-Gleitpaarungen einen geringen Abrieb an PE zu erzeugen als Metallgleitpaarungen. Eine Reduktion des PE-Abriebs um die Hälfte beziehungsweise auf ein Drittel je nach Tragezeit konnte nachgewiesen werden. Es hat eine hohe Korrosionsbeständigkeit und Abriebpartikel verhalten sich weitestgehend inert und sind nicht toxisch. Als Nachteil besitzen sie eine geringe Zugfestigkeit, diese Eigenschaft erhöht das Risiko einer Fraktur bei einem Trauma oder inadäquaten Kopfstellung [Bos et al. 1991, Löhrs und Bos 1994, Zichner und Lindenfeld 1997]. Auch in dieser Arbeit konnte eine stärkere Umgebungsreaktion auf PE-Partikel gesehen werden, als auf Keramikpartikel oder Metallabrieb.

5.2 Häufigkeiten der histopathologischen Typen im Untersuchungsgut

Auffällig in der Häufigkeitsverteilung der histopathologischen Typen, wie auch in den mikrobiologischen Befunden, ist das im Vergleich zur Literatur häufige Vorkommen von Prothesenlockerungen mit infektiöser Genese. Dies liegt höchstwahrscheinlich in dem vorselektierten Patientengut, welches die beiden Haupteinsender Endoklinik Hamburg und Charité - Universitätsmedizin Berlin, die gerade in medizinisch schwierigen Fällen aufgesucht werden, behandeln.

5.3 Mikrobiologischer und histologischer Befund

Zwischen mikrobiologischen und histologischen Befund ergab sich ein Kappa-Wert (geschrieben κ) von $\kappa = 0,713$ ($p < 0,0005$).

Altman interpretiert diesen Wert als „gute“ Übereinstimmung [Altman 1999].

Tabelle 10: Interpretation von kappa nach Altman (entnommen und übersetzt aus Altman, DG. Practical statistics for medical research. London: Chapman & Hall, 1991. Seite 404)

Wert von κ	Stärke der Übereinstimmung
< 0,20	schwach
0,21-0,40	ausreichend
0,41-0,60	mittelmäßig
0,61-0,80	gut
0,81-1,00	sehr gut

Welche Untersuchungsmethode über die höhere Sensitivität und Spezifität verfügt, lässt sich nicht zweifelsfrei beantworten, insbesondere weil ein diagnostischer Goldstandard, der eine Spezifität und Sensitivität von 100 % aufweist, fehlt. So definieren Virolainen und Mitarbeiter den Nachweis von positiven mikrobiologischen Kulturen als wahre Infektion und ermittelten für die Gramfärbung von Gefrierschnitten eine Sensitivität von 0,14 und eine Spezifität von 1,0 [Virolainen et al. 2002]. Dies lässt aber außer Acht, dass es bei den mikrobiologischen Untersuchungen unter anderem durch zu kurze Bebrütungszeiten und eine bereits eingeleitete Antibiotikatherapie zu falsch negativen Ergebnissen kommen kann. Die Kontamination der Probe ist eine weitere Fehlerquelle, die zu falsch positiven Ergebnissen führt. Ebenso kann eine transitorische Bakteriämie, ohne dass eine Infektion vorliegt, zu einem falsch positiven Ergebnis führen. Diverse Arbeiten weisen daher auch auf die eingeschränkte Aussagekraft der mikrobiologischen Befundung hin [von Eiff et al. 1998, Pandey et al. 1999, Ruchholtz et al. 2004].

5.4 Histologische Differenzierung zwischen aseptischer oder septischer Lockerung

In der Literatur sind verschiedene Arbeiten mit unterschiedlichen histopathologischen Kriterien zur Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Lockerung zu finden, insbesondere wurden Arbeiten über intraoperative Gefrierschnitte veröffentlicht.

Hierbei stellen die neutrophilen Granulozyten einen guten Indikator für eine Infektion dar. B-, T-Lymphozyten und Plasmazellen haben in der Spezifität und Sensitivität gegenüber neutrophilen Granulozyten schlechtere Ergebnisse [Pandey et al. 1999, Bos et al. 2008].

Zwei der ersten Arbeiten stammen von Mirra und Mitarbeiter 1976 und 1982, in diesen Arbeiten wurde neben den histopathologischen Veränderungen der periprothetischen Membran, die akute Entzündungsreaktion anhand der neutrophilen Granulozyten beschrieben. Als Kriterium für ein positiv zu wertendes Ergebnis für eine Infektion wurden mindestens 5 verschiedene Gesichtsfelder ausgezählt und ab einer Zahl von 6 Zellen pro HPF (hier 500 fache Vergrößerung) angesehen. Aus den Angaben der Veröffentlichung von 1982 kann eine Sensitivität von 80,8 %, eine Spezifität von 98,3 % errechnet werden [Mirra et al. 1976, Mirra et al. 1982].

Fehring und McAlister haben an 107 fortlaufenden Totalgelenksrevisionsoperationen bei Gefrierschnitten eine Sensitivität von 18,2 % und eine Spezifität von 89,5 % ermittelt, als Goldstandard wurden die Kulturen genommen. Ein Kriterium für eine spezifische Anzahl von neutrophilen Granulozyten wurde in dieser Studie nicht vorgegeben, Ihnen war das histologische Gesamtbild wichtiger [Fehring und McAlister 1994].

An einem Patientenkollektiv von 33 Patienten haben Feldman, Lonner und Mitarbeiter retrospektiv mit dem Kriterium von 5 neutrophilen Granulozyten pro HPF in 5 verschiedenen mikroskopischen Gesichtsfeldern an intraoperativen Gefrierschnitten eine Sensitivität von 100 % und eine Spezifität von 96 % im Vergleich zur mikrobiologischen Kultur gefunden [Feldman et al. 1995].

Lonner und Mitarbeiter haben in einer prospektiven Studie an Gefrierschnitten von 175 Patienten mit dem Kriterium, dass mindestens 10 neutrophile Leukozyten pro HPF vorhanden sein müssen (in den fünf reichsten Feldern mit neutrophilen Leukozyten), um eine septische Lockerung zu diagnostizieren, eine Sensitivität von 84 % und eine Spezifität von 99 % für eine infektiöse Lockerung gefunden [Lonner et al. 1996].

Für Pandey, Berendt und Athanasou liegt eine septische Lockerung vor, wenn ein oder mehr neutrophile Granulozyten pro high power field (x400) durchschnittlich nach der Untersuchung von mindestens 10 high power fields vorliegen. Bei 617 Patienten wurden periprothetische Membranen mittels HE-Färbung untersucht, bei Verdacht auf ein infektiöses Geschehen schloss sich eine Gramfärbung an. Hierbei konnte für die histologische Untersuchung eine Übereinstimmung mit der klinischen Diagnose septische Lockerung in circa 98 % gefunden werden, für die mikrobiologische Untersuchung betrug dies 89 % [Pandey et al. 1999].

Athanasou, Pandey und Mitarbeiter haben mit oben genannten Kriterien fünf Jahre zuvor bei 106 periprothetischen Membranen von 104 Patienten an intraoperativen Gefrierschnitten eine Sensitivität von 90 % und Spezifität von 96 % ermittelt [Athanasou et al. 1995].

Banit und Mitarbeiter haben in einer prospektiven Studie bei 121 Totalgelenksrevisionsoperationen mit dem Kriterium von mehr als 10 neutrophile Granulozyten pro HPF, eine Sensitivität von 45 % bei Hüftendoprothesen und von 100 % bei Knieendoprothesen und eine Spezifität von 92 % bzw. 96 % gefunden [Banit et al. 2002].

Bos und Mitarbeiter haben an 110 Präparaten von Gelenkendoprothesenwechseloperationen (76 Hüft- und 32 Kniegelenkendoprothesen) mit dem Kriterium ab 5 neutrophilen Granulozyten pro HPF optimalerweise in 10 HPF in 5 verschiedenen Lokalisationen eine Sensitivität von 91 % und eine Spezifität von 81 % gegenüber der Mikrobiologie errechnet, wobei Fälle mit nur einem positiven mikrobiologischen Erregernachweis ausgeschlossen waren [Bos et al. 2008].

Die unterschiedlichen Kriterien zur Diagnose eines septischen Geschehens werden unter anderem auch zwischen Autoren wie Athanasou und Feldman diskutiert [Athanasou et al. 1997].

Je nach Arbeit können unterschiedliche Dinge bemängelt werden, unter anderem das Studiendesign, Anzahl der untersuchten Felder, als Goldstandard die Kultur oder die Klinik zu nehmen, etc. Als Grundproblem bleibt aber allen Arbeiten, das repräsentative Areal zu finden und dann die entsprechenden Kriterien anzuwenden.

Auch in dieser Untersuchung war das histologische Gesamtbild sehr wichtig, in dieser Arbeit wurde als Orientierung das Kriterium von Pandey verwendet, ggf. wurden auch mehr als die vorgegebenen 10 HPF zur Beurteilung herangezogen.

Die hohen Werte in der Spezifität und in der Sensitivität die Pandey in den Arbeiten angibt, konnten unsererseits nicht nachgewiesen werden. Bei Bos und Mitarbeiter wurde diesem Kriterium eine erheblich geringere Spezifität von 56 % gefunden [Bos et al. 2008].

Im Hinblick auf die histologische Untersuchung ist es wichtig, das Probenmaterial nach Möglichkeit vollständig einzubetten, um infektiöse Gewebeanteile nicht zu übersehen.

Wie von diversen Autoren gefordert sollte die histologische Untersuchung und die damit verbundene Differenzierung zwischen aseptischer und septischer Lockerung sollte Teil der Routine im Wechsel von Endoprothesen werden [Fehring und McAlister 1994, Feldman et al. 1995, Pandey et al. 2000].

Der intraoperative Schnellschnitt bietet im Gegensatz zur Mikrobiologie die Möglichkeit, eine Infektion sofort zu diagnostizieren und somit die Chance, während der Operation das Management zu optimieren. So könnte man sich bei einem Verdacht auf ein infektiöses Geschehen zu einem zweizeitigen Wechsel der Prothese entschließen, Proben für die mikrobiologische Untersuchung gewinnen, ein gründliches Debridement durchführen und je nach klinischer Situation des Patienten eine kalkulierte Antibiose beginnen. Diese kann gegebenenfalls nach Eingang der Resistenzprüfung aus der Mikrobiologie angepasst werden. Weitere Therapieoptionen sind die Dauer der Antibiotikagabe, die Verwendung eines antibiotikahaltigen Zements und bei zu großem Defekt durch das notwendige Debridement die ersatzlose Prothesenentfernung [Wodtke und Löhr 2008, Jahoda et al. 2003, Ruchholtz et al. 2004, Wagner und Wagner 1995, Zimmerli 1995].

Zusammenfassend ist zu sagen, dass alleine weder der histologische, noch der mikrobiologische Befund eine 100%ige Reliabilität aufweisen, also sollten der mikrobiologische und histologische Befund in der Gesamtkonstellation mit den klinischen Zeichen, den Laborergebnissen (u. a. CRP, BSG, Leukozytenzahl im Blut), und radiologischen Untersuchungen gesehen werden, um zwischen aseptischer und septischer Lockerung zu entscheiden, mit dem Ziel optimal und effizient zu behandeln [Breitenseher et al. 2002, Hanssen und Rand 1999, Virolainen et al. 2002, Pandey et al. 2000]. Mit der Kombination aller Befunde dürfte eine fast 100 % Sensitivität und Spezifität erreicht werden.

Es bleibt abzuwarten, ob molekularbiologische Verfahren anhand bestimmter exprimierter Gene, wie z. B. HM 145, welches bei septischen Prozessen erhöht, bei Kontakt mit Abriebpartikeln vermindert exprimiert wird, nicht das Problem der Entscheidung zwischen nicht-infektiöser und Infektion Lockerung, insbesondere der Low-grade-Infektion in Zukunft lösen [Rader et al. 2002].

5.5 Prothesenstandzeit und Alter des Patienten bei Primärimplantation

Bei den älteren Patienten war in unserem Patientenkollektiv die Prothesenstandzeit signifikant kürzer.

In der Gruppe der Älter als 65-jährigen zeigte sich ein höherer Anteil an Typ II und Typ III Membranen, sodass hier das infektiöse Geschehen eine wichtige Komponente darstellt. Vergleicht man nur die periprothetischen Membranen vom Abriebtyp, so besteht immer noch ein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten jünger als 50 Jahre und der Gruppen älter als 50 bis 60 Jahren bzw. älter als 65 Jahren. Zwischen den beiden letztgenannten Gruppen lag kein signifikanter Unterschied mehr fort. Bei der Gruppe jünger als 50 Jahre liegt somit eine signifikant längere Prothesenstandzeit für die Membran vom Abriebtyp vor.

Malchau und Mitarbeiter fanden dagegen bei jüngeren Patienten eine höhere Rate an Implantatversagern, wobei Infektionen in nur 7,6 % der Fälle ein Grund für eine Revisionsoperation waren. Die Ursache hierfür dürfte unter anderem im höheren Aktivitätsniveau der Patienten liegen [Malchau et al. 2002]. Für die aseptische Lockerung haben Berry und Mitarbeiter 2002 bei Charnley Hüftendoprothesen ein längeres revisionsfreies Intervall für ältere Patienten nachgewiesen [Berry et al. 2002].

5.6 Demaskierung von Abriebmaterial

5.6.1 PMMA und PE

Über die Möglichkeit mithilfe der Öl-Rot-Färbung sicher zwischen Fett, Lipofuszin, PE und PMMA zu unterscheiden, gibt es unterschiedliche Meinungen in der Literatur. Willert und Buchhorn 1999 halten die Fettfärbung für ungeeignet, zuverlässig Polyethylenpartikel zu identifizieren [Willert und Buchhorn 1999]. Hansen und Mitarbeiter (darunter auch Buchhorn) 2002 halten die Öl-Rot-Färbung für eine sensitive Methode, um PE-Partikel zu detektieren und den Einsatz in den Fällen für hilfreich, in denen histologische Charakteristika für eine aseptische Lockerung sprechen, aber keine Partikel gefunden werden [Hansen et al. 2002].

Schmalzried und Mitarbeiter hält die Öl Rot O Färbung für sehr sensitiv für extra- und intrazellulären UHMWPE-Abrieb (ultra high molecular weight polyethylene), aber nicht spezifisch. Es wurde die Vermutung geäußert, das Lipofuszin, als Abbauprodukt des Lipidstoffwechsels ebenfalls mit Öl Rot O angefärbt wurde. Somit bringt die Öl Rot Färbung alleine keine Vorteile bei der Identifikation von ultrahochmolekulargewichtigem Polyethylen [Schmalzried et al. 1993]. PMMA soll ebenfalls durch Sudan-Färbung, wie die Öl Rot O Färbung angefärbt werden, dies konnte Schmalzried in der PMMA-Probe nicht beobachten. Trotz alledem wurde dies nicht direkt geprüft. Auch wurde erwähnt, dass PMMA möglicherweise bei der Routinebehandlung zur Herstellung der Schnitte nicht vollständig durch das Lösungsmittel herausgelöst wird [Schmalzried et al. 1993].

Offen bleibt, ob sich die Spezifität der Detektion der doppelbrechenden PE-Partikel in der Zusammenschau mit der Untersuchung der HE-Präparate unter polarisiertem Licht erhöht, des weiteren könnte die Genauigkeit der Untersuchung durch das Herauslösen der Lipide aus dem Schnitt erhöht werden, wie sie in einer Arbeit von Bos und Mitarbeiter angewandt wurde [Bos et al. 1990].

5.6.2 Berliner Blau/Hämosiderin

Im unterschiedlichen Ausmaß können Hämosiderinablagerungen in der periprothetischen Membran vorkommen, diese können gut mithilfe der Berliner Blau Färbung sichtbar gemacht werden. Als Grund für die Ablagerungen werden Mikrotraumen, die zu einer Ruptur von kleinen Blutgefäßen führen und möglicherweise vaskuläre Nekrosen angenommen [Löhrs und Bos 1994].

Mit der Berliner Blau Färbung werden Fe^{3+} -Ionen nachgewiesen. Bei den aktuell verwendeten Prothesen befindet sich in den Legierungen kein bzw. kaum Eisen. In den untersuchten Proben, in denen auch eine Berliner Blau Färbung durchgeführt wurde, konnten keine Abriebpartikel angefärbt werden. Somit lassen sich Hämosiderin und metallische Abriebpartikel gut unterscheiden.

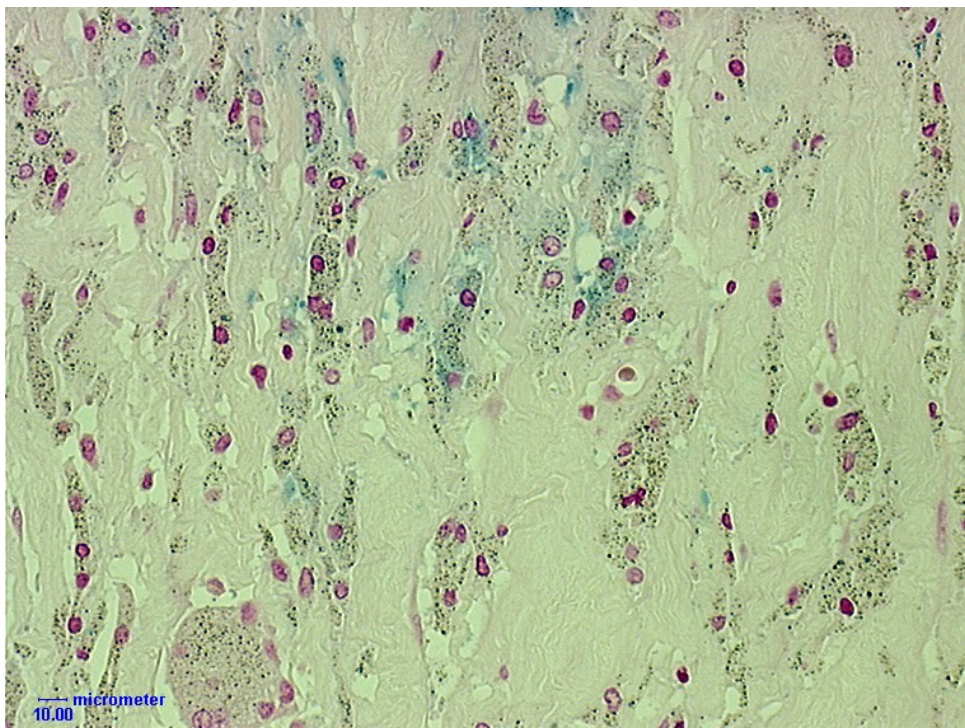


Abbildung 22: Hämosiderin-Ablagerung durch Berliner-Blau demaskiert. 20x

5.7 Prothesenstandzeit und histologischer Typ

Entsprechend der Erwartung, dass bei der periprothetischen Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I) überwiegend durch den Abrieb die Lockerung induziert wird und dies ein über Jahre dauernder kontinuierlicher Vorgang ist, lag die durchschnittliche Standzeit bei 10,4 Jahren. Diese war damit signifikant länger als bei den Membranen vom infektiösen Typ (Typ II), wo die durchschnittliche Standzeit bei 2,7 Jahren lag. Zwischen diesen beiden liegen die periprothetische Membran vom Mischtyp (Typ III) mit 5,1 Jahren und die vom Indifferenztyp (Typ IV) mit 5,5 Jahren.

5.8 Frühlockerung

Katzer und Löhr definieren für die Frühlockerung einen Zeitraum innerhalb der ersten 5 Jahre [Katzer und Löhr 2003].

Wie aus den Ergebnissen hervorgeht, sind dies 46,6 % aller Lockerungen bei unserem Patientengut, wovon mit 90,6 % der größte Anteil auf die Typ II Membran entfällt, gefolgt von jeweils 66,7 % mit der Typ III- und Typ IV Membran. Mit 22,1 % ist die Typ I Membran zwar deutlich geringer vertreten, hier kann die histologische Untersuchung eine sinnvolle Hilfe sein, um ungünstige Gleitpaarungen durch die Typ I Membran identifizieren zu können.

5.9 Frühinfektion/Akutinfektion

Löhr und Bos definieren die Frühinfektion als eine Infektion mit akuter oder subakuter Entzündung, welche in den ersten 6 Monaten nach Implantation auftritt. Häufigster Erreger in der Untersuchung war *Staphylococcus aureus*, gefolgt von *Staphylococcus epidermidis* und *Streptococcus*. Histologisch findet bei der akuten Spätinfektion charakteristischerweise eine Granulozyten Infiltration, während bei der chronischen Spätinfektion eine größere Zahl von Ansammlungen von Lymphozyten und Plasmazellen findet [Löhrs und Bos 1994].

Zimmerli definiert eine Frühinfektion als eine Infektion während der ersten 3 postoperativen Monate [Zimmerli 1995].

Wodtke und Löhr sprechen von einer Akutinfektion bei Primäreingriffen, wenn diese innerhalb von 2-3 Wochen auftritt, da hier ein chirurgischer Eingriff mit radikalem Debridement und ausgedehnter Spülung des Operationsgebietes, sowie Anlage einer Spül-Saug-Drainage, einschließlich einer systemischen Antibiose eine Erfolgsaussicht von ca. 50-60 % hat [Wodtke und Löhr 2008].

Die Definition der Frühinfektionen von Löhr und Bos angewandt, traten bei einer Standzeit ≤ 6 Monaten in insgesamt 12,2 % der Fälle (9 von 74) eine Lockerung mit infektiöser Komponente auf, wobei Typ II mit 13,2 % (7 von 53) und Typ III mit 9,5 % (2 von 21) innerhalb ihrer Gruppe vertreten waren.

Häufigster Erreger in unseren mikrobiologischen Untersuchungen war *Staphylococcus epidermidis*, gefolgt von *Staphylococcus aureus*. Insgesamt fielen 59 Infektionen auf die *Staphylococcus*-Spezies und 13 auf die *Streptokokken*-Spezies.

5.10 Spätinfektion

Eine Spätinfektion entwickelt sich gewöhnlich aus einer hämatogenen Streuung von Bakterien aus einem entfernt liegenden Fokus. Bei einer akuten ablaufenden Spätinfektion lässt sich das gleiche Spektrum an Erregern nachweisen, wie bei einer Frühinfektion. Chronische Spätinfektionen haben hauptsächlich *Staphylococcus epidermidis* als Erreger. Eine Reihe von Faktoren sind mit der tiefen Spätinfektion assoziiert, einige dieser Faktoren sind der Immunstatus des Patienten, inklusive Diabetes mellitus, Adipositas, Unterernährung, Verwendung von Glukokortikoiden, Harnwegsinfektion, rheumatoide Arthritis. Andere Faktoren sind abhängig von der Virulenz des Erregers, gramnegative Erreger sind mehr aggressiv als grampositive [Ortega-Andreu et al. 2002].

5.11 Metallnachweis aus ausgesuchten Proben mit Hilfe der induktiv-gekoppelten Plasma Massenspektroskopie

In dieser Arbeit wurden weiterhin ausgewählte Proben mithilfe der Massenspektroskopie auf oben genannte Elemente untersucht. Aufgrund großer quantitativer Abweichungen, die Untersuchungen wurden durch zwei unterschiedliche Massenspektrometer und die Gewinnung der Proben erfolgte aus dem im Paraffinblock eingebetteten Material, ließ sich hier nur noch ein qualitativer Nachweis rechtfertigen.

Als Aussagen lässt sich hier nur festzustellen, dass in den Proben Elemente nachgewiesen werden konnten, welche sich in den Prothesenlegierungen befinden bzw. aufgrund der Zementierung vorliegen. Eine Abhängigkeit vom Membrantyp konnte nicht gesehen werden. Eine standardisierte intraoperative Entnahme der Probe ohne vorherige Einbettung in Paraffin und entsprechend zügige Analyse mit der ICP-MS, wäre hier zur quantitativen Beurteilung und zum Auffinden möglicher Korrelationen, z. B. eine erhöhte Abriebmenge bei Typ I-Membranen, nötig.

5.12 Reliabilität der Klassifikation

Die von unseren Kooperationspartnern eingesandten Proben waren zum Großteil (95,8 %) im Sinne der histologischen Klassifikation gut zu verwerten.

Zwei Untersucher haben unabhängig voneinander die Proben beurteilt und klassifiziert. Die Bestimmung des κ -Wertes $\kappa = 0,765$ ($p < 0,0005$) zeigte eine gute Übereinstimmung (nach [Altman 1999], siehe Tabelle 10, Seite 47) der Einteilung in die vier histopathologischen Typen durch die Untersucher. Die vorgeschlagenen histopathologische Typisierung besitzt dementsprechend eine gute inter observer Reliabilität und bestätigt, dass diese Klassifikation für eine standardisierte Befundung geeignet ist.

5.13 Periprothetische Membran vom Mischtyp (Typ III)

Die periprothetische Membran vom Mischtyp wurde in 22 Fällen diagnostiziert (7,6 % von allen Fällen, 8,6 % von den vier Membrantypen). In diesen Membranen konnten histologische Zeichen einer Infektion als auch einer Fremdkörperreaktion auf die Abriebprodukte der Prothese gesehen werden. Welcher Mechanismus für die Lockerung verantwortlich ist, kann nicht eindeutig ausgemacht werden, möglicherweise sind beide Vorgänge letztlich für die Lockerung notwendig. Letztendlich ist aber die Information über ein infektiöses Geschehen wichtig für den behandelnden Orthopäden.

5.14 Periprothetische Membran vom Indifferenztyp (Typ IV)

In dieser Arbeit wurde die Quantität der periprothetischen Membran vom Indifferenztyp (Typ IV) mit einem Anteil von 17,4 % (n = 48) an den vier Membrantypen erfasst (16,7 % von allen Fällen). Das histopathologische Bild enthielt weder Zeichen der aseptischen oder septischen Lockerung. Bei den zementierten Prothesen war ihr Auftreten mit n = 11 (7,7 % von den zementierten Prothesen) signifikant ($p < 0,005$, Chi-Quadrat-Test) geringer als bei nicht-zementierten Prothesen mit n = 33 (29,5 % von den nicht-zementierten Prothesen). Die mittlere Prothesenstandzeit lag bei der Typ IV Membran mit 5,5 Jahren zwischen der durchschnittlichen Standzeit der abriebinduzierten Lockerung (10,4 Jahre) und der infektiösen Lockerung (2,7 Jahre).

Der Entstehungsmechanismus der Typ IV Membran ist bisher nicht spezifisch untersucht worden. Hinweise sprechen dafür, dass die mechanische Belastung einen wesentlichen Faktor darstellt. Wobei anzumerken wäre, dass die Bildung einer synoviaartigen Interface Membran, in der Frühphase bei noch fest sitzender Prothese bis zu einem gewissen Grad als normal angesehen werden kann, erst bei progredienter Entwicklung erfolgt im weiteren Verlauf die Lockerung [Goldring et al. 1983, Pap et al. 2001]. Mikrobewegungen der Prothese, wie sie zum Beispiel bei insuffizient fixierten Prothesen auftreten, können zu einem zu starken Druck auf das umliegende Gewebe führen. Eine zu starke Kraft kann auch Folge einer ungünstigen Verteilung der Traglast auf den Knochen mit daraus resultierender Druckschädigung des Knochens sein, wie sie zum Beispiel bei schlechtem Prothesendesign auftreten können. Es entstehen Schäden in Form von Frakturen der Knochentrabekel, Quetschungen des Knochenmarks und Entwicklung von Hämatomen [Willert und Buchhorn 1999].

Im Tiermodell wurde von Skripitz und Mitarbeiter im Jahre 2000 erstmals gezeigt, dass allein Druckbelastung in Abwesenheit von Abriebpartikeln oder infektiösem Geschehen zu Osteolysen führen kann [Skripitz et al. 2000]. Die Membran von Indifferenztyp könnte Ausdruck einer fehlbelastungsbedingten Osteolyse sein. Es könnte sich um ein Narbengewebe handeln, welches als Folge der initialen Mikrotraumen zurückbleibt.

Ausgedehnte Fibrosen und Nekrosen wurden wiederholt auch bei Anwesenheit von PE und PMMA-Abriebpartikeln beobachtet [Bos et al. 1991].

Dies kann in der chronisch granulomatösen Entzündungsreaktion des Gewebes, insbesondere auf die PMMA- und PE-Abriebpartikel liegen, die schließlich zu einer Fibrosierung des Gewebes führt [Boss et al. 1994].

Eine deutliche Unterscheidung von drei histologischen Zonen, wie sie in der Literatur unter anderem von Goldring und Mitarbeiter an Knochen-Zement-Interface-Membranen beschrieben wurde, konnten wir in unserer Untersuchung, ebenso wie Bos und Mitarbeiter 1990, nicht ausmachen [Boss et al. 1994, Goldring et al. 1983, Bos et al. 1990].

Für die Diagnose in eine der vier Membrantypen, ist es wichtig das ausreichend Probenmaterial zur Verfügung steht und ggf. komplett aufgearbeitet wird, da Reaktionen des Gewebes auf Abriebmaterial oder aber neutrophile Infiltrate lokal begrenzt auftreten können und somit die Gefahr besteht das histopathologisch charakteristische Areal zu übersehen [Pandey et al. 1999].

5.15 Nekrosen

Die Bedeutung von Nekrosen, insbesondere bei den Membrantypen I und III, ist nicht eindeutig. Löhrs und Bos beschreiben, dass sich Nekrosen in allen Fällen zeigten, die länger als 2 Jahre implantiert waren. Nach Langzeitimplantation wurden ausgedehnte scharf begrenzte nekrotische Areale von histiozytären Infiltraten sowie fibrinöses Gewebe gesehen, manchmal in einer Ausbreitung von mehr als einem Drittel der Pseudokapsel. Dies nehmen beide als Indikation dafür, dass Nekrose nicht ein alleiniges Resultat von degenerativen Zellveränderungen ist, sondern auch ein Produkt von mechanischen Bewegungen der Kapsel ist [Löhrs und Bos 1994]. Dies ist gut vorstellbar bei Prothesen, die nicht fest sitzen bzw. einem Prothesendesign mit ungünstiger Kraftverteilung und es dadurch konsekutiv zu Drucknekrosen durch zu hohe Kräfte kommt. Willert bietet eine weitere Erklärung an, er sieht Nekrosen aus als Folgezustand der Fremdkörperreaktion an, insbesondere größere Fremdkörpergranulome zeigten die Tendenz, aufgrund der Gefäßinsuffizienz, zentral nekrotisch zu werden [Willert und Buchhorn 1999].

Des Weiteren werden Nekrosen häufig bei zementierten Prothesen berichtet, was einen Verdacht auf PMMA wirft, Untersuchungen haben gezeigt, dass der ausgehärtete Knochenzement gut toleriert wird, aber die zugegebenen Kontrastmittel (Zirkoniumdioxid oder Bariumsulfat) und Reste von Stabilisatoren und Polymerisationschemikalien verantwortlich für eine Abkapslung von fibrösem Gewebe und Mineralisationsdefekten am Knochen sind [Willert und Buchhorn 1999, Löhrs und Bos 1994]. Insgesamt ist die Suche nach Abriebpartikeln in nekrotischen Arealen daher angebracht.

5.16 Lymphozytäre Infiltrate, eosinophile Granulozyten

Lymphozytäre Infiltrate sind im geringeren Ausmaß in der periprothetischen Membran zu beobachten. Willert und Mitarbeiter vermuten hierbei eine Hypersensibilitätsreaktion gegenüber Metallen, wie Cobalt, Chrom und Nickel. Diese können eine Spättypüberempfindlichkeitsreaktion Typ IV nach Coombs und Gell hervorrufen, gegenüber Metalimplantaten stehen Typ IV-Reaktionen im Vordergrund. Eine zentrale Rolle spielen T-Lymphozyten. Ob allerdings allergiebedingt eine Lockerung entstehen kann, ist nicht bewiesen [Thomas 2003, Willert et al. 2000, Willert et al. 2005].

Neben lymphoplasmatischen Infiltraten wurde in der Literatur das gelegentliche Auftreten von eosinophilen Infiltrationen berichtet, welches mit einer allergischen Reaktion gleichgesetzt wurde. Wir konnten in den von uns untersuchten 288 Fällen keine eosinophilen Granulozyten beobachten und entschieden uns keine periprothetische Membran vom allergischen Typ zu definieren. Dies geschah auch in dem Hinblick darauf, dass bisher keine histopathologischen Zeichen, die eindeutig für eine Allergie sprechen, benannt beziehungsweise auf Ihre Sensitivität und Spezifität untersucht wurden und dementsprechend Zuverlässigkeit sind [Boss et al. 1994, Pizzoferrato et al. 1988]. Sollten bei der Befundung eosinophile Granulozyten beobachtet werden, müssen diese kritisch mit der Klinik betrachtet werden. Eine Ermittlung der verwendeten Materialien in der alten Prothese, insbesondere der Metalle in der Legierung sollte erfolgen, um eine Allergietestung auf die Komponenten vorzunehmen, damit diese in die Entscheidung für eine neue Endoprothese einfließen kann.

5.17 Datenübermittlung und Umgang mit der Probe

Wünschenswert für die Diagnostik ist eine vollständige Übermittlung der klinischen Daten (Prothesenstandzeit, Prothesengleitpaarung, Zementierung, serologische Entzündungsparameter, mikrobiologischer Befund, relevante Grunderkrankungen z. B. rheumatoide Arthritis) vom Orthopäden/Unfallchirurgen zum Pathologen. Die eingesandten Gewebe sollten nach Möglichkeit vollständig eingebettet sein, insbesondere sollte der Entnahmeort (Neokapsel, Tibia-, Schaft- oder Pfannenbereich) vermerkt sein. Dies gestattet eine bessere Zuordnung der Abriebpartikel, wie auch der leeren Räume, die durch herausgelöste Partikel entstanden sind. Eine polarisationsoptische Untersuchung sollte Standard sein, um Abriebpartikel differenzieren zu können bzw. zum Teil Partikel wie Polyethylen erst durch ihre Doppelbrechung sichtbar werden.

6 Zusammenfassung

Die Endoprothesenlockerung stellt die häufigste Komplikation der Endoprothetik dar, sie zieht eine Revisionsoperation nach sich, in der die periprothetische Membran und die Neokapsel entfernt werden.

Mit der vorliegenden Dissertation werden histomorphologische Kriterien definiert, anhand derer vier Typen der periprothetischen Membran unterschieden werden: Abriebinduzierter Typ (Typ I), infektiöser Typ (Typ II), Mischtyp (Typ III) und Indifferenztyp (Typ IV).

Die mittlere Prothesenstandzeit der Hüftprothesen war mit 8,3 Jahren gegenüber Knieprothesen mit 4,3 Jahren mit $p < 0,0005$ signifikant länger.

Die mittlere Prothesenstandzeit der Typ I-Membran war mit 10,4 Jahren gegenüber 2,7 Jahren bei der Typ II-, 5,1 Jahren bei der Typ III- und 5,5 Jahren bei der Typ IV-Membran mit $p < 0,0005$ signifikant länger.

Zementierte Prothesen waren mit einer mittleren Prothesenstandzeit von 8,6 Jahren gegenüber nicht zementierten mit 6,2 Jahren mit $p < 0,05$ signifikant länger implantiert. In dieser Untersuchung zeigte sich eine signifikant längere mediane Standzeit der Prothesen mit 14,6 Jahren bei Patienten, die 50 Jahre und jünger waren, gegenüber 5,7 Jahren bzw. 3,3 Jahren bei Patienten zwischen 50 und 65 Jahren und älter als 65 Jahre.

Die histopathologische Typisierung zeigte eine gute inter observer Reliabilität ($\kappa = 0.765$, $p < 0,0005$) und wies eine gute Korrelation ($\kappa = 0,713$, $p < 0,0005$) zu den mikrobiologischen Resultaten auf.

Das hier vorgeschlagene histopathologische Klassifikationssystem ermöglicht durch die übersichtliche Typisierung der periprothetischen Membran, eine standardisierte Diagnostik im Alltag des Pathologen und des Orthopäden. Sie gibt den behandelnden Arzt ein weiteres Kriterium für die Entscheidung zwischen infektiöser und nicht-infektiöser Prothesenlockerung an die Hand und kann schließlich die weiteren therapeutischen Maßnahmen beeinflussen. Prothesentypen mit verstärktem Abrieb können im Sinne einer Qualitätskontrolle identifiziert und dann gegebenenfalls nicht mehr verwendet werden. Die Membran vom Indifferenztyp (Typ IV) wurde erstmalig in einem Klassifikationssystem etabliert. Zusätzlich ermöglicht diese Klassifikation eine Vergleichbarkeit der wissenschaftlichen Arbeiten über die periprothetische Membran.

7 Literatur

1. Albrektsson T, Albrektsson B. Osseointegration of bone implants. A review of an alternative mode of fixation. *Acta Orthop Scand*. 1987 Oct; 58(5):567-77.
2. Altman DG. *Practical statistics for medical research*. Chapman & Hall, London. 1999; 404-405
3. An YH, Friedman RJ. Concise review of mechanisms of bacterial adhesion to biomaterial surfaces. *J Biomed Mater Res*. 1998 Fall; 43(3):338-48. Review.
4. Arnold P, Schüle B, Schroeder-Boersch H, Jani L. Überblick und Ergebnisse der ARO-Multicenterstudie [Review of the results of the ARO multicenter study]. *Orthopäde*. 1998 Jun; 27(6):324-32.
5. Aspenberg P, Goodman S, Toksvig-Larsen S, Ryd L, Albrektsson T. Intermittent micromotion inhibits bone ingrowth. Titanium implants in rabbits. *Acta Orthop Scand*. 1992 Apr; 63(2):141-5.
6. Athanasou NA, Pandey R, de Steiger R, Crook D, Smith PM. Diagnosis of infection by frozen section during revision arthroplasty. *J Bone Joint Surg Br*. 1995 Jan; 77(1):28-33.
7. Athanasou NA, Pandey R, de Steiger R, McLardy Smith P. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1997 Sep; 79(9):1433-4.
8. Banit DM, Kaufer H, Hartford JM. Intraoperative frozen section analysis in revision total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 2002 Aug; (401):230-8.
9. Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME, Morrey BF. Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. *J Bone Joint Surg Am*. 2002 Feb; 84-A(2):171-7.
10. Bos I, Zagorski M, Boos C, Krüger S. Histopathologische Diagnostik der infektiösen Gelenkendoprothesenlockerung [Histopathologic diagnosis of infectious loosening of joint prostheses]. *Pathologe*. 2008 Jul; 29(4):280-6.
11. Bos I. Gewebereaktionen um gelockerte Hüftgelenkendoprothesen. Eine histologische Studie an Sekundärkapseln und Interfacemembranen. *Orthopäde*. 2001 Nov; 30(11):881-9.

12. Bos I, Fredebold D, Diebold J, Löhrs U. Tissue reactions to cemented hip sockets. Histologic and morphometric autopsy study of 25 acetabula. *Acta Orthop Scand*. 1995a Feb; 66(1):1-8.
13. Bos J, Berner J, Diebold J, Löhrs U. Histologische und morphometrische Untersuchungen an Femora mit stabilen Hüftgelenksendoprothesen. Eine Autopsiestudie mit besonderer Berücksichtigung der zur Spätlockerung führenden Faktoren. [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*. 1995b Sep-Oct; 133(5):460-6.
14. Bos I, Lindner B, Seydel U, Johannisson R., Dörre E., Henßge J, Löhrs U. Untersuchungen über die Lockerungsursache bei zementierten Hüftgelenkendoprothesen. *Z. Orthop*. 1990; 128:73-82
15. Bos I, Löhrs U. Morphologie der Sekundärkapsel bei Hüftgelenkendoprothesen und Bedeutung des Materialabriebs. Eine Untersuchung an Autopsien. [Morphology of the secondary capsule in hip joint endoprosthesis and significance of substance abrasion. A study of autopsies] *Pathologe*. 1991a Mar; 12(2):82-8.
16. Bos I, Meeuwssen E, Henßge EJ, Löhrs U. Unterschiede des Polyäthylenabriebs bei Hüftgelenkendoprothesen mit Keramik- und Metall-Polyäthylenpaarung der Gleitflächen – Ein Untersuchung an Operations- und Autopsiematerial -. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*. 1991b Nov-Dec; 129(6):507-15.
17. Boss JH, Shajrawi I, Dekel S, Mendes DG. The bone-cement interface: histological observations on the interface of cemented arthroplasties within the immediate and late phases. *J Biomater Sci Polym Ed*. 1993; 5(3):221-30.
18. Boss JH, Shajrawi I, Mendes DG. The nature of the bone-implant interface. The lessons learned from implant retrieval and analysis in man and experimental animal. *Med Prog Technol*. 1994; 20(3-4):119-42. Review.
19. Breitenseher MJ, Mayerhöfer M, Gottsauner-Wolf F, Krestan C, Toma CD, Imhof H. Bildgebung bei Hüftendoprothesen. *Radiologe*. 2002 Jun; 42(6):474-9.
20. Burton DS, Schurman DJ. Hematogenous infection in bilateral total hip arthroplasty. Case report. *J Bone Joint Surg Am*. 1975 Oct; 57(7):1004-5.

21. Dominkus M, Wanivenhaus AH, Morscher M, Powell G, Krismer M, Wöfl G. Different cup migration in rheumatoid arthritis and arthrosis: a radiographic analysis of 127 uncemented acetabular cups. *Acta Orthop Scand*. 1998 Oct; 69(5):455-62.
22. Fehring TK, McAlister JA. Frozen histologic section as a guide to sepsis in revision joint to arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*. 1994 Jul; (304):229-337
23. Feldman DS, Lonner JH, Desai P, Zuckerman JD. The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 1995 Dec; 77-A(12):1807-13.
24. Fink B, Berger I, Siegmüller C, Fassbender HG, Meyer-Scholten C, Tillmann K, Rüter W. Recurring synovitis as a possible reason for aseptic loosening of knee endoprostheses in patients with rheumatoid arthritis. *J Bone Joint Surg Br*. 2001 May; 83(4):604-8.
25. Gallo J, Kamamínek P, Tichá V, Riháková P, Ditmar R. Particle Disease. A comprehensive theory of periprosthetic osteolysis: A review. *Biomed. Papers*. 2002 Sep; 146 (2):21-28
26. Garcia-Cimbrelo E, Cruz-Pardos A, Madero R, Ortega-Andreu M. Total hip arthroplasty with use of the cementless Zweymuller Alloclassic system. A ten to thirteen-year follow-up study. *J Bone Joint Surg Am*. 2003 Feb; 85-A(2):296-303.
27. Gehrke T, Sers C, Morawietz L, Fernahl G, Neidel J, Frommelt L, Krenn V. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand is expressed in resident and inflammatory cells in aseptic and septic prosthesis loosening. *Scand J Rheumatol*. 2003; 32(5):287-94.
28. Gentsch C, Kaiser E, Plutat J, Sellckau R, Wodtke J, Delling G. cDNA-Arrays, Zytokin-Expressionsprofil aseptisch gelockerter Femurschaftprothesen. [cDNA array approach to cytokine expression profile of aseptic loosened hip arthroplasty] *Pathologe*. 2002 Sep;23(5):373-8. Epub 2002 Aug 21. Erratum in: *Pathologe*. 2002 Nov; 23(6):425.
29. Goldring SR, Schiller AL, Roelke M, Rourke CM, O'Neil DA, Harris WH. 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*. 1983 Jun; 65(5):575-84.
30. Gristina AG. Biomaterial-centered infection: microbial adhesion versus tissue integration. *Science*. 1987 Sep 25; 237(4822):1588-95.

31. Gröbl A, Chiari C, Gruber M, Kaider A, Gottsauner-Wolf F. Cementless total hip arthroplasty with a tapered, rectangular titanium stem and a threaded cup: a minimum ten-year follow-up. *J Bone Joint Surg Am.* 2002 Mar; 84-A(3):425-31.
32. Hahn M, Vogel M, Schultz C, Niecke M, Delling G. Histologische Reaktionen an der Knochen-Implantat-Grenze und der Corticalis nach mehrjährigem Hüftgelenkersatz. *Chirurg.* 1992 Nov; 63(11):958-63.
33. Hansen T, Otto M, Buchhorn GH, Scharnweber D, Gaumann A, Delank KS, Eckardt A, Willert HG, Kriegsmann J, Kirkpatrick CJ. New aspects in the histological examination of polyethylene wear particles in failed total joint replacements. *Acta Histochem.* 2002; 104(3):263-9.
34. Hanssen AD, Rand JA. Evaluation and treatment of infection at the site of a total hip or knee arthroplasty. *Instr Course Lect.* 1999; 48:111-22. Review.
35. Harris WH. The problem is osteolysis. *Clin Orthop Relat Res.* 1995 Feb; (311):46-53.
36. Itonaga I, Sabokbar A, Murray DW, Athanasou NA. Effect of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand on osteoclast formation by arthroplasty membrane derived macrophages. *Ann Rheum Dis.* 2000 Jan; 59(1):26-31.
37. Jahoda D., Sosna A., Landor I., Vavřík, Pokorný D. Zweizeitige Operation zur Behandlung tiefer Infektionen bei Hüftendoprothesen unter Verwendung eines kanülierten Platzhalters. *Operat Orthop Traumatol.* 2003; 1:57-69
38. Jellicoe PA, Cohen A, Campbell P. Haemophilus parainfluenzae complicating total hip arthroplasty: a rapid failure. *J Arthroplasty.* 2002 Jan; 17(1):114-6.
39. Kadoya Y, Revell PA, Kobayashi A, al-Saffar N, Scott G, Freeman MA. Wear particulate species and bone loss in failed total joint arthroplasties. *Clin Orthop Relat Res.* 1997 Jul; (340):118-29.
40. Katzer A, Löhr JF. Frühlockerung von Hüftgelenkendoprothesen. *Deutsches Ärzteblatt.* 2003 Mar; 100(12):784-790
41. König A, Grussund J, Kirchner S. Ergebnisse der Press-Fit-Condylar-Prothese (PFC). In Eulert J, Hassenpflug J (Hrsg) *Praxis der Endoprothetik.* Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo. 2001; 226-233

42. Krismer M, Stockl B, Fischer M, Bauer R, Mayrhofer P, Ogon M. Early migration predicts late aseptic failure of hip sockets. *J Bone Joint Surg Br.* 1996 May; 78(3):422-6.
43. Lassus J, Salo J, Jiranek WA, Santavirta S, Nevalainen J, Matucci-Cerinic M, Horak P, Konttinen Y. Macrophage activation results in bone resorption. *Clin Orthop Relat Res.* 1998 Jul; (352):7-15. Review.
44. Lintner F, Bohm G, Bosch P, Brand G, Endler M, Zweymüller K. Ist hochdichtes Polyäthylen als Implantatmaterial zur zementfreien Verankerung von Hüftendoprothesen geeignet? Eine histomorphologische Untersuchung an explantierten Polyäthylenschraubpfannen. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1988 Dec;126(6):688-92.
45. Löhrs U, Bos I. The pathology of artificial joints. *Curr Top Pathol.* 1994; 86:1-51. Review.
46. Lonner JH, Desai P, Dicesare PE, Steiner G, Zuckerman JD. The reliability of analysis of intraoperative frozen sections for identifying active infection during revision hip or knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 1996 Oct; 78(10):1553-8.
47. Mahomed NN, Barrett JA, Katz JN, Phillips CB, Losina E, Lew RA, Guadagnoli E, Harris WH, Poss R, Baron JA. Rates and outcomes of primary and revision total hip replacement in the United States medicare population. *J Bone Joint Surg Am.* 2003 Jan; 85-A(1):27-32.
48. Malchau H, Herberts P, Eisler T, Garellick G, Soderman P. The Swedish Total Hip Replacement Register. *J Bone Joint Surg Am.* 2002;84-A *Suppl* 2:2-20. Erratum in: *J Bone Joint Surg Am.* 2004 Feb; 86-A(2):363.
49. Mirra JM, Marder RA, Amstutz HC. The pathology of failed total joint arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res.* 1982 Oct; (170):175-83.
50. Mirra JM, Amstutz HC, Matos M, Gold R. The pathology of the joint tissues and its clinical relevance in prosthesis failure. *Clin Orthop Relat Res.* 1976 Jun; (117):221-40.
51. Morawietz L, Gehrke T, Frommelt L, Grätze P, Bosio A, Möller J, Gerstmayer B, Krenn V. Differential gene expression in the periprosthetic membrane: lubricin as a new possible pathogenetic factor in prosthesis loosening. *Virchows Arch.* 2003 Jul; 443(1):57-66. Epub 2003 May 29.

52. Ortega-Andreu M, Rodriguez-Merchan EC, Aguera-Gavalda M. Brucellosis as a cause of septic loosening of total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*. 2002;17(3):384-387
53. Pandey R, Berendt AR, Athanasou NA. Histological and microbiological findings in non-infected and infected revision arthroplasty tissues. The OSIRIS Collaborative Study Group. Oxford Skeletal Infection Research and Intervention Service. *Arch Orthop Trauma Surg*. 2000; 120(10):570-4.
54. Pandey R, Drakoulakis E, Athanasou NA. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision arthroplasty tissues. *J Clin Pathol*. 1999 Feb; 52(2):118-23.
55. Pap G, Machner A, Rinnert T, Hörler D, Gay RE, Schwarzberg H, Neumann W, Michel BA, Gay S, Pap T. Development and characteristics of a synovial-like interface membrane around cemented tibial hemiarthroplasties in a novel rat model of aseptic prosthesis loosening. *Arthritis Rheum*. 2001 Apr; 44(4):956-63.
56. Pizzoferrato A, Ciapetti G, Savarino L, Stea S, Tarabusi C. Results of histological grading on 100 cases of hip prosthesis failure. *Biomaterials*. 1988 Jul; 9(4):314-8. Erratum in: *Biomaterials* 1988 Nov; 9(6):546.
57. Plenk H Jr. Prosthesis-bone interface. *J Biomed Mater Res*. 1998 Winter; 43(4):350-5. Review.
58. Proctor RA, van Langevelde P, Kristjansson M, Maslow JN, Arbeit RD. Persistent and relapsing infections associated with small-colony variants of *Staphylococcus aureus*. *Clin Infect Dis*. 1995 Jan; 20(1):95-102.
59. Rader ChP, Baumann B, Rolf O, Radke S, Hendrich Ch, Schütze N, Seufert J, Jakob F. Nachweis von differenziert exprimierten Genen durch die Array-Filter-Analyse bei der Partikelkrankheit. [Detection of differentially expressed genes in particle disease using array-filter analysis.] *Biomed Tech (Berl)*. 2002 May; 47(5):111-6.
60. Rader CP, Hendrich C, Löw S, Walther M, Eulert J. 5- bis 8-Jahres-Ergebnisse nach Hüfttotalendoprothese mit der Müller-Geradschaftprothese (zementierter TiAl-Nb-Schaft. [5- to 8-year results of total hip endoprosthesis implantation with the Muller straight shaft prosthesis (cemented TiAlNb shaft)]. *Unfallchirurg*. 2000 Oct; 103(10):846-52.

61. Ruchholtz S, Täger G, Nast-Kolb D. Die infizierte Hüftgelenksendoprothese. [The periprosthetic total hip infection]. *Unfallchirurg*. 2004 Apr;107(4):307-17; quiz 318-9.
62. Sakai H, Jingushi S, Shuto T, Urabe K, Ikenoue T, Okazaki K, Kukita T, Kukita A, Iwamoto Y. Fibroblasts from the inner granulation tissue of the pseudocapsule in hips at revision arthroplasty induce osteoclast differentiation, as do stromal cells. *Ann Rheum Dis*. 2002 Feb; 61(2):103-9.
63. Santavirta S, Xu JW, Hietanen J, Ceponis A, Sorsa T, Kontio R, Konttinen YT. Activation of periprosthetic connective tissue in aseptic loosening of total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res*. 1998 Jul; (352):16-24.
64. Schmalzried TP, Jasty M, Rosenberg A., Harris WH. Histologic Identification of Polyethylene Wear Debris Using Oil Red O Stain. *J Appl Biomater*. 1993; (4):119-125.
65. Schmalzried TP, Kwong LM, Jasty M, Sedlacek RC, Haire TC, O'Connor DO, Bragdon CR, Kabo JM, Malcolm AJ, Harris WH. The mechanism of loosening of cemented acetabular components in total hip arthroplasty. Analysis of specimens retrieved at autopsy. *Clin Orthop Relat Res*. 1992 Jan; (274):60-78.
66. Schroeder-Boersch H, Arnold P, Schüle B, Jani L. Die Radiologischen Ergebnisse der ARO-Multicenterstudie. [Radiologic results of the ARO multicenter study]. *Orthopäde*. 1998 Jun; 27(6):333-40.
67. Schüle B, Schroeder-Boersch H, Arnold P, Jani L., Implantatversager nach Hüft-TEP-Implantation, Vergleich bei Patienten mit primärer Koxarthrose, rheumatischer Arthritis und Dysplasiekoxarthrose. [Implant failure after total hip replacement. Comparison of patients with primary coxarthrosis, rheumatoid arthritis and dysplastic coxarthrosis], *Orthopäde*. 1998 Jun; 27(6):341-8.
68. Stukenborg-Colsman C, Ostermeier S, Windhagen H. Welchen Einfluss hat Übergewicht auf die Ergebnisse von Hüft- und Knieendoprothesen?. *Orthopäde*. 2005 Jun; 34(7):664-667
69. Thomas P.. Allergien durch Implantatwerkstoffe. *Orthopäde*. 2003 Jan;32(1):60-4.
70. Virolainen P, Lähteenmäki H, Hiltunen A, Sipola E, Meurman O, Nelimarkka O. The reliability of diagnosis of infection during revision arthroplasties. *Scand J Surg*. 2002; 91(2):178-81.
71. von Eiff C, Lindner N, Proctor RA, Winkelmann W, Peters G. Auftreten von Gentamicin-resistenten Small Colony Variants von *S. Aureus* nach Einsetzen von Genta-

- micin-Ketten bei Osteomyelitis als mögliche Ursache von Rezidiven. [Development of gentamicin-resistant Small Colony Variants of *S. aureus* after implantation of gentamicin chains in osteomyelitis as a possible cause of recurrence] *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1998 May-Jun; 136(3):268-71.
72. von Knoch M, Buchhorn G, von Knoch F, Köster G, Willert HG. Intracellular measurement of polyethylene particles. A histomorphometric study. *Arch Orthop Trauma Surg.* 2001 Jul; 121(7):399-402.
73. Wagner H, Wagner M. Infizierte Hüftgelenkprothesen. Gesichtspunkte für den einzeitigen und zweizeitigen Prothesenwechsel. [Infected hip joint prosthesis. Viewpoints for 1-stage and 2-stage prosthesis exchange] *Orthopäde.* 1995 Aug; 24(4):314-8.
74. Willert HG, Broback LG, Buchhorn GH, Jensen PH, Koster G, Lang I, Ochsner P, Schenk R. Crevice corrosion of cemented titanium alloy stems in total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Dec; (333):51-75.
75. Willert HG, Buchhorn GH. The biology of the loosening of hip implants. *European Instructional Course Lectures, The British Society of Bone and Joint Surgery* 1999; (4):58-82
76. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Flury R, Windler M, Koster G, Lohmann CH. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am.* 2005 Jan; 87(1):28-36.
77. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A, Lohmann CH. Histopathologische Veränderungen bei Metall/Metall-Gelenken geben Hinweise auf eine zellvermittelte Überempfindlichkeit. *Osteologie* 2000; 9(3):165-179.
78. Willert HG, Semlitsch M. Tissue reactions to plastic and metallic wear products of joint endoprotheses. *Clin Orthop Relat Res.* 1996 Dec; (333):4-14.
79. Williams D, Adams D, Mort E. A histochemical method for the detection of metals in tissues, with reference to the use of surgical implants. *Microsc Acta.* 1978 Sep; 81(1):1-7.
80. Wirtz DC, Niethard FU. Ursachen, Diagnostik und Therapie der aseptischen Hüftendoprothesenlockerung – eine Standortbestimmung. [Etiology, diagnosis and therapy of aseptic hip prosthesis loosening--a status assessment]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb.* 1997 Jul-Aug; 135(4):270-80.

81. Wodtke J, Löhr JF. Das infizierte Implantat. [The infected implant]. Orthopäde. 2008 Mar; 37(3):257-67; quiz 268-9.
82. Zichner L, Lindenfeld T. In-vivo-Verschleiß der Gleitpaarungen Keramik-Polyethylen gegen Metall-Polyethylen. Orthopäde. 1997; 26:129-134
83. Zimmerli W. Die Rolle der Antibiotika in der Behandlung der infizierten Gelenkprothesen. [Role of antibiotics in the treatment of infected joint prosthesis] Orthopäde. 1995 Aug; 24(4):308-13.

8 Lebenslauf

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

9 Publikationsliste

1. Morawietz L, Classen RA, Schröder JH, 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 CP, Kirschner S, Lintner F, Rüter W, Bos I, Hendrich C, Kriegsmann J, Krenn V. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. *J Clin Pathol.* 2006 Jun; 59(6):591-7.
2. Morawietz L, Friederich M, Frommelt L, Gehrke T, Bosio A, Classen RA, Gerstmayer B, Krenn V. Differentielle Genexpression in der abriebinduzierten und infektiösen periprothetischen Membran gelockerter Knieendoprothesen. [Differential gene expression in the wear particle induced and infectious periprosthetic membrane of loosened knee-endoprotheses]. *Verh Dtsch Ges Pathol.* 2003; 87:204-14.
3. Morawietz L, Gehrke T, Classen RA, Barden B, Otto M, Hansen T, Aigner T, Stiehl P, Neidel J, Schröder JH, Frommelt L, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader ChP, Kirschner S, Lintner F, Rüter W, Skwara A, Bos I, Kriegsmann J, Krenn V. Vorschlag für eine Konsensus-Klassifikation der periprothetischen Membran gelockerter Hüft- und Knieendoprothesen. [Proposal for the classification of the periprosthetic membrane from loosened hip and knee endoprotheses]. *Pathologe.* 2004 Sep; 25(5):375-84.

10 Erklärung

„Ich, Rolf-Alexander Claßen, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Klassifikation der periprothetischen Membran gelockerter Hüft- und Knieendoprothesen“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Darmstadt, den 28.05.2009 Unterschrift: _____

11 Danksagung

Für technische Assistenz gebührt Frau Janine Karle und Ursula Schulz mein herzlicher Dank. Besonderen Dank gebührt Frau Gabrielle Fernahl, die eine großartige Unterstützung bei meinem Projekt war, „Sonderwünsche“ erfüllte und wenn es mal wieder schnell gehen sollte, sobald als möglich, darum kümmerte.

Für die umfangreiche Unterstützung bei der Metallabriebanalyse mittels ICPMS gilt mein besonderer Dank Fr. Müller (Fa. Schering, Berlin) und Hr. Wolf (Hahn-Meitner-Institut, Berlin-Wannsee).

Ein großes Danke an Frau Brigitte Wegener (ehemals Biomathematik der Charité und jetzt im wohlverdienten Ruhestand) für die hervorragende Beratung und die Geduld diese und jene Berechnung mit mir zu diskutieren.

Diese Arbeit entstand mit freundlicher Unterstützung durch den Gemeinnützigen Verein ENDO-Klinik e.V. und den Sonderforschungsbereich SFB 421 (Z3).

Bedanken möchte ich mich herzlich bei Professor Krenn für die Vergabe des Themas an mich und das damit verbundene Vertrauen, sowie für die gute Betreuung. Ebenso gebührt Dr. Lars Morawietz meinen Dank für die Betreuung, die wertvollen Ratschläge und Tipps, insbesondere für die aufbauenden Worte und die kritische Begleitung meiner Arbeit.

Vielen Dank bei all den Freunden, die meinen Weg begleitet haben und noch begleiten. Danke an meine Schwester Marianne, die ich nicht missen möchte.

Danke an meine Andrea für unzählig viele Dinge, insbesondere Danke dafür, dass Du unsere Tochter Ann-Lea am 13.08.2008 in unser Leben gebracht hast, für die vielen Nächte, in denen Du aufgestanden bist, um mir den Rücken für meine Arbeit und den Abschluss meiner Doktorarbeit freizuhalten und vieles vieles mehr.

Und zum Schluss möchte ich den Menschen danken, die mich mit Liebe groß gezogen haben, meinen Eltern.