
Aus der Orthopädischen Universitätsklinik
der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Direktor: Prof. Dr. med. C. H. Lohmann

**Histologische Versagensanalyse von
114 Metall/Metall-Großkopfhüftendoprothesen**

D i s s e r t a t i o n

zur Erlangung des Doktorgrades

Dr. med.

(doctor medicinae)

an der Medizinischen Fakultät
der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg

vorgelegt von Tina Müller
aus Magdeburg
Magdeburg Oktober 2016

Dokumentationsblatt

Müller, Tina:

Histologische Versagensanalyse von 114 Metall/Metall-Großkopfhüftendoprothesen – 2016. – 76 Bl.: 24 Abb., 6 Tab.

Die Studie analysierte klinisch, radiologisch, histologisch und anhand intraoperativer Befunde 114 Versagensfälle einer modularen Metall/Metall-Großkopfhüftendoprothese. Alle untersuchten Patienten zeigten bereits frühzeitig nach Implantation der Primärprothese klinische Symptome, welche auf eine Prothesenlockerung hindeuteten. Schon während der Revisionsoperation waren charakteristische Veränderungen im periprothetischen Gewebe makroskopisch sichtbar. Die gewonnenen Gewebeproben wurden in 5%igem Formalin fixiert. Die histologischen Proben wurden mit Hämatoxylin-Eosin gefärbt, mit monoklonalen anti-CD3- sowie anti-CD68-Antikörpern markiert und auf spezifische Gewebsveränderungen untersucht. Die histomorphologischen Untersuchungen wiesen in der Mehrheit der Fälle eine Fremdkörperreaktion auf. Mikroskopisch wurden in der Monozyten-/Makrophagenzytologie schwarze Metallpartikel gefunden. Es lässt sich vermuten, dass es bei Verwendung verschiedener Metalle mit unterschiedlichen biochemischen sowie physikalischen Eigenschaften in Kombination mit erhöhten Drehmomentkräften an der Konus-Steck-Verbindung folglich zu Mikrobewegungen, Schädigung der Passivierungsschicht und zu einem Fortschreiten der Korrosionsveränderung kommen kann. Dies führt zu einer Instabilität der Komponenten bei MoM-Großkopf-H-TEPs mit Partikelliberation in das periprothetische Gewebe und Entwicklung von Nekrosen. Histologisch handelt es sich hierbei um eine adverse Gewebereaktion auf metallische Abriebpartikel. Dies führt letztendlich zum Versagen der Prothesen.

Schlüsselwörter

- ❖ Hüftendoprothetik
- ❖ Metall/Metall-Gleitpaarung
- ❖ Großkopf
- ❖ Abrieb
- ❖ periprothetische Gewebereaktion

INHALTSVERZEICHNIS

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS.....	V
1 EINLEITUNG	1
1.1 Definition und Epidemiologie der Arthrose.....	1
1.2 Ätiologie und Pathogenese der Arthrose.....	2
1.3 Therapie der Arthrose	5
1.3.1 Gelenkerhaltende Operationen	5
1.3.2 Gelenkersetzende Operation	6
1.4 Endoprothetischer Gelenkersatz	7
1.4.1 Entwicklung des Gelenkersatzes.....	7
1.4.2. Problematik in der Standzeit von Prothesen	8
1.4.2.1 Septische Lockerung.....	8
1.4.2.2 Aseptische Lockerung.....	10
1.5 Hypothesen.....	15
2 MATERIALIEN UND METHODEN	16
2.1 Patientenkollektiv und präoperative Untersuchungen.....	16
2.2 Revisionsoperation	17
2.3 Histologie und Immunhistochemie	18
2.3.1 Fixierung der Proben	18
2.3.2 Histologische Analyse.....	18
2.3.2.1 Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung	18
2.3.2.2 Polymerkonjugat-Methode mittels ENVISION™	18
2.3.2.3 Lymphozyten-/Makrophagenfärbung	19
2.3.3 Materialien.....	20

3	ERGEBNISSE	22
3.1	Patientendaten	22
3.1.1.	Geschlechts- und Altersverteilung	22
3.1.2	Seitenverteilung	23
3.2.	Klinik und präoperative Ergebnisse	24
3.2.1	Symptome und Standzeit	24
3.2.2	Röntgendiagnostik und Kopfgrößen der implantierten Prothesen	24
3.3	Intraoperative Situation	26
3.3.1	Prothesen	26
3.3.2	Gewebemakroskopie	27
3.4	Histomorphologie	29
4	DISKUSSION	31
4.1	Patientendaten	31
4.2	Klinik und präoperative Daten	32
4.3	Intraoperative Daten	33
4.4	Histomorphologische Daten	37
4.5	Metallgehalt und elektrochemische Analysen	39
4.6	Aktuelle Konsensus-Empfehlungen	41
5	ZUSAMMENFASSUNG	43
6	LITERATURVERZEICHNIS	IX
7	ABBILDUNGSVERZEICHNIS	XIII
8	TABELLENVERZEICHNISS	XIV
9	DANKSAGUNG	XV
10	EHRENERKLÄRUNG	XVI
11	CURRICULUM VITAE	XVII

12 ANHANG	XXI
12.1 Metasul®- Gleipaarung	XXI
12.1.1 Metasul®-LDH™-Großkugelkopf	XXI
12.1.2 Durom®- Hüftpfanne.....	XXII
12.1.3 Die Gleitpaarung	XXIII
12.2 CLS®- Spotorno®- Schaft.....	XXV
12.3 Original M. E. Müller™- Geradschaft.....	XXVIII
12.4 Weber-Stühmer-Schaft.....	XXXII

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

Abb.	Abbildung
AG	Aktiengesellschaft
AK	Antikörper
ALTR	adverse local tissue reaction
ALVAL	aseptic lymphocytic vasculitis associated lesion
a.p.	anterior posterior
aqua dest.	destilliertes Wasser
ARMD	adverse reaction to metal debris (Pseudotumor)
ASC	apoptosis-associated speck-like protein
B-cell	bone marrow cell
BPO	Benzoylperoxid
bzw.	beziehungsweise
ca.	circa
CD 3	cluster of differentiation 3
CD 68	cluster of differentiation 68
cm	Zentimeter
Co	Kobalt
Co ²⁺	Kobaltionen
Cr	Chrom
Cr ³⁺	Chromionen
CrP	C-reaktives Protein
CT	Computertomographie
d.	der
DAB	Diaminobenzidine
DMT	N,N-Dimethyl-p-Toluidin
etc.	et cetera
et al.	und andere
Fa.	Firma
Fe	Eisen
g	Gramm

Abkürzungsverzeichnis

GM-CSF	granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
HE	Hämatoxylin-Eosin
HRP	horseradish peroxidase
H-TEP	Hüfttotalendoprothese
ICAM-1	intercellular adhesion molecule 1
ICP-MS	inductively coupled plasma mass spectrometry
IL-1	Interleukin 1
IL-1 β	Interleukin 1 β
IL-2	Interleukin 2
IL-4	Interleukin 4
IL-6	Interleukin 6
IL-8	Interleukin 8
IL-10	Interleukin 10
IL-12	Interleukin 12
IL-15	Interleukin 15
IL-18	Interleukin 18
Inc.	Incorporated
INF γ	Interferon γ
Jh.	Jahrhundert
LDH	large diameter head
LPS	Lipopolysaccharid
M	Kraftmoment
MARS-MRT	Metallartefakt reduzierende Sequenzen-Magnetresonanztomographie
MCP-1	monocyte chemotactic protein-1
M-CSF	macrophage colony-stimulating factor
ml	Milliliter
mm	Millimeter
Mn	Mangan
MMP-1,3	matrix-metalloproteinase 1,3
Mo	Molybdän
Mo ⁵⁺	Molybdänionen
MoM	Metall-on-Metall (Metall/Metall-Gleitpaarung)
Mon.	Monate

Abkürzungsverzeichnis

µl	Mikroliter
µm	Mikrometer
n	Anzahl
N	Stickstoff
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
Nalp3	Cryopyrin
Nb	Nobium
NF-κB	nuclear factor of kappa-light-chain-enhancer of activated B-cells
Ni	Nickel
Ni ²⁺	Nickelionen
NSAR	Nichtsteroidale Antirheumatika
OFE	Oberflächenersatz
o. g.	oben genannte
p	probability
PE	Polyethylen
PGE 2	Prostaglandin E2
PH	pondus hydrogenii („Gewicht des Wasserstoffs“)
RANKL	receptor activator of NF-κB Ligand
ROM	range of motion
ROS	reactive oxygen species
RP	Ruhepotential
sog.	sogenannte/s
Tab.	Tabelle
TEP	Totalendoprothese
T _H -Lymphocyte	T _{Helper} -Lymphocyte
Ti	Titan
TLR	Toll-like receptor
T-Lymphozyten	Thymus-Lymphozyten
TNFα	Tumornekrosefaktor α
UHMWPE	ultra-high-molecular-poly-ethylen
US	Ultraschall
usw.	und so weiter
v. a.	vor allem

Abkürzungsverzeichnis

VCAM-1	vascular cell adhesion protein 1
v. Chr.	vor Christus
VEGF	vascular endothelial growth factor
z. B.	zum Beispiel
Zr	Zirkonium
%	Prozent
°C	Grad Celsius
<	kleiner als
>	größer als
≥	größer-gleich
±	Plusminus
=	ist gleich

1 EINLEITUNG

1.1 Definition und Epidemiologie der Arthrose

Die Osteoarthritis ist das häufigste, auch als „degenerative Gelenkerkrankung“ bezeichnete Reaktionsmuster der Gelenke, welches stadienhaft progredient verlaufend zu einer vollständigen Zerstörung des hyalinen Gelenkknorpels führt, von einer variablen Entzündungsreaktion begleitet ist und letztendlich in einem Gelenkversagen mündet (terminale Läsion). (Riede et al. 2004)

Es sind vorwiegend die bradytrophischen Gewebe, wie Menisken, Sehnen und Gelenkknorpel, von den degenerativen Erscheinungen betroffen. Diese sind nicht oder nur schlecht durchblutet, haben einen langsamen Stoffwechsel und können daher auf jegliche Art von Schäden weder mit entzündlichen noch mit regenerativen Prozessen reagieren. Die mechanische Abnutzung sowie Zerstörung dieser bradytrophischen Gewebe steht bei den degenerativen Erkrankungen des Bewegungsapparates im Vordergrund. (Debrunner 2002) Besonders an den statisch stark belasteten Skelettabschnitten treten die Osteoarthrosen in Erscheinung. Sie neigen in den übrigen Regionen oft zum klinisch stummen Verlauf. Es handelt sich um eine chronische Erkrankung, welche sich über einen längeren Zeitraum hinzieht und stetig fortschreitet. Dabei sind vorübergehende Besserungen meist nicht von Dauer. (Dietel et al. 2012)

Von dem Krankheitsbild sind ausschließlich das Gelenk sowie das periartikuläre Gewebe betroffen. Somit bringt die Erkrankung keine systemischen Wirkungen, z.B. Erhöhung der Entzündungsparameter im Blut, mit sich. (Debrunner 2002) Die einzelnen Gelenke sind dabei etwa in folgender Reihenfolge betroffen: Wirbelgelenke, Hüft-, Knie-, Sprunggelenke, Hand-/Finger- und Fuß-/Zehngelenke. Es leiden etwa 15 % der Weltbevölkerung an einer Arthrose, wobei die Häufigkeit mit steigendem Lebensalter zunimmt. (Riede et al. 2004)

Durch eine verbesserte Lebenserwartung zeigt jenseits des 30. Lebensjahres bei jedem Menschen mindestens ein Gelenk arthrotische Veränderungen auf. Vor allem bei Frauen steigen die Zahlen ab dem 50. Lebensjahr an. So passiert es, dass jeder vierte Fünfzigjährige und jeder zweite Sechzigjährige Patient eine Arthrose des Hüftgelenks aufweist.

1.2 Ätiologie und Pathogenese der Arthrose

Ätiologisch unterscheidet man eine primäre von einer sekundären Arthroseform. Die primäre Arthrose (95 % der Fälle) ist idiopathischer Genese und ist mit steigendem Lebensalter assoziiert. Die sekundäre Arthrose (die übrigen 5 % der Fälle) tritt vor allem bei jüngeren Patienten auf und ist durch zahlreiche Erkrankungen und Verletzungen bedingt. Da seien zu nennen:

- ❖ die gestörte Gelenkmechanik auf Grund angeborener Gelenkfehlstellungen, Epiphysiolysis capitis femoris, Morbus Perthes oder idiopathischer Hüftkopfnekrose,
- ❖ die Gelenküberlastung bedingt durch Adipositas,
- ❖ die mikro- und makrotraumatische Gelenkschädigung, z.B. als Folge von Frakturen und Luxationen,
- ❖ gestörte Gelenkbiologie durch rheumatische Erkrankungen, Infekt oder Chondrokalzinose,
- ❖ sowie die Systemerkrankungen wie Diabetes mellitus, Akromegalie, Ochronose, Hämochromatose oder Hämophilie. (Riede et al. 2004)

Die Koxarthrose ist bedingt durch eine Fehlernährung des Knorpels, vor allem durch Wasserverlust im Alter, wodurch die Belastbarkeit sinkt. Die Gleiteigenschaften werden durch Knorpelschädigung verschlechtert. Der Verschleiß kann kontinuierlich und schnell fortschreiten. Letztendlich kommt es zu Verformungen, Verkalkungen und Entstehen von Knochenknorpeln im Bereich des Hüftgelenks. Pathogenetisch handelt es sich um ein multifaktoriell ausgelöstes, perpetuierendes Reaktionsmuster der artikulierenden Gelenkkörper, bedingt durch folgende, vermutlich sich überlagernde Mechanismen:

- ❖ Chondrozytäre Chondrolyse:

Es werden proinflammatorische Zytokine wie IL-1 und TNF α von den Knorpelzellen gebildet. Dies hat zur Folge, dass die Chondrozyten Metallproteinasen in die extrazelluläre Matrix abgeben. Diese wiederum bauen das Kollagen Typ II sowie Proteoglykane ab. Die Prostaglandinbildung wird ebenfalls gesteigert, welche die Begleitsynovialitis unterhält.

❖ Chondrozytenschwund:

Der programmierte Zelltod in Form einer Apoptose wird in den Knorpelzellen, vermutlich aufgrund unphysiologischer Belastungen, ausgelöst. Es entwickelt sich folglich eine numerische Atrophie des Gelenkknorpels. (Riede et al. 2004)

Es zeigt sich ein stadienhafter Verlauf.

❖ Stadium 1:

Durch die beiden oben genannten Mechanismen entsteht ein Verlust der für die Eigenelastizität des Gelenkknorpels verantwortlichen oberflächennahen Aggrecane (Proteoglykane). Außerdem kommt es zur Ausbildung von oberflächlichen Knorpelrissen (Fissuren). Die mechanische Belastbarkeit des Knorpels wird herabgesetzt.

❖ Stadium 2:

Die Fissuren vertiefen sich weiter bis zur Zone des radiären Knorpels. Die Chondrozyten gehen zugrunde. Gleichzeitig proliferieren überlebende Knorpelzellen unter Ausbildung sogenannter „Brutkapseln“, die von proteoglykanreichen Höfen umgeben werden. Der Fremdkörperreiz bewirkt die Entwicklung einer Synovialitis und bei einem Teil der Patienten die Ausbildung einer lymphoplasmazellulären Entzündungsreaktion.

❖ Stadium 3:

Die Vertiefung der Risse schreitet weiter fort. Größere Knorpelstücke brechen aus und führen zur weiteren Reizung der Synovialmembran. Selten sieht man sie als freien Gelenkkörper, sog. Corpus liberum.

❖ Stadium 4:

Letztendlich liegt die knöcherne Deckplatte frei. Gefäße sprossen aus der Epiphyse sowie dem subchondralen Knochen ein. Es kommt einerseits zum osteoklastischen Knochenabbau, andererseits zur Verdickung und Sklerosierung der subchondralen Knochenplatte durch erhöhte Osteoblastenaktivität wie auch zu einer verstärkten Bindegewebsproliferation. Außerdem wird Faserknorpel gebildet. Durch das Eindringen der Synovialflüssigkeit entstehen subchondrale Pseudozysten (Geröllzysten), die später von fibrösem Narbenge-

webe ausgefüllt werden. Metaplastische Knorpel- und Knochenbildung findet im Randbereich der Gelenke statt (Randexostosen). (Böcker et al. 2012)

Das Gesamtbild ergibt in den Spätstadien oft eine grobe Deformierung, vor allem der konvexen Gelenkkörper mit sekundärer Subluxation. Durch die immer wieder auftretenden Entzündungen der Synovialis kommt es zur Fibrosierung, temporärer Hypertrophie und Schrumpfung. Schmerzreflektorisch wird die gelenkumgebende Muskulatur hyperten. Es können sich Myogelosen entwickeln. Später kommt es zur Muskelatrophie sowie zu -verkürzungen. Im Zusammenhang mit Kapselfibrose und -schrumpfung kann dies zur Gelenkkontraktur führen. Es entsteht ein Circulus vitiosus von Deformität und Fehlbelastung. (Debrunner 2002)

Klinische Symptome der Koxarthrose sind Ruheschmerz mit Morgensteifigkeit, Bewegungseinschränkung sowie Verschlechterung der Beschwerden bei Belastung, daher Schonhaltung und Hinken. Die Lebensqualität ist massiv eingeschränkt.

Typische makroskopische sowie radiologische Merkmale einer (Kox-) Arthrose sind die Verschmälerung des Gelenkspaltes (bedingt durch Knorpelverlust), die Entrundung des Hüftkopfes, starke Verdichtung des subchondralen Knochens (Sklerosierung) mit Pseudozystenbildung sowie die Bildung von Knochenauswüchsen im Bereich der Grenzregion zwischen Gelenkkapselansatz und Knorpel. Es resultiert die Entwicklung von Randexostosen mit Faserknorpelüberkleidung (Osteophyten).

Die Korrelation zwischen dem pathomorphologischen Schweregrad der Arthrose und den Symptomen ist gering. Daher sind viele Patienten mit radiologischen Veränderungen einer fortgeschrittenen Arthrose asymptomatisch. (Dietel et al. 2012)

1.3 Therapie der Arthrose

Ziel der Arthrosetherapie ist die Normalisierung einer schmerzhaft gestörten Gelenkfunktion mit langfristiger Aufrechterhaltung des Ergebnisses. Arthrosen haben verschiedene, oft unbekannte Ursachen. Daher kann es kein einheitliches Therapieverfahren und in den meisten Fällen auch keine kausale Therapie geben. In erster Linie besteht die Therapie in konservativen Maßnahmen, insbesondere bei Inoperabilität, beginnender Arthrose ohne gestörter Biomechanik, Koxarthrose des jüngeren Patienten ohne gelenkerhaltende Operationsmöglichkeit sowie bei Ablehnen einer Operation durch den Patienten, hier am Beispiel der Koxarthrose:

- ❖ Verminderung der Gelenkbelastung sowie Verbesserung der Gangsicherheit durch einen auf der kontralateralen Seite getragenen Handstock,
- ❖ Dämpfung der Gelenkbelastung durch Pufferabsatz,
- ❖ Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit durch Physiotherapie, balneologische Anwendungen und selbstständige Übungen, z.B. Fahrradfahren, Schwimmen,
- ❖ Medikamentöse Therapie mittels nichtsteroidaler Antiphlogistika (NSAR) bringt Erleichterung sowie Schmerzlinderung, sind in der Langzeittherapie aber wegen ihrer Nebenwirkungen (gastrointestinal und zerebrovaskulär) nur begrenzt einsetzbar,
- ❖ Intraartikuläre Kortisoninjektionen bei aktivierter Arthrose, v. a. bei nicht operablen Patienten. (Niethard et al. 2009)

Letztendlich ist bei den Patienten eine Operation erforderlich. Gelenkerhaltende Maßnahmen haben hierbei immer Priorität. Ultima ratio ist die Implantation einer Hüftgelenksendoprothese. Dabei entsprechen die Anforderungen an ein künstliches Gelenk denen eines biologischen Gelenkes: Mobilität, Stabilität, Schmerzfreiheit sowie lange Standzeit.

1.3.1 Gelenkerhaltende Operationen

Vor allem bei Patienten unter sechzig Jahren versucht man das Gelenk zu erhalten. Hierfür stehen dem Operateur die Korrektur der Gelenkmechanik (z.B. durch Tripleosteotomie) sowie die Korrektur der Gelenkfunktion (z.B. durch Umstellungsoperationen bei Gelenkkontrakturen, um eine Beanspruchung in der günstigeren Mittelstellung zu erreichen) zur Verfügung.

1.3.2 Gelenkersetzende Operation

Die Endoprothetik findet vor allem Anwendung bei Patienten über sechzig Jahren mit kompletter Gelenkdestruktion, bei primärer und rheumatisch bedingter Koxarthrose, bei Chondrokalzinose sowie bei beidseitigem Gelenkbefall. (Niethard et al. 2009)

Im Zusammenhang mit höherer Lebenserwartung und –qualität steigt die Zahl der Operationen weiter an.

1.4 Endoprothetischer Gelenkersatz

1.4.1 Entwicklung des Gelenkersatzes

400 v. Chr. erkannte Hippokrates erstmals die Problematik der angeborenen Hüftdysplasie und –luxation und suchte nach Möglichkeiten der Heilung. Erstmals erfolgte ein dokumentierter operativer Eingriff durch Barton. Er durchtrennte 1797 ein versteiftes Hüftgelenk, um die Fehlstellung zu beseitigen. (Hilburg 2002)

Im 19. Jh. wurde einer der bedeutendsten medizinischen Fortschritte auf dem Gebiet der Hüftgelenkendoprothetik erzielt. Dem deutschen Themistocles Gluck gelang es 1890 erstmals ein durch Tuberkulose zerstörtes Hüftgelenk durch ein Elfenbeinimplantat zu ersetzen. Mittels Schrauben, Bolzen und einem von ihm entwickelten Zement aus Kolophonium, Gips und Fett wurde der künstliche Hüftgelenkkopf samt Schenkelhals in Position fixiert. Voraussetzung für den Erfolg dieser Operationsmethodik war die dauerhaft feste Verankerung des Implantats. (Wessinghage 1995) Allerdings kam es durch die damals noch unbekannte Fremdkörperreaktion zur Prothesenlockerung. Insgesamt schien diese neue Methode zum damaligen Zeitpunkt zum Scheitern verurteilt, da der Krankheitswert der von Antoni van Leeuwenhoek beschriebenen Bakterien noch nicht allgemeingültig belegt und die von Semmelweiß geforderten Hygienemaßnahmen zum Teil immer noch abgelehnt wurden. Lange Zeit fand eine Diskussion über die Herkunft der Mikroben und Kleintiere statt. Viele Wissenschaftler glaubten, dass diese in einem spontanen Prozess einfach aus dem Nichts entstehen. Rudolf Virchow veröffentlichte 1858 seine Theorie der Zellulärpathologie. Diese besagt, [...] „dass Krankheiten auf Störungen von Körperzellen basieren“ [...]. 1861 widerlegte L. Pasteur die Theorie der spontanen Generation, in dem er zwei Körperflüssigkeiten (Tierurin, -blut), ohne sie zu erhitzen, konservierte. Solange er diese keimfreier Luft aussetzte veränderten sie sich nicht. Somit zeigte er, dass Bakterienwachstum nur dann entsteht, wenn ein Nährboden Luft ausgesetzt wird, welche Staub und somit bereits lebende Mikroorganismen enthält. Dies war ein Meilenstein auf dem Gebiet des aseptischen Arbeitens. (Drews 2010)

Über zahlreiche Weiterentwicklungen von Prothesen (Müller, Sivash, Weber-Huggler, Gebrüder Judet, Mittelmeier & Osteo AG, Huggler-Jakob, Wagner, usw.) entstand schließlich die heutige Prothesen- und Materialvielfalt.

Einen weiteren Meilenstein legte Haboush mit der Verwendung des, aus der Zahnheilkunde bereits bekannten, Acrylzements zur Verankerung von Hüftprothesen. (Winter 2009) 1978 zeigten Willert und Kollegen erstmals auch Nachteile des Knochenzementes auf: Wärmeentwicklung, Toxizität und erschwerter Ausbau durch mechanische Eigenschaften.

Aufgrund der bereits von Willert und Semlitsch 1978 beschriebenen abriebinduzierten Auslockerung von Hüftprothesen war es notwendig, Materialien mit niedrigem Abrieb zu finden. Entsprechend wurde nach guten Erfahrungen mit den McKee-Farrer-Prothesen als Metall/Metall-Gleitpaarung (MoM) in den achtziger Jahren die zweite Generation der MoM-Technologie eingeführt, um dem Problem der Osteolysen entgegen zu wirken. Insbesondere der Oberflächenersatz der Hüfte basiert auf der MoM-Technologie. (Willert et al. 1978)

Um im Falle einer Revision einen zusätzlichen Pfannenwechsel zu vermeiden wurden modulare Großköpfe konzipiert. Aufgrund vielversprechender klinischer Ergebnisse wurden diese Großköpfe zunehmend bei Primärimplantationen als MoM verwendet, da sie anscheinend die Beweglichkeit (ROM) erhöhen und Impingement, Dislokation sowie Beinlängenveränderungen reduzieren. (Crowninshield et al. 2004, Perka et al. 2012, Amstutz et al. 2004)

1.4.2. Problematik in der Standzeit von Prothesen

Eine Prothesenlockerung ist definiert als eine [...] “Lösung der festen Verbindung zwischen Endoprothese (bei zementfreier Verankerung) bzw. Knochenzement (bei zementierter Verankerung) und dem umgebenden Knochen mit periprothetischer Osteolyse sowie anschließend möglicher Prothesenmigration und Prothesenluxation.“ (Pap 2010) Dabei unterscheidet man zwischen einer septischen und einer aseptischen Lockerung.

1.4.2.1 Septische Lockerung

Die septische Prothesenlockerung ist hauptsächlich durch eine lokale bakteriell hervorgerufene Entzündung gekennzeichnet. Auf dem Röntgenbild ist eine Saumbildung zwischen der Prothese bzw. dem Knochenzement und des umliegenden Knochengewebes zu beobachten. In Folge der Lockerung kann es zur sogenannten Prothesenwanderung, zu Frakturen oder Luxationen kommen. Szintigraphisch deutet eine Anreicherung von Technetium⁹⁹ als Korrelat eines erhöhten Knochenstoffwechsels auf eine Endoprothesenlockerung hin. Weitere Merkmale

sind: girlandenartige Knochenresorption, Zerbröckelung des Knochenzements, Weichteilaktivität und Fistelbildung.

Als typische klinische Zeichen einer Entzündungsreaktion entstehen Hitze (Calor), Rötung (Rubor), Schmerz (Dolor), Schwellung (Tumor) und Funktionsverlust (Functio laesa) an der Infektionsstelle. Dies kommt durch verschiedene Veränderungen in den lokalen Blutgefäßen zustande.

Induziert wird die Lockerung durch bakterielle Proteasen und freigesetzte Mediatoren aktiver Makrophagen. Durch eine Infektion werden Makrophagen, als erste Abwehrlinie, stimuliert Zytokine sowie Chemokine freizusetzen. Dies hat eine Entzündungsreaktion zur Folge. Calor und Rubor entstehen durch verstärkten Blutfluss und Verringerung der Fließgeschwindigkeit des Blutes aufgrund einer durch Zytokine stimulierten Zunahme des Gefäßdurchmessers.

Als Zweites werden die Endothelzellen der Blutgefäße aktiviert, Adhäsionsmoleküle ausgeschüttet, welche die Bindung von zirkulierenden Leukozyten verstärken. Diese heften sich ans Endothel und wandern ins Gewebe ein (Extravasation).

Nach Einsetzen einer Entzündung werden zunächst neutrophile Zellen, gefolgt von Monozyten, an den Infektionsherd gelockt. Aus den Monozyten entstehen je nach vorherrschendem Signal Gewebemakrophagen (induziert durch Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (M-CSF)) oder dendritische Zellen (induziert durch Granulozyten-Makrophagen-Kolonie-stimulierender Faktor (GM-CSF) zusammen mit IL-4). Später gelangen eosinophile Zellen sowie Lymphozyten an den Infektionsherd.

Im weiteren Verlauf lösen sich die Endothelzellen allmählich voneinander, sodass sich aus dem Blut Proteine und Flüssigkeiten im lokalen Gewebe anreichern können. Dies führt zu einer Schwellung (Ödem), Schmerzen sowie zur Akkumulation von Plasmaproteinen, welche an der Immunabwehr mitwirken.

Als letzte Veränderung ist die Blutgerinnung in den Blutkapillaren des Entzündungsherdes zu nennen. Sie verhindert, dass sich die Krankheitserreger über die Blutbahn ausbreiten können. (Murphy et al. 2009)

Die Differenzierung zwischen einer septischen und einer aseptischen Hüftendoprothesenlockerung ist nicht immer einfach. Ein septisches Geschehen lässt sich durch einen negativen Keimnachweis nicht ausschließen.

1.4.2.2 Aseptische Lockerung

Die aseptischen Lockerungen stellen den größten Anteil dar. Hauptsächlich verantwortlich für diese Art von Endoprothesenlockerung sind Abriebpartikel (sog. „Partikelkrankheit“).

An der Interface-Grenze, also dort wo Grenzflächen aneinander reiben, entstehen Partikel. Die meisten Hüftprothesen bestehen aus ein oder zwei verschiedenen metallischen Komponenten und einem Polyethyleninlay und unterliegen hohen tribologischen und mechanischen Belastungen. Durch Materialabtrag, „pitting“, Delamination und Oxidation des PE kommt es zur Verminderung der tribologischen Eigenschaften, Abnahme der Abriebbeständigkeit, Versprengung des Materials und somit zur persistierenden Anhäufung von Abriebpartikeln.

Diese freigesetzten Partikel akkumulieren im periprothetischen Gewebe, in den regionären und fernerer Lymphknoten, Leber und Milz. Entsprechend finden sich erhöhte Konzentrationen an Ionen in Serum und Urin, insbesondere bei Prothesenlockerung. Der entstandene Abrieb ist biologisch nicht inert. Die Akkumulation im Gewebe führt zu einer chronischen Entzündungsreaktion, welche von der Art, Größe, Konzentration und Expositionsdauer der jeweiligen Partikel abhängt. Hierbei unterscheiden sich die verschiedenen Gleitpartner in der Partikelanzahl, den Partikelvolumina sowie den Partikelgrößen, die sie induzieren. Auch die Art der Partikel ist für deren biologische Wirkung von Bedeutung.

Die Abriebpartikel verursachen eine Aktivierung von Makrophagen, welche verschiedene Mediatoren (z.B. $\text{TNF}\alpha$, IL-6, etc.) freisetzen. Dadurch wird ein kaskadenartiger Prozess in Gang gebracht, welcher in periprothetischer Inflammation und Knochenumbau endet. Im Wesentlichen ist hier die Knochenresorption durch Osteoklasten zu nennen (negative Knochenbi-

lanz, Abb.1). Der Nettoverlust des Knochens ist das Ergebnis der Reduktion der Knochenbildung mit oder ohne Erhöhung der Osteoklastenaktivität.

Insgesamt finden sich im Kontext von Abrieb komplexe zelluläre und molekulare Interaktionen, in deren Rahmen verschiedene Entzündungsfaktoren (Zytokine, Chemokine, Stickstoffmonoxid, Sauerstoffradikale) und Wachstumsfaktoren freigesetzt werden und somit eine Umgebung für Entzündungsprozesse sowie Reparatursmechanismen schaffen. (Hallab and Jacobs 2009)

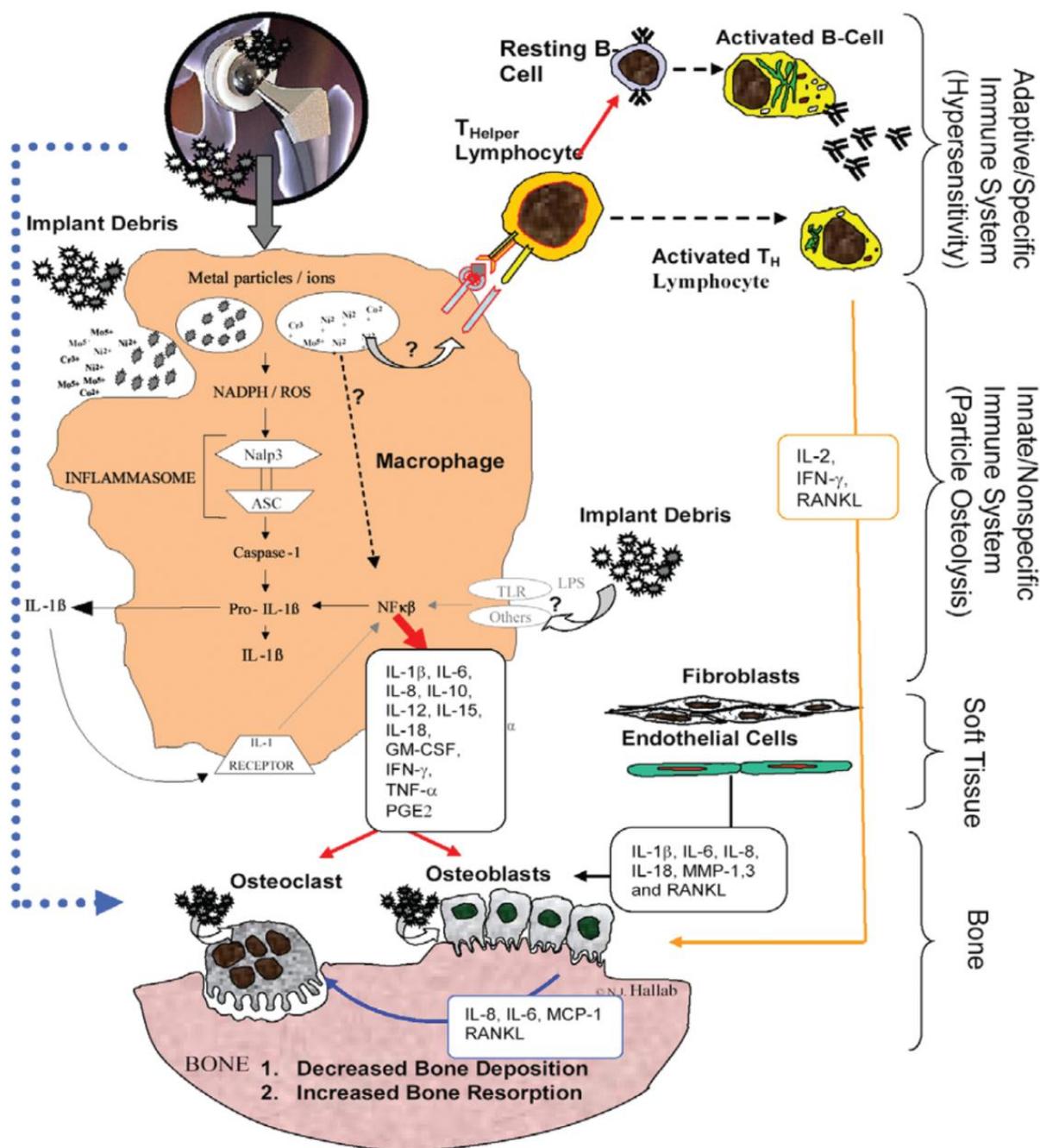


Abb. 1: Biologischer Effekt von Abriebpartikeln (Hallab and Jacobs 2009)

Die aseptische Prothesenlockerung ist durch folgende Symptomatik gekennzeichnet: fortbestehender Schmerz bei Rotation, Stauchung, aktiver sowie passiver Bewegung im Bereich der Hüftendoprothese, welche vorher ohne Beschwerden belastbar war, gefolgt von Gangunsicherheit. Radiologisch und szintigraphisch zeigt sich dasselbe Bild wie bei der septischen Lockerung.

Die Makrophagenaktivierung nimmt sowohl bei der septischen als auch bei der aseptischen Lockerung der Prothese eine Schlüsselrolle ein. Sie besitzen einen hochdifferenzierten Phagozytoseapparat und sind in osseolytischen Geweben sowie Pseudomembranen nachweisbar.

Es zeigt sich eine Korrelation zwischen hohen jährlichen Abriebraten und der Zunahme von Osetolysen, Pfannenwanderungen und Revisionseingriffen. Auch das Alter und somit die Aktivität des Patienten spielt eine wesentliche Rolle, so dass das Problem der Lockerung bei jungen, aktiven Patienten verstärkt auftritt. (Elke 2001)

Abzugrenzen gegenüber der „Partikelkrankheit“ ist das von Willert et al. (2005) postulierte Problem der „Allergie“. Liegt eine Sensibilisierung vor, können die Reaktionsschwellen individuell verschieden niedrig sein. Auch unterschiedliche Elutionsbedingungen und Reaktionsbereitschaften sowie proinflammatorische Reize begünstigen spezifische Sensibilisierungen. (Thomas und Summer 2006)

Nickel- und Kobaltionen können an Gefäßendothelzellen direkt Adhäsionsmoleküle (ICAM-1, VCAM-1) induzieren. Somit wird eine Rekrutierung proinflammatorischer Zellen ermöglicht. Pathophysiologisch führt dies durch Monozyten/Makrophagen zu einer Entzündungsreaktion, welche in der Regel im weiteren Verlauf abklingt. Im Normalfall kommt es zu einer ossären Integration, z.B. der Hüfttotalendoprothese. (Thomas und Summer 2006)

Es kann sich allerdings bei einigen Patienten eine Überreaktion von Lymphozyten gegen Legierungskomponenten bilden. Noch kann nur vermutet werden, welche Faktoren eine Metallimplantatallergie manifestieren. Die durch Abriebpartikel induzierte Aktivierung von Makrophagen, folgende Phagozytose, Enzymfreisetzung und Produktion von Mediatoren führen zum Knochenabbau. Durch Makrophagen-Fibroblasten-Interaktion kann es zu Fibrosierungsreaktionen kommen.

Die Partikel haben neben lokal toxischen Effekten auch Immunaktivierung (Induktion von vaskulären Adhäsionsstrukturen und Rekrutierung von Entzündungszellen) zur Folge. Weitere Merkmale einer Metallimplantatallergie sind: gesteigerte Gefäßeinsprossung durch von Monozyten freigesetztem „vascular endothelial growth factor“ (VEGF), erhöhte Lymphozytenantwort im prothesenumgebenden Gewebe und Partikelverteilung in (lokalen) Lymphknoten und inneren Organen (Milz, Leber). Es liegen aber auch Berichte vor, dass Patienten mit bekannter kutaner Metallallergie einen komplikationslosen Verlauf genossen haben. (Thomas und Summer 2006)

Ebenso knochenzementbedingte periimplantäre Entzündungen als auch Fremdkörperreaktionen sind beschrieben wurden. Auch hier sind über die oben genannten kaskadenartigen Prozesse Osteolyse und Implantatlockerung die Folge. Knochenzement besitzt irritative und kontaktsensibilisierende Eigenschaften und besteht aus Allergenen wie Acrylate, Additiva und für deren Polymerisierung notwendige N,N-Dimethyl-p-Toluidin, Benzoylperoxid und Hydrochinon sowie antibiotischwirkende Substanzen (z.B. Gentamicin). Teilweise sind auch Farbstoffe mit inbegriffen. Das klinische Bild ist vorrangig durch Hüft-TEP-Lockerung, damit einhergehende Funktionseinschränkung und Fistelbildung gekennzeichnet. Doch ebenfalls Oberschenkeleczem, Urtikaria, Ödeme und Schmerzen sind vorzufinden. Um diagnostisch eine Knochenzement- bzw. Metallimplantatallergie zu differenzieren bedient man sich einer genauen Anamnese und dem Epikutantest (Standardreihe und Knochenzementtestreihe). Zusätzliche Informationen geben periimplantäre Gewebeanalysen. Speziell für die Endoprothesenlockerung wurden im Rahmen einer Konsensusklassifikation vier histopathologische Muster beschrieben:

- ❖ Typ I (Abriebtyp): Infiltrat mehrheitlich bestehend aus Makrophagen und multinukleären Riesenzellen,
- ❖ Typ II (Infektionstyp): im Infiltrat chronisch granulierende Entzündung sichtbar,
- ❖ Typ III (Mischtyp): Kombination aus Typ I und II,
- ❖ Typ IV (Indifferenztyp): zellarmes, kollagenfaserreiches Infiltrat.

Für periimplantäre hypererge Reaktionen ist zwar noch kein histologisches Bild beschrieben, allerdings wird eine Reaktion vom Spättyp (Allergietyp IV) diskutiert. Histologisch zeigt sich

ein lymphozytäres Infiltrationsmuster: diffuse, perivaskuläre und folikelartige Anordnungen sind beschrieben. Bereits 2005 hatte Willert für einen solchen Subtyp den Begriff Aseptic Lymphocytic Vasculitis-Associated Lesion vorgeschlagen. (Willert et al. 2005)

Ist präoperativ bereits eine Knochenzement- bzw. Metallallergie bekannt, kann auf alternative Materialien und Systeme ausgewichen werden. Da seien zu nennen: Einsatz von Implantaten ohne metallische Bestandteile (z.B. Keramik), Verwendung von nichtsensitiven metallischen Werkstoffen (z.B. Titan-, ZrNb-, Oxinium-Legierungen) sowie Verwendung sensitiver metallischer Materialien nach geeigneter Beschichtung der Implantatoberflächen.

Bereits in den frühen neunziger Jahren wiesen einige Autoren darauf hin, dass durch Abrieb von den Implantatoberflächen die Freisetzung von Metallionen in umliegendes Gewebe und Blut erfolgt. Die systemischen Folgen dieser erhöhten Metallionenkonzentrationen sind bislang nicht eindeutig geklärt. Möglicherweise sind diese, obwohl in großen Kohortenstudien keine erhöhte Inzidenz für maligne Erkrankungen festgestellt werden konnte, krebserzeugend bzw. könnten zu giftigen System- und adversen Reaktionen führen. Diese ALTR zeigen sich in einer aseptischen Lockerung der Prothese und in der Entwicklung großer Bursen, die in der Literatur auch als Pseudotumore beschrieben werden. ALVAL zeigen ein spezifisches histomorphologisches Bild und können entsprechend histologisch gut beurteilt werden. (Willert et al 2005)

1.5 Hypothesen

Die Studie analysiert klinisch, radiologisch und histologisch Versagensfälle einer MoM–Großkopfhüftendoprothese unter folgenden Hypothesen:

- ❖ Metall/Metall–Großkopfhüft–TEPs zeigen eine erhöhte Rate an Frühlockerung,
- ❖ die periprothetische Gewebereaktion ist eine adverse Reaktion auf metallische Abriebpartikel,
- ❖ es liegt keine aseptische, lymphozytendominierende vaskulitisassoziierte Läsion/Hypersensitivität vor.

2 MATERIALIEN UND METHODEN

2.1 Patientenkollektiv und präoperative Untersuchungen

In die Studie gingen 110 Patienten mit 114 Hüftgelenken ein. Bei den Patienten wurden Revisionen der MoM-Großkopf-Hüftgelenktotalendoprothesen durchgeführt. Nach mündlicher und schriftlicher Aufklärung erfolgte die Revisionsoperation mit entsprechendem Wechsel. Zur Analyse der Versagensfälle wurden intraoperativ Gewebeproben gewonnen. (Ethikvotum Nr. 150/12)

Es wurden folgende Prothesentypen bei der Primärimplantation verwendet:

Der LDHTM-Modularkopf in Kombination mit einer Chrom-Kobalt-Legierung und der DUROM[®]-Hüftpfanne (Zimmer Inc. Warsaw, Indiana, USA). Als Schäfte wurden 72 CLS[®]-Spotorno[®]-Schäfte, 18 Original M. E. MüllerTM-Geradschäfte und 24 Weber-Stühmer-Schäfte implantiert, alle von der Firma Zimmer. Mit Ausnahme des zementierten Müller[®]-Geradschaftes waren alle Schäfte unzementiert. Die Konen der Schäfte bestehen aus einer Titan-Legierung im Falle der CLS[®]- und Weber-Stühmer-Schäfte, aus einer Eisen-Basis-Legierung im Falle der Müller[®]-Geradschäfte.

Präoperativ wurden folgende Parameter für die Studie erhoben:

- ❖ Demographische Daten (Alter, Geschlecht),
- ❖ Prothesenstandzeit (in Monaten),
- ❖ Kopfgrößen der Prothesen (in mm),
- ❖ Lockerungszeichen (Röntgendiagnostik).

Des Weiteren wurde bei allen Patienten eine septische Lockerung laborchemisch (keine erhöhten CrP-Werte, keine Leukozytose) sowie mittels Hüftgelenkspunktionen (kein Keimnachweis) ausgeschlossen.

Die bei der Revision intraoperativ entnommenen Proben wurden auf spezifische Gewebsveränderungen untersucht.

2.2 Revisionsoperation

In allen 114 Fällen wurde eine aseptische Revision der MoM-H-TEP durchgeführt. Dies wurde zum einen durch Blutentnahme und Kontrolle der Entzündungsparameter (CrP, Leukozytenzahl), zum anderen durch eine Hüftgelenkspunktion der zu operierenden Seite unter sterilen Bedingungen sowie anschließende mikrobiologische Untersuchung der Punktate nachgewiesen.

Da eine neue Gleitpaarung geschaffen werden sollte, war präoperativ festgelegt worden, dass alle Pfannen explantiert und gewechselt werden. Obwohl einige Schäfte bereits radiologisch einen Verdacht auf eine Lockerung aufwiesen, wurde über einen Schaftwechsel erst intraoperativ anhand der Fixation im Knochen entschieden.

Die zu untersuchenden Gewebeproben stammten immer von der Kapsel/Neokapsel und vom Pfannengrund, gegebenenfalls auch von der Bursa, vom Pfannenrand, vom periartikulären Narbengewebe, Kürettagematerial aus den Osteolysen oder Material vom Interfacegewebe am Schaft.

2.3 Histologie und Immunhistochemie

2.3.1 Fixierung der Proben

Die entnommenen Gewebe wurden in 5%igem Formalin (gesättigte, wässrige Formaldehyd-Lösung) fixiert. Anschließend wurden die Präparate in Paraffin eingebettet und die Paraffinblöcke in 3 – 4 µm dünne Präparate geschnitten und auf Objektträger gebracht. (Boenisch et al. 2006)

2.3.2 Histologische Analyse

Ein semiquantitatives Scoring wurde nach Willert et al. (2005) durchgeführt. Hierbei kann man sich aus der Summe der Präparate einen Gesamteindruck verschaffen, da es sich um eine allgemeine Bestimmung der Reaktion auf zellulärer Ebene sowie der Abriebmenge handelt. Der Score besteht aus 5 Graden: keine > 10, einige 11 - 20, viele 21 – 30, reichliche 31 – 50 und exzessive > 50. Die Analyse wurde bei facher Vergrößerung durchgeführt.

2.3.2.1 Hämatoxylin-Eosin (HE)-Färbung

Zunächst wurden von jedem Patienten die mit Formalin fixierte und in Paraffin eingebettete Probe mittels des Mikrotoms geschnitten und auf Objektträger gebracht. Die Präparatschnitte wurden anschließend mit der HE-Methode angefärbt und auf folgende spezifische Gewebeveränderungen untersucht: Vaskulitis, Abriebmenge und freie Metallpartikel, Intensität und Art der lymphozytären Reaktion (diffus und perivaskulär), Vorhandensein von Monozyten und Fibrin.

2.3.2.2 Polymerkonjugat-Methode mittels ENVISION™

Im Anschluss an die bereits erwähnte Demaskierung wurde mit Hilfe von 3%igem Wasserstoffperoxid die endogene Peroxidase blockiert (zehn Minuten). Danach wurde erneut mit Waschpuffer und Aqua dest. je fünf Minuten gespült, um dann mit der Markierung der zu suchenden Antigene, CD3 für die Suche nach T-Lymphozyten und makrophagenspezifisches CD68, nacheinander zu beginnen. Nach Zugabe des unkonjugierten Primärantikörpers (Verdünnung siehe Tab. 1) hatte dieser dreißig Minuten Zeit, um an das gesuchte Antigen zu binden. Dabei wurden pro Präparatnummer je ein Schnitt mit Primärantikörper und einer mit Waschpuffer bestückt, um einen Positiv-Negativ-Vergleich zu erhalten. Desweiteren wurde an jedem Tag zusätzlich ein humanes Präparat zur Positivkontrolle mit Primärantikörper ver-

sehen. Anschließend wurden die Objektträger dreimal mit Waschpuffer unterschiedlicher „Sauberkeit“ jeweils fünf Minuten gespült. Danach wurde ein enzym- und antkörpermarkiertes Polymerkonjugat (ENVISION™) hinzugefügt. Dieses besteht aus einem Dextran-Trägermolekül, an dem unter anderem der Sekundärantikörper gebunden ist, und richtet sich gegen den primären Antikörper. Die Markierung des CD3 bzw. CD68 besteht folglich aus zwei Schritten.

Die Inkubation dauerte ebenfalls dreißig Minuten. Im Anschluss wurde wieder für jeweils fünf Minuten dreimal mit Waschpuffer unterschiedlicher „Sauberkeit“ gespült. Nun folgten die Substrat-Chromogen-Reaktion durch Zugabe eines DAB-Peroxidase-Substratpuffer-Gemisches (20 µl DAB und 1 ml HRP) über fünf Minuten und die anschließende Spülung mit destilliertem Wasser für zehn Minuten. Nach der Gegenfärbung mit Hämalaun nach Meyer für fünf Minuten wurden die Präparate für weitere zehn Minuten unter fließendem Wasser gebläut. Die Nachbehandlung geschah mit 50%igem, 70%igem, 96%igem für jeweils eine Minute und 100%igem Alkohol und Xylol je zwei Mal für jeweils drei Minuten (Hydrierung). Zum Schluss wurden die Präparate auf den Objektträgern mit Kanadabalsam und Deckgläsern eingedeckt. Nun standen sie für die mikroskopische Auswertung zur Verfügung.

Vorteile der Polymerkonjugat-Methode mittels ENVISION™ sind schnelle und einfache Anwendung, hohe Sensitivität und es basiert nicht auf der Wechselwirkung zwischen Streptavidin und Biotin. Unspezifische Hintergrundfärbungen aufgrund des endogenen Biotins sind also ausgeschlossen. (Boenisch et al. 2006)

2.3.2.3 Lymphozyten-/Makrophagenfärbung

Die Fixierung mit Formalin führt zum Verlust der Immunreaktivität der meisten Antigene durch Bildung chemischer inter- und intramolekularer Quervernetzungen der Proteine, auch „Maskierung“ genannt. Zur Wiederherstellung der Immunreaktivität in formalinfixierten und paraffineingebetteten Gewebeschnitten wurden diese mit Xylol zwei Mal für jeweils zehn Minuten (Paraffinentfernung) und mit 100%igem, 96%igem, 70%igem und 50%igem Alkohol für jeweils fünf Minuten vorbehandelt (Entwässerung). Anschließend erfolgte eine Spülung der Präparate fünf Minuten im Waschpuffer und ein Erhitzen in einer vorgewärmten Demaskierungslösung (Citratpufferlösung PH 9) in einem Wasserbad auf 96°C für 25 Minuten. Dabei ist das Ausmaß der Wiederherstellung der Immunreaktivität abhängig von der Inkubationsdauer und der erreichten Temperatur. Es folgte eine langsame, 25minütige Abkühlung bei

Raumtemperatur. Danach wurden die Objektträger nochmals im Waschpuffer und destilliertem Wasser je fünf Minuten gespült. (Boenisch et al. 2006)

2.3.3 Materialien

Die verwendeten Materialien sind in Tabelle 1 aufgelistet. Die Präparate wurden mit dem Mikrotom HYRAX M55 (mit Schnitttransfersystem) von der Firma Zeiss geschnitten. Der Schüttler MTS 2 ist von der Firma IKA. Die Lösungen wurden mit dem Vortexer „Vortex-Genie 2“ von der Firma Scientific Industries gemischt. Zum Erhitzen während des Demaskierungsvorganges wurde das Wasserbad WW12 benutzt. Es wurden Objektträger „Menzel-Gläser Superfrost Ultra Plus“ in der Größe 25 x 75 x 1 mm von der Firma Thermo SCIENTIFIC und Deckgläser „Menzel-Gläser“ in den Größen 18 x 18 mm, 24 x 40 mm, 24 x 50 mm und 24 x 60 mm verwendet. Die fertigen Objektträger mit den behandelten Präparaten wurden unter dem Mikroskop „Olympus BX 500“ von Olympus untersucht.

	Chargennr.	Bestellnr.	Artikelnr.	Firma	Verdünnung
Xylol	18.0220411.2400	362.1000	/	Th. Geyer	/
Alkohol	290311	27698	/	Fischer (abgefüllt in Zentralapotheke d. Uni- klinik Magdeburg)	100 % 96 % (480 ml A. d. + 20 ml Alkohol) 70 % (350 ml A. d. + 150 ml Alkohol) 50 % (250 ml A. d. + 250 ml Alkohol)
Waschpuffer (10fach)	00072469	S3006	/	Dako	1 : 10 mit Aqua dest.
Citratpuffer PH 9 (10fach)	00071581	S23667	/	Dako	1 : 10 mit Aqua dest.
Wasserstoff- peroxid (30 %)	241110	/	108597	Merck Millipore (abgefüllt in Zentralapotheke d. Uni- klinik Magdeburg)	auf 3%ig 1 : 10 mit Aqua dest.
AK-Diloent	00072473	S2022	/	Dako	mit Primärantikörper
Envision	00070858	K5007	/	Dako	/
DAB	00070858	K5007	/	Dako	20 µl DAB mit Chromogen +
Substratpuffer	00070858	K5007	/	Dako	1 ml (HRP-)Substratpuffer
Kanadabalsam	510166110	/	8016.2	Dako	/
CD 3 (Kaninchen)	00062200	A0452	/	Dako	mit Ak-Diloent 1 : 250
CD 68 (Maus)	L2910	/	sc-59104	Santa Cruz Biotechnology	mit Ak-Diloent 1 : 150

Tab. 1: Verwendete Materialien

3 ERGEBNISSE

3.1 Patientendaten

3.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung

Es wurden die Proben von 62 Frauen und 48 Männern (Abb. 2) im Alter zwischen 26 und 82 Jahren untersucht. 44 % der Prothesenträger waren in der Altersgruppe von 61 - 70 Jahren (Tab. 2). Das Patientenkollektiv folgt bei einem durchschnittlichen Alter von 62,7 Jahren nahezu einer Gauß-Normalverteilung (Abb. 3).

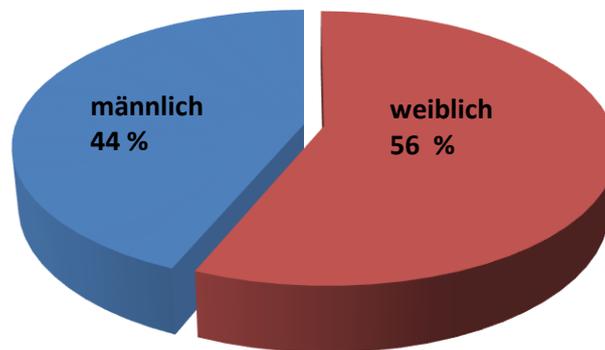


Abb. 2: Geschlechterverteilung (n = 110)

Alter	Weiblich	Männlich	Gesamt
21 - 30	1	0	1
31 - 40	0	1	1
41 - 50	3	5	8
51 - 60	13	13	26
61 - 70	28	20	48
71 - 80	13	8	21
81 - 90	4	1	5
Gesamt	62	48	110

Tab. 2: Altersverteilung (n = 110)

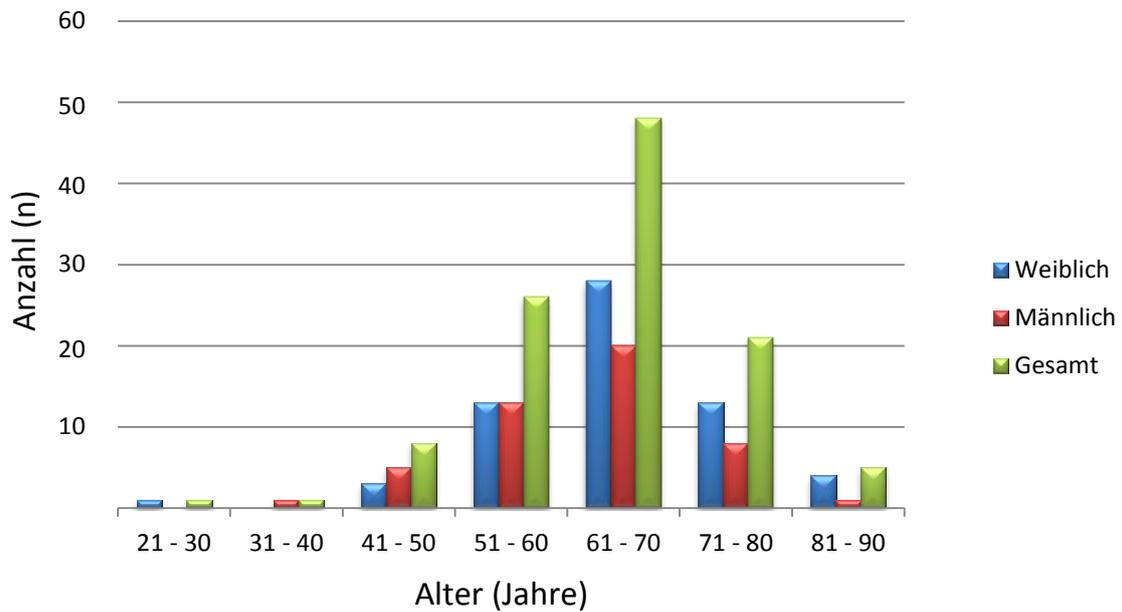


Abb. 3: Altersverteilung (n = 110)

3.1.2 Seitenverteilung

Die Revision mit Probeentnahme und Prothesenwechsel wurde 67 Mal rechts und 47 Mal links, davon 4 Mal beidseits, durchgeführt (Abb. 4).

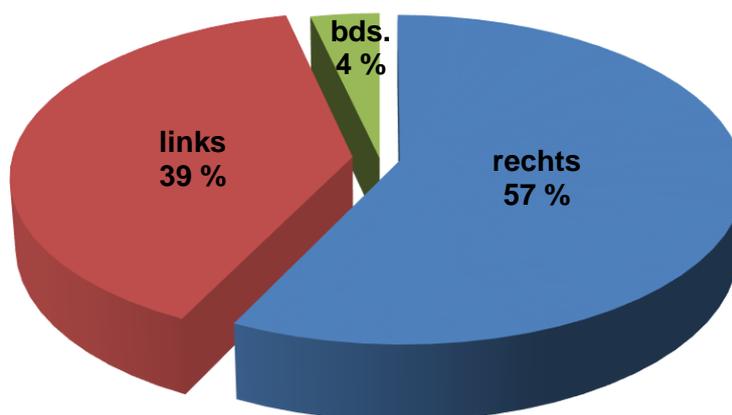


Abb. 4: Seitenverteilung (n = 114)

3.2. Klinik und präoperative Ergebnisse

3.2.1 Symptome und Standzeit

Nach einem postoperativen schmerzfreien Intervall stellten sich zum Zeitpunkt der Revision alle 110 Patienten mit wieder aufgetretenem Leistenschmerz, Hinken, Oberschenkel Schmerzen, hauptsächlich im Trochanter-major-Bereich, sowie Subluxationsphänomen in der operierten Hüfte vor. Die durchschnittliche Standzeit der Hüft-TEPs betrug 46 Monate (26 – 68 Mon.).

3.2.2 Röntgendiagnostik und Kopfgrößen der implantierten Prothesen

59 Hüften zeigten in den präoperativen Röntgenkontrollen radiologische Zeichen einer Osteolyse bzw. Lockerung (Abb. 5).

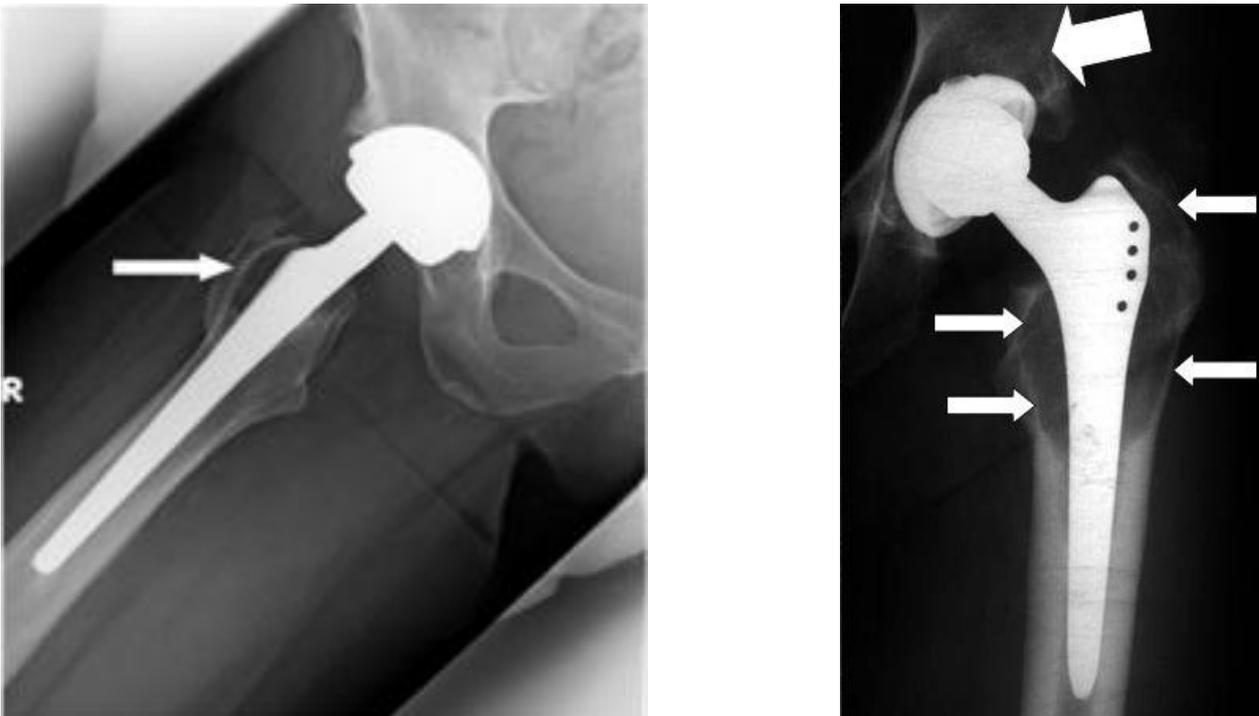


Abb. 5: Osteolyse, links Aufnahme nach Lauenstein, rechts Hüfte a. p.

Davon hatten neun Zeichen einer radiologischen Lockerung im Bereich der Hüftpfanne, in 39 Fällen gab es radiologische Saumbildung oder Osteolysen am Schaft und bei elf Patienten um Pfanne und Schaft. Die Kopfgrößen der primärimplantierten H-TEPs schwankten zwischen 42 und 60 mm Durchmesser.

In Tabelle 3 ist die geschlechtsbezogene Größenverteilung aufgelistet. Es lässt sich gut erkennen, dass bei den Frauen vorwiegend Kopfgrößen von 44 bis 48 mm, bei den Männern hingegen von 50 bis 52 mm im Einsatz waren. Die durchschnittliche Kopfgröße betrug 48 mm, wobei von insgesamt 3 Prothesen keine Kopfgröße erfasst werden konnte.

Geschlecht	Kopfgröße (mm)											Anzahl (n)
	42	44	46	48	50	52	54	56	58	60	?	
weiblich	3	13	19	19	3	3	2	0	0	0	1	63
männlich	0	1	6	5	12	11	4	7	0	2	3	51

Tab. 3: Prothesenkopfgrößen bezogen auf Geschlecht

3.3 Intraoperative Situation

3.3.1 Prothesen

Bei den Revisionseingriffen zeigten 94 % (n = 107) der LDHTM-Köpfe im Innenkonus Zeichen von Korrosion und Instabilität auf Grund von Mikrobewegungen an der Konus-Steck-Verbindung (Abb. 6). In 106 Fällen lagen in den Gelenken und im umliegenden Gewebe ausgehende Ergüsse und gräulich nekrotische Areale im Sinne einer Metallose vor (Abb. 7). Neun Schäfte waren gelockert und wurden revidiert. Es wurden alle 114 Pfannen gewechselt, um eine alternative Gleitpaarung zu verwenden.

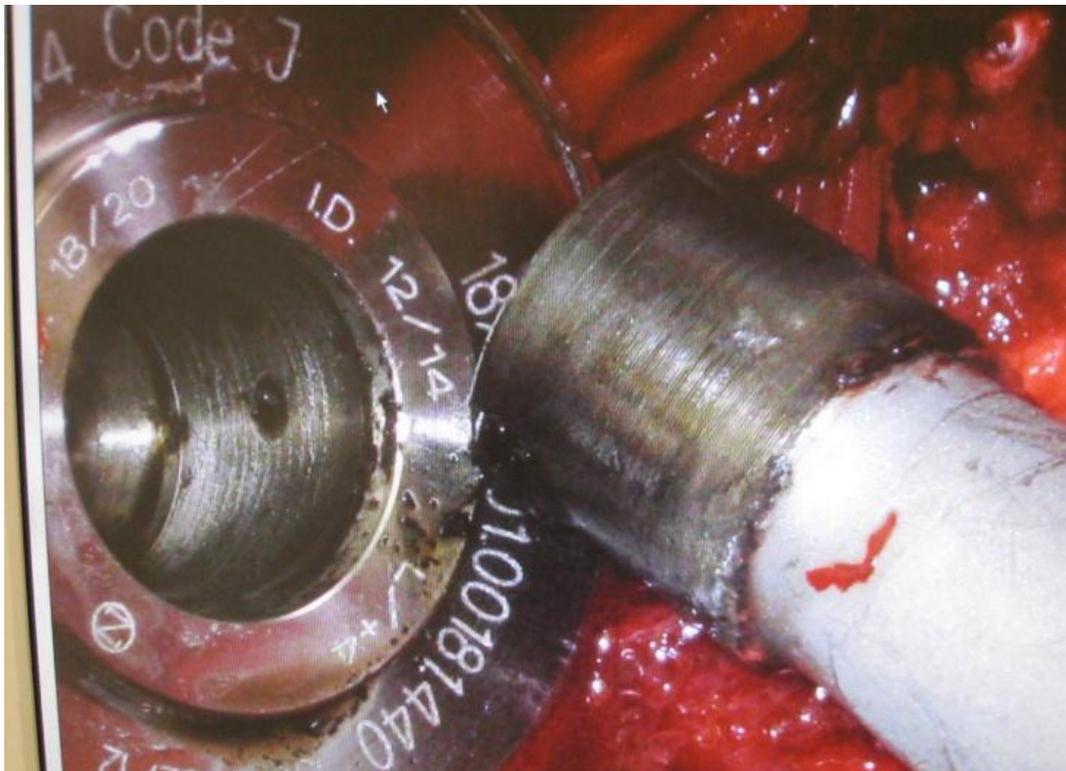


Abb. 6: Schwarzgefärbter Konus im Kopf und am Schaft, Korrosionsreste an der Basis

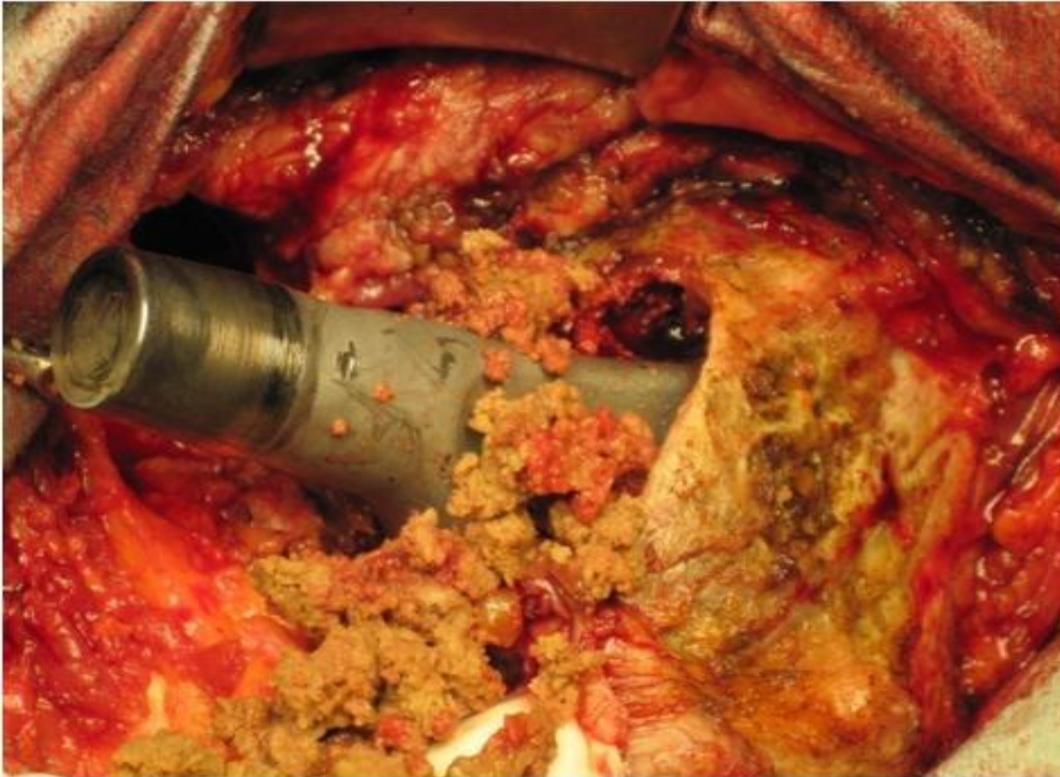


Abb. 7: Nekrosen in der proximalen Osteolyse und Korrosionszeichen am Konus

3.3.2 Gewebemakroskopie

Bei neunzig Patienten (79 %) konnte eine ausgedehnte Bursaformation, ähnlich eines Pseudotumors, beobachtet werden.

Es zeigt sich ein Zusammenhang zwischen Geschlecht, implantierter Kopfgröße sowie Osteolyse, Nekrose und Pseudotumor (siehe Tab. 4). Bei drei Hüften konnten keine Aussagen getroffen werden, da Informationen zu den Gewebeproben fehlten.

Geschlecht	Anzahl d. Prothesen (n)	Kopfgröße (mm)	Osteolyse	Nekrose	Pseudotumor
Weiblich	62	< 46: 16	7 (44 %)	16 (100 %)	15 (94 %)
		≥ 46: 46	19 (42 %)	40 (89 %)	34 (76 %)
Männlich	49	< 46: 1	0	1 (100 %)	1 (100 %)
		≥ 46: 48	29 (59 %)	43 (88 %)	38 (78 %)

Tab. 4: Zusammenhang zw. Geschlecht, Kopfgröße und periprotetischer Gewebereaktion, (n = 111)

74 % der Patientinnen hatten Kopfgrößen ≥ 46 mm implantiert. Bei den Männern waren es nahezu 100 %. Man kann ebenfalls gut erkennen, dass Osteolysen vor allem bei Patienten mit großen Köpfen auftreten, beim männlichen Geschlecht allerdings häufiger. In einhundert Fällen zeigten sich intraoperativ makroskopisch Nekrosen. Alle 17 Patienten mit Kopfgrößen < 46 mm waren davon betroffen. Ein ähnliches Bild sieht man bei dem Vergleich von Kopfgröße, Pseudotumor und Geschlecht. Hier ist es ebenfalls das Patientenklientel mit den kleineren Kopfgrößen, bei denen sich im periprothetischen Gewebe Pseudotumore bildeten.

Es zeigt sich, dass sich bei allen weiblichen Patienten mit einer implantierten Prothesenkopfgröße < 46 mm Nekrosen (100 %) und Pseudotumore (94 %) entwickelt haben. Männer und Frauen zeigten nahezu gleich viele Osteolysen im periprothetischen Knochen. Alle Männer hatten eine Kopfgröße von ≥ 46 mm.

Alle Artikulationen wurden revidiert und durch Keramik-Polyethylen-Artikulationen ersetzt. Bei den Revisionen wurden PE, eine zementfreie Pfanne (FitmoreTM, Fa. Zimmer Inc.) sowie ein Keramikkopf (BioloX delta Keramikkopf, Ceramtec, Plochingen, Germany; Bioball Adapter, Merete Berlin, Germany) implantiert. Bei 54 Patienten war eine zusätzliche Pfannenfixierung mit Schrauben notwendig und bei zwei Patienten musste sogar ein Müllerring verwendet werden.

3.4 Histomorphologie

Die histologisch aufgearbeiteten Gewebe hatten ein klares Erscheinungsbild. Anhand der Klassifikation von Willert et al. (2005), konnte in den mit HE-gefärbten Proben die Partikelanreicherung bei 14 als „exzessiv“, bei 20 als „reichlich“, bei 25 als „viele“ und bei 45 als „einige“ beschrieben werden (Tab. 5).

Symbol	Beschreibung	Menge pro Sichtfeld Zellen bei diffuser Infiltration (40fache Vergrößerung)
-	none	< 10
+	few	11 – 20
++	many	21 – 30
+++	abundant	31 – 50
++++	excessive	> 50

Tab. 5: Wertung pro Sichtfeld (Willert et al. 2005)

Nur in neun Gewebeproben wurden keine metallischen Partikel gefunden. Hier zeigte sich eine ALVAL-Reaktion (Abb. 8). In sieben der mit HE gefärbten Gewebeproben zeigten sich histologisch keine Makrophageninfiltrationen. Bei den mit anti-CD3-AK markierten Präparaten fanden wir lediglich vier Proben mit T-Lymphozyten-Infiltraten. In 91 % der Gewebe zeigte sich eine Fremdkörperreaktion (Abb. 9), welche mit Hilfe von monoklonalen anti-CD68-Antikörpern als makrophagendominierende Reaktion bestätigt wurde.

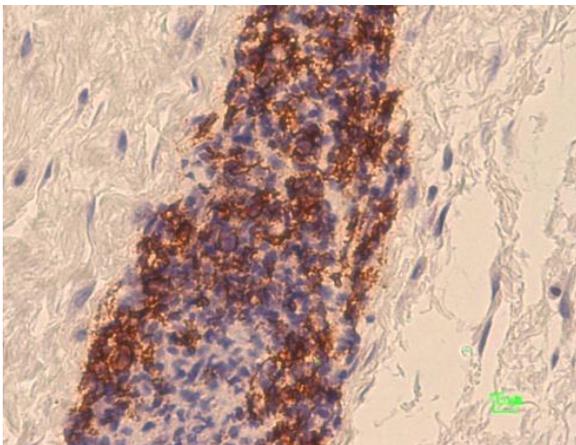


Abb. 8: T-Lymphozyten, CD3

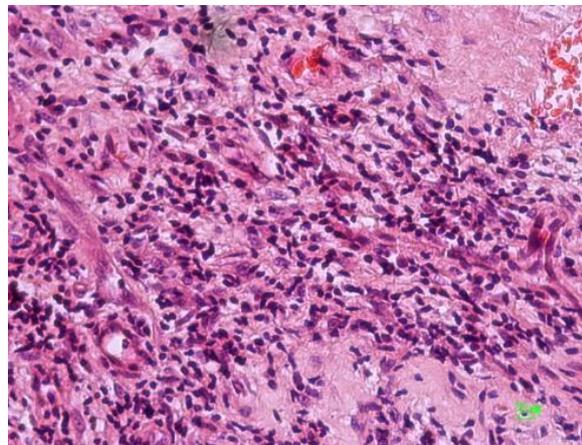


Abb. 9: Fremdkörperreaktion

Bei 95 Patienten zeigten sich Nekroseareale und Vaskulitiden (Abb. 10).

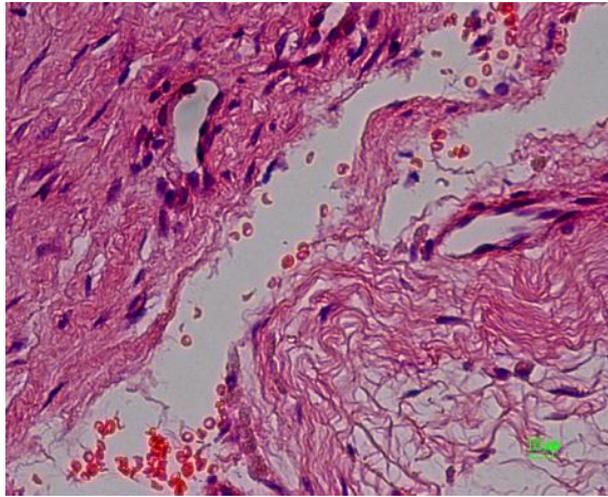


Abb. 10: Nekrose, Vaskulitis

In den HE-Präparaten entdeckten wir eine perivaskuläre Infiltration von Lymphozyten (Abb. 11). Auch Fibrinexsudation wurde in diesen lymphozytenreichen Geweben gefunden (Abb. 12). Schwarze Metallpartikel wurden mikroskopisch nur in den monozyten-/makrophagendominierenden Geweben gefunden (Abb. 8 und 9).

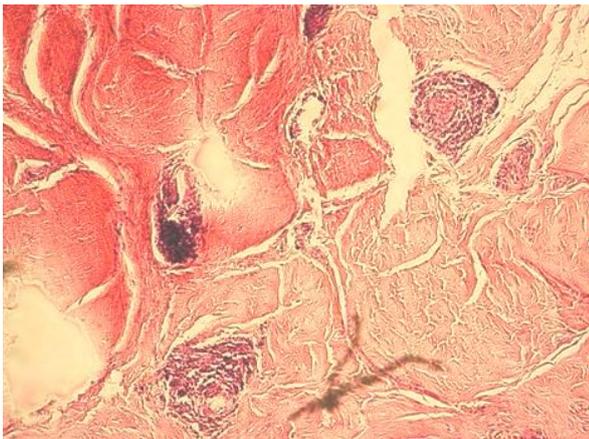


Abb.11: Perivaskuläre Infiltration durch Lymphozyten

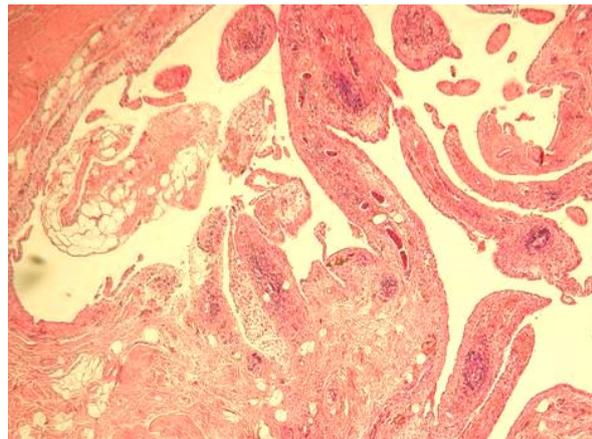


Abb.12: Fibrinexsudation und Nekrose in lymphozytenreichem Gewebe

4 DISKUSSION

In der hier vorgelegten Studie wurden Versagensfälle einer MoM–Großkopfhüft-TEP klinisch, radiologisch sowie histologisch untersucht. Es konnte dargestellt werden, dass:

- ❖ MoM–Großkopfhüft–TEPs eine erhöhte Rate an Frühlockerung zeigen,
- ❖ die periprothetische Gewebereaktion eine ARMD ist und
- ❖ keine ALVAL/Hypersensitivität vorliegt.

4.1 Patientendaten

Anhand der unter 3.1. aufgeführten Ergebnisse lassen sich eindeutige Aussagen im Bezug auf Geschlecht, Alter und Seitenverteilung treffen. Mit 114 analysierten Hüft-TEP-Revisionen von 110 Patienten wurde eine ausreichende Anzahl an Daten zusammen getragen. Vor allem die Altersspanne von 61 – 70 Jahren ist repräsentativ. Dabei sind der Anteil von Patientinnen und Patienten sowie die Operationen am linken und rechten Hüftgelenk ähnlich.

4.2 Klinik und präoperative Daten

Aus den vorliegenden Daten unter 3.2. können Äußerungen zu den Symptomen, der Standzeit, präoperativer Röntgendiagnostik sowie den Kopfgrößen der primärimplantierten Hüftprothesen getätigt werden.

Bei allen 110 Patienten mit 114 operierten Hüften wiesen schon frühzeitig nach der Erstimplantation, durchschnittliche Standzeit von gerade einmal 46 Monaten, klinische Symptome wie Leisten- und Oberschenkelschmerz, Hinken sowie Subluxationsphänomen auf eine Prothesenlockerung hin. Die radiologischen Untersuchungen zeigten ein ganz differenziertes Bild. In knapp 52 % der Fälle konnten bereits radiologische Osteolyse- bzw. Lockerungszeichen dargestellt werden, wobei ein Großteil dieser Patienten eine Saumbildung am Schaft aufwies. In wenigen Fällen waren die Röntgenkontrollaufnahmen der betroffenen Hüften unauffällig.

Die durchschnittliche Kopfgröße betrug 48 mm. Hier lässt sich allerdings ein Unterschied zwischen männlichen und weiblichen Prothesenträgern feststellen. Bei den Frauen hatten 19 eine Kopfgröße von 46 mm und 18 eine von 48 mm implantiert. Dies macht bereits 33 % der untersuchten Hüften aus. Bei den Männern zeigt sich ein relativ gleichmäßiges Verteilungsbild unter den Größen mit einer Häufung von insgesamt 20 % bei 52 mm und 54 mm.

4.3 Intraoperative Daten

Aus den unter 3.3. dargestellten Ergebnissen der intraoperativen Befunde lassen sich folgende Aussagen über die Prothesen sowie die periprotetischen Gewebe treffen.

Mit den Revisionseingriffen zeigten sich an den modularen Prothesenbestandteilen Auffälligkeiten. So wurden bei 107 der LDHTM-Köpfe Zeichen von Instabilität und Korrosion mit Schwarzfärbung gefunden. Dies weist auf Mikrobewegungen an der Konus-Steck-Verbindung hin. Daraus lässt sich auf eine Metallose schließen, wobei nachfolgende Definition der Metallose beachtet wurde. Es liegt ein lokaler Schaden bzw. eine Veränderung der Gewebecharakteristik vor, verursacht:

- ❖ direkt durch mechanische Belastung,
- ❖ kollateral auf Grund chemischer Reaktionen (z.B.: galvanische Korrosion) oder
- ❖ als Ergebniss biologischer Reaktionen im benachbartem Gewebe. (Contzen et al. 1967)

Bei den Revisionsoperationen wurden auch bereits makroskopisch Gewebeveränderungen sichtbar. In 93 % der Fälle lagen ausgedehnte Ergüsse sowie Nekroseareale in den Gelenken und periprotetischen Geweben vor. Des Weiteren konnten in 78 % der Fälle Pseudotumore beobachtet werden. Diese Erscheinung ist definiert als granulomatöse oder destruktive zystische Läsion, weder infektiöser noch neoplastischer Genese, mit einer Größe von min. 5 cm, welche im periprotetischen Gewebe (mit oder ohne Gelenkkontakt) entsteht und strukturell einem Tumor ähnelt. (Daniel et al. 2014)

Offensichtlich hält die Konus-Steck-Verbindung zwischen Großkopf und Prothesenschaft dem ausgesetzten Kraftmoment (M) nicht stand. Die auf die Verbindung wirkenden Kräfte werden hauptsächlich durch folgende zwei Faktoren beeinflusst:

- ❖ Kopfdurchmesser und
- ❖ Reibungskräfte in der Gleitpaarung.

Bei Großkopfhüftendoprothesen spielt neben den Materialien der Gleitpaarung auch der Pfanneninkinationswinkel eine wesentliche Rolle. Dieser sollte 45° nicht überschreiten. (Heitland und Köster 2006, Morlock et al. 2008)

Auch der Gleitfilm, welcher die Kontaktflächen der Paarung benetzt, ist von Bedeutung. Dieser wird von der Gelenkflüssigkeit, der sog. Synovia, gebildet und durch Adhäsionskräfte auf der Prothesenoberfläche gehalten. Vor allem in Ruhephasen kann er abreißen. Dies kann bei fast jeder Richtungsänderung geschehen und führt dazu, dass große Kräfte auf den Konus übertragen werden. (Chan et al. 1999)

Mit zunehmender Prothesenkopfgröße (Durchmesser > 36 mm) steigt sowohl die auf die Konus-Steck-Verbindung einwirkende Kraft als auch die Reibungskräfte der Gleitpaarung. Somit können MoM-Prothesen nicht mehr als Artikulationen mit geringen Reibungskräften angesehen werden. (Bishop et al. 2008, 2013) Die bei zunehmendem Kopfdurchmesser folglich größer werdenden Kräfte können nicht mehr kompensiert werden. Die in der Artikulation entstehenden Kräfte werden an die Verbindung zwischen Prothesenkopf und -schaft weitergeleitet. Es resultieren (Mikro-) Bewegungen zwischen Kopf und Schaft. Als Konsequenz zeigen sich Abriebpartikel im Sinne einer Metallose, welche auf eine Insuffizienz der Konus-Steck-Verbindung hindeuten.

Diese Metallpartikel können zu starken Reaktionen im periprothetischen Gewebe führen. Hierbei konnte ein Zusammenhang zwischen Geschlecht, Kopfgröße sowie Osteolyse, Nekrose und Pseudotumor ausgearbeitet werden. Osteolysen treten vor allem bei Großköpfen auf, bei den Männern allerdings häufiger. In 88 % der Fälle sind intraoperativ Nekrosen beobachtet wurden. Davon waren u. a. alle 17 Patienten und Patientinnen mit Kopfgrößen < 46 mm betroffen. Ebenfalls zeigt sich, dass alle weiblichen Prothesenträger mit einem Kopfdurchmesser < 46 mm Nekrosen (100 %) und Pseudotumore (94 %) entwickelt haben. Männer und Frauen wiesen nahezu gleich viele Osteolysen im periprothetischen Knochen auf (50 %). Bei allen Männern lag eine implantierte Kopfgröße von > 46 mm vor. Es waren allerdings lediglich neun Schäfte gelockert und mussten revidiert werden, wohingegen alle 114 Pfannen gewechselt wurden, um eine geeignete Gleitpaarung zu schaffen.

In einer Vielzahl von Literatur wird über ähnliche Ergebnisse berichtet.

Bosker et al. zeigen, dass 42 von 108 Patienten zum Zeitpunkt der postoperativen Verlaufskontrolle nach durchschnittlich 3,6 Jahren einen mittels CT diagnostizierten Pseudotumor im Bereich der operierten Hüfte vorzuweisen hatten. Patienten mit einer erhöhten Serummetallkonzentration haben ein 4fach höheres Risiko eine solche Formation zu entwickeln. (Bosker et al. 2012)

Auch Kawakita et al. berichteten über Fälle von einseitigen Beinödemen sowie Raumforderungen in der Beckengegend nach Implantation von Großkopf-MoM-Hüft-TEPs. Histologisch handelte es sich bei der resezierten Raumforderung um einen Pseudotumor. (Kawakita et al. 2012)

Willert et al. beobachteten, dass die Passivierungsschicht einer Legierung die Ionenfreisetzung sicher abschirmt und somit möglicher Weise die elektrochemische Leitung hemmt. Allerdings führen Mikrobewegungen zum Abschilfern dieser Schicht und initiieren folglich Korrosion. (Willert et al. 2005)

Das Phänomen der Tribokorrosion sowie der Entstehung einer tribologischen Membran wurde bereits von Catelas und Kollegen beschrieben. (Catelas et al. 2011) Gill et al. kamen ebenfalls zur Schlussfolgerung, dass Korrosion an der Konus-Steck-Verbindung zur Entstehung von Pseudotumoren führt. (Gill et al. 2012)

Auch Higgs et al. schließen aus ihrer Studie, dass Paarung unterschiedlicher Legierungen, größere Prothesenköpfe, erhöhtes medio-laterales Offset sowie längere Prothesenhälse alle mit einer erhöhten Schädigung an der Konus-Steck-Verbindung assoziiert sind. (Higgs et al. 2013)

Collier et al. führten Untersuchungen an der Konus-Steck-Verbindung durch. Bei 139 revidierten Hüftprothesenimplantate, bestehend aus unterschiedlichen Metallen, fanden sie den Beweis von zeitabhängiger Korrosion an o.g. Steckverbindung. Im Vergleich dazu lag kein Beweis für eine Korrosion bei Implantaten vor, welche Bestandteile aus gleichen Legierungen besaßen. (Collier 1992, 1991)

Unter 2.1. wurden die in der Studie untersuchten modularen Prothesentypen kurz vorgestellt. Es wurde der LDHTM-Kopf, bestehend aus einer CrCoMo-Legierung, in 72 Fällen mit dem CLS[®]-Spotorno[®]- sowie in 24 Fällen mit dem Weber-Schaft kombiniert. Bei beiden Schaftmodellen ist in der Legierung im Bereich des Konus Titan enthalten. In weiteren 18 Fällen wurde der Mül-

ler[®]-Geradschaft verwendet, dessen Konus aus einer Fe-Legierung besteht. Hinsichtlich der unterschiedlichen Schaftlegierungen zeigen sich Zusammenhänge zwischen der Beschaffenheit der Konus-Steck-Verbindung und dem Ausmaß der durch Metallabriebpartikel induzierten Schädigung des periprothetischen Gewebes.

4.4 Histomorphologische Daten

Die unter 3.4. vorgestellten Ergebnisse der histologisch aufgearbeiteten Gewebe zeigten bei insgesamt 104 revidierten Hüft-TEPs Partikelanreicherungen. Bei 12 % lag sogar eine exzessive Ansammlung von Metallpartikeln vor. Hier muss man allerdings erwähnen, dass Metallabriebprodukte sich in unterschiedlichen Formen im Gewebe ablagern oder im Blutkreislauf zirkulieren können (z.B. als Partikel, Metallionen in Lösung, Metall-Protein-Komplex sowie Nebenprodukte von Korrosion und Abriebprozessen). (Singh und Lohmann 2014)

Makrophageninfiltrationen lagen bei der Mehrheit (n = 107) der intraoperativ entnommenen Proben vor, bei 91 % sogar eine Fremdkörperreaktion. Nur vier der Gewebe waren mit T-Lymphozyten infiltriert.

Auch histomorphologisch konnten bei 83 % der Patienten Nekroseareale und Vaskulitiden dargestellt werden. Ebenfalls perivaskuläre Lymphozyteninfiltration sowie Fibrinexsudation wurden gefunden. Nur bei neun Gewebeproben zeigte sich das immunhistologische Bild einer Hypersensitivitäts- oder eine ALVAL-Reaktion.

Hier lassen sich ebenfalls bei der Literaturrecherche einige interessante Ergebnisse finden.

Malviya et al. beschrieben einen Anstieg der Metallionenkonzentration im Blut von Patienten mit einer Großkopf-MoM-H-TEP und führten dies möglicherweise auf Mikrobewegungen an der Konus-Steck-Verbindung oder des Schaftes zurück. (Malviya et al. 2011)

Ähnliches beobachteten auch Hasegawa et al.. Patienten mit einer Großkopf-MoM-H-TEP hatten höhere Level an zirkulierenden Metallionen im Blut drei Monate und ein Jahr nach Revisionsoperation. Es zeigte sich allerdings kein signifikanter Anstieg nach insgesamt zwei Jahren postoperativ. (Hasegawa et al. 2012)

Bolland et al. beschrieben einen Anstieg an Co-Ionen im Blut bei Patienten mit einer Großkopf-hybrid-MoM-TEP. Es ließ sich aber kein signifikanter Anstieg von Cr- oder Mo-Ionenkonzentrationen eruieren. (Bolland et al. 2010)

Garbuz et al. berichten wiederum von einer hohen Co- und Cr-Ionenkonzentration bei Patienten mit einem Großkopf-MoM-Gelenkersatz im Vergleich zu einer randomisierten Kontrollgruppe mit einem Oberflächenersatz. Der wesentliche Unterschied im Design liegt in der Konus-Steck-Verbindung. (Garbuz et al. 2010)

4.5 Metallgehalt und elektrochemische Analysen

In einer parallel laufenden Studie wurden die an verschiedenen Stellen entnommenen periprothetischen Gewebeproben auf Vorkommen und Konzentration der unterschiedlichen Metalle, welche unter 3.4. als Partikel aufgefunden wurden, sowie die Entstehung eines Ruhepotentials untersucht.

Mittels induktiv gekoppelter Plasma-Emmissionsspektrometrie (ICP-MS) wurden die Gewebe analysiert. Dies ist der derzeitige Goldstandard und eine sehr sensitive Methode zur Bestimmung von Metallpartikelkonzentrationen in biologischen Materialien. (Heitland und Köster 2006) Es ließ sich ein sehr unterschiedliches Profil der Abriebpartikel darstellen. Es zeigt sich ein breites Spektrum für Co, Cr, Ti und Fe, während die Nickel-Freisetzung in das umliegende Gewebe sich nicht wesentlich von individuellen Patienten unterschied. Die höchsten Metallgehalte wurden für Ti und Fe, abhängig vom verwendeten Schaft, gemessen. Dies deutet auf einen Abrieb an der Konus-Steck-Verbindung hin. Die höchsten Ti- und Fe-Spiegel wurden in Proben von Kapsel und Bursa gefunden.

Elektrochemische Untersuchungen am CLS[®]-Spotornoschaft und am LDH[™]-Kopfadapter zeigten in normaler Kochsalzlösung ein RP, welches anstieg, je mehr die Testlösung einer physiologischen Gelenkflüssigkeit entsprach.

Interessant sind auch folgende Ergebnisse der zweiten Studie. In Geweben mit lymphozytendominierender Antwort lag der mittlere Metallgehalt bei $222,2 \pm 52,9 \mu\text{g/g}$. In den Geweben, welche eine makrophagendominierende Antwort widerspiegeln, lag der mittlere Metallgehalt bei $3,0 \pm 0,9 \mu\text{g/g}$. Dies war signifikant ($p = 0,001$). Der mittlere Serumgehalt der Metalle unterschied sich allerdings bei beiden Gruppen nicht wesentlich ($60,7 \pm 13,4$ verglichen zu $43,7 \pm 3,8 \mu\text{g/l}$; $p = 0,105$). Der Co-Gehalt war in den Geweben mit lymphozytendominierender Antwort 150 Mal höher, der Cr-Gehalt 85 Mal höher.

Eine Korrelation zwischen Gewebemetallgehalt und Kopfgröße konnte hier allerdings nicht dargestellt werden. (Goldau 2015)

Anhand der parallel laufenden Studie konnte dargestellt werden, dass es auf Grund der Kombinationen unterschiedlicher Metalle (Fe und CoCr oder Ti und CoCr) zur Entwicklung eines Ruhepotentials an der Kopf-Hals-Grenzfläche mit elektrochemischer Korrosion kommt. Dies kann zu einer Schädigung der Passivierungsschicht führen und somit das Fortschreiten der Korrosionsveränderungen begünstigen. Dies führt an der Konus-Steck-Verbindung zur Lockerung der Komponenten mit Partikelfreisetzung in das periprothetische Gewebe. Es entstehen u.a. Nekrosen sowie Pseudotumore.

4.6 Aktuelle Konsensus-Empfehlungen

In der internationalen Konsensuskonferenz vom 16. April 2012 haben Experten aus internationalen sowie nationalen Gremien eine Empfehlung zur Handhabung von MoM-Gleitpaarungen erarbeitet. Dies dient als Orientierungshilfe in der kontroversen Diskussion um die Thematik.

Als Vorteil/Nutzen der MoM-Gleitpaarungen werden aufgeführt:

- ❖ derzeit einzige Anwendung beim Oberflächenersatz der Hüfte,
- ❖ keine PE-Abriebpartikel,
- ❖ weniger volumetrischer Abrieb,
- ❖ geringeres Risiko von Materialbrüchen,
- ❖ geringeres Luxationsrisiko sowie erhöhter Bewegungsumfang für TEPs sowie OFEs mit Großköpfen.

Bekannte Risiken sind:

- ❖ kleinere Abriebpartikel, daher höhere Partikelzahl,
- ❖ höheres Risiko für ARMD sowie Konusabrieb und Randbelastung bei Großköpfen,
- ❖ systemische Verbreitung der metallischen Produkte über Blutkreislauf,
- ❖ Ansammlung von Metallionen bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung.

Ungeklärt ist jedoch die langfristige Auswirkung von metallischen Abriebpartikeln einschließlich systemischer Effekte.

Für alle Patienten sowie alle Implantate sind regelmäßige Nachuntersuchungen empfohlen, wobei TEPs mit großen MoM-Köpfen engmaschiger kontrolliert werden sollten. Hierbei sollten Röntgenkontrollaufnahmen von allen Patienten angefertigt werden. Bei Auffälligkeiten sowie erhöhten Co-Konzentrationen (Co = Referenzsubstanz) im Blut muss weitere Bilddiagnostik (US, CT, MARS-MRT) betrieben werden. Asymptomatische Patienten mit kleinen Flüssigkeitsansammlungen sollten streng überwacht werden. Bei symptomatischen Patienten und/oder Patienten mit Osteolysen, Pseudotumoren oder Schenkelhalsverdünnung und/oder erhöhte Co-Ionenkonzentration ist bereits eine Revision indiziert. (Hannemann et al. 2013)

Abschließend lassen sich aus den oben aufgeführten Abschnitten unter 4. folgende Punkte feststellen:

- ❖ histologisch sollte eine lymphozyten- von einer makrophagendominierenden Gewebeantwort unterschieden werden,
- ❖ um eine Wertung der Gewebeantwort vorzunehmen sowie die Kommunikation zwischen Histopathologen und Chirurgen zu erleichtern, ist eine Quantifizierung mittels Willert's Score zu empfehlen,
- ❖ modulare Schnittstellen repräsentieren ein zweiseitiges Schwert. Einerseits wird das Operieren für den Chirurgen technisch vereinfacht, andererseits sind sie eine weitere Quelle für metallische Abriebpartikel und erhöhen somit das Risiko für die Entwicklung einer ALTR,
- ❖ die Herausforderung besteht darin einen molekularen Marker zu finden, welcher artspezifisch bezogen auf den Abrieb ist und sowohl Dosis- als auch Zeitabhängigkeit zeigt, so dass man ihn diagnostisch für die Verlaufskontrollen als auch zur Früherkennung einer ALTR anwenden kann. (Singh und Lohmann 2014)

Schlussfolgernd kann man sagen, dass bei MoM-Großkopfhüftendoprothesen die mit zunehmendem Kopfdurchmesser größer werdenden Kräfte, welche auf den Konus einwirken, zu einer Insuffizienz der Konus-Steck-Verbindung führen. Die resultierenden Mikrobewegungen führen zur vermehrten Freisetzung von Abriebpartikeln ins periprothetische Gewebe. Bei Verwendung unterschiedlicher Legierungen in einer modularen Verbindung zwischen Kopf und Konus entsteht eine galvanische Korrosion, welche anscheinend, je nach Beschaffenheit des Schaftes, unterschiedlich starke Veränderungen der betroffenen Gelenke und dem umliegenden Gewebe zur Folge haben. Somit lässt die Höhe der jeweiligen Metallionenkonzentration in den untersuchten Geweben ebenfalls Rückschlüsse auf den Ort der freigesetzten Metallpartikel zu. Bei den hier untersuchten Prothesentypen handelt es sich somit nicht um ein tribologisches Problem. Vielmehr ist das Versagen der Verbindung zwischen Schaft bzw. Konus und Kopf Ursache des Misserfolges der Prothesen.

Man muss konsequent sagen, dass die hier untersuchten Konus-Steck-Verbindungen in dieser Kombination nicht beständig sind und daher dringend vom Markt genommen werden sollten.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Nach guten Erfahrungen mit den McKee-Farrar-Prothesen als MoM-Gleitpaarung wurde in den 80er Jahren die zweite Generation der MoM-Technologie eingeführt, um dem Problem der Osteolyse durch PE-Abrieb entgegen zu wirken. Bereits ab 1995 wiesen einige Autoren darauf hin, dass durch Abrieb von den Implantatoberflächen die Freisetzung von Metallionen in das periprotetische Gewebe und Blut erfolgt. Die systemischen Folgen dieser erhöhten Metallionenkonzentrationen sind bislang nicht eindeutig geklärt.

Die Studie analysierte klinisch, radiologisch, histologisch sowie anhand intraoperativer Befunde 114 Versagensfälle einer MoM-Großkopfhüftendoprothese. Ca. die Hälfte der Patienten hatte radiologische Zeichen einer Osteolyse bzw. einer Lockerung. Während den Revisionseingriffen zeigte die Mehrzahl der LDHTM-Köpfe eine gelockerte Steck-Verbindung sowie eine schwarze Verfärbung. Nahezu alle Patienten wiesen in den Gelenken und im umliegenden Gewebe massive Ergüsse und Nekroseareale sowie Pseudotumore auf. Wenige Schäfte waren gelockert und mussten revidiert werden. Alle Artikulationen wurden durch Keramik-Polyethylen-Gleitpaarungen ersetzt. Es wurden Gewebeproben von der Bursa/den Pseudotumoren, der Kapsel, des Pfannenbodens und dem proximalen Femur entnommen und in 5%igen Formalin fixiert. Die histologischen Proben wurden mit HE gefärbt, mit monoklonalen anti-CD3-AK sowie anti-CD68-AK markiert und hinsichtlich immunologischer Reaktionen mikroskopisch untersucht. Histomorphologisch zeigten sich in den meisten Fällen eine Fremdkörperreaktion sowie Nekroseareale und Vaskulitiden. Schwarze Metallpartikel wurden mikroskopisch lediglich in der Monozyten-/Makrophagenhistologie gefunden.

Schlussfolgernd ist zu sagen, dass histologisch eine lymphozyten- von einer makrophagendominierenden Gewebeanantwort unterschieden werden sollte. Es empfiehlt sich eine Quantifizierung mittels Willert's Score durchzuführen. Die Gewebeanalysen haben gezeigt, dass modulare Schnittstellen eine weitere Quelle für metallische Abriebpartikel darstellen und somit das Risiko für die Entwicklung einer ARMD erhöhen. Die Herausforderung besteht darin, einen molekularen Marker für postoperative Verlaufskontrollen sowie für die Früherkennung einer ALTR zu finden.

Konus-Steck-Verbindungen sind in dieser Kombination nicht beständig und sollten daher vom Markt genommen werden.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Amstutz HC, Le Duff MJ, Beaulé PE et al. (2004): Prevention and treatment of dislocation after total hip replacement using large diameter balls. In: *Clinical Orthopaedics Related Research* (429), S. 108-116
2. Bishop NE, Waldow F, Morlock MM et al. (2008): Friction moments of large metal-on-metal hip joint bearings and other modern designs. In: *Medical Engineering and Physics* (30), S. 1057-1064
3. Bishop NE, Hothan A, Morlock MM et al. (2013): High friction moments in large hard-on-hard hip replacement bearings in conditions of poor lubrication. In: *Journal of Orthopaedic Research* (31), S. 807-813
4. Boenisch T, Farmilo AJ, Stead RH, Key M, u.a. (2006): *Handbuch Immunchemische Färbemethoden*, 3. Auflage. Hamburg: Dako Deutschland GmbH, S. 25, S. 30 – 33, S. 39 – 41
5. Böcker W, Denk H, Heitz PhU, Höfler G, Kreipe H, Moch H (2012): *Pathologie*. 5. Auflage. München: Urban & Fischer Verlag, S. 890
6. Bolland BJRF, Culliford DJ, Langton DJ, Millington JPS, Arden NK, Latham JM (2010): High failure rates with a large diameter hybrid metal-on-metal total hip replacement: Clinical radiological and retrieval analysis. In: *J Bone Joint Surg Br* (93), S. 608–615.
7. Catelas I, Wimmer Ma (2011): New insights into wear and biological effects of metal-on-metal bearings. In: *J Bone Joint Surg Am* (93(Suppl 2)), S. 76–83.
8. Chan FW, Bobyn JD, Medley JB et al. (1999): Wear and lubrication of metal-on-metal hip implants. The Otto Aufranc Award. In: *Clinical Orthopaedics Related Research* (369), S. 10-24
9. Collier JP, Suprenant VA, Jensen RE, Mayor MB (1991): Corrosion at the interface of cobalt-alloy heads on titanium-alloy stems. In: *Clinical Orthopaedics Related Research* (271), S. 305–312.
10. Collier JP, Suprenant VA, Jensen RE, Mayor MB, Suprenant HP (1992): Corrosion between the components of modular femoral hip prostheses. In: *J Bone Joint Surg Br* (74-B), S. 511–517.
11. Contzen H, Straumann F, Paschke E, Geissendörfer R (1967): *Grundlagen der Alloplastik mit Metallen und Kunststoffen*, S. 50, Georg Thieme Verlag Stuttgart.
12. Crowninshield RD, Maloney WJ, Wentz DH et al. (2004): Biomechanics of large femoral heads: what they do and don't do. In: *Clinical Orthopaedics Related Research* (429), S. 102–107

13. Debrunner AM (2002): Orthopädie Orthopädische Chirurgie. Patientenorientierte Diagnostik und Therapie des Bewegungsapparates. 4., vollständig neu bearbeitete Auflage. Bern: Hans Huber, S. 579, S. 586, S. 581
14. Dietel M, Suttorp N, Zeitz M (Hg.) (2012): Harrisons Innere Medizin. Deutsche Ausgabe in Zusammenarbeit mit der Charité. 18. Auflage. 3 Bände. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH, Band 3, S. 3058, S. 3062-3063
15. Drews G (2010): Mikrobiologie: Die Entdeckung der unsichtbaren Welt. Heidelberg: Springer, S. 39 - 44
16. Elke R (2001): Der Orthopäde. Partikelkrankheit. Ist die Tribologie ein Thema in der Revisorschirurgie? Springer Verlag. Springer Link. Online verfügbar unter <http://link.springer.com/article/10.007/s001320050606>.
17. Garbuz DS, Tanzer M, Greidanus NV, Masri BA, Duncan CP (2010): The John Charnley Award: Metal-on-metal hip resurfacing versus large diameter head metal-on-metal total hip arthroplasty. A randomized clinical trial. In: Clinical Orthopaedics Related Research (468), S. 318–325.
18. Gill IP, Webb J, Sloan K, Beaver RJ (2012): Corrosion at the neck-stem junction as a cause of metal ion release and pseudotumour formation. In: J Bone Joint Surg Br (94), S. 895–900.
19. Goldau G. (2015): Analyse und Bewertung der Ausfallursachen der Durom-Metasul®-LDH Hüftendoprothese. Dissertation. Otto-von-Guericke-Universität, Medizinische Fakultät, Magdeburg. Orthopädische Universitätsklinik Magdeburg.
20. Hallab NJ, Jacobs JJ, (2009): Biologic Effects of Implant Debris. In: Bulletin of the NYU Hospital for Joint Diseases (67(2)), S. 182–188. Online verfügbar unter <http://hjdbulletin.org/files/archive/pdfs/357.pdf>.
21. Hasegawa M, Yoshida K, Wakabayashi H, Sudo A (2012): Cobalt and chromium ion release after large diameter metal-on-metal total hip arthroplasty. In: J Arthroplasty (27), S. 990–996.
22. Heitland P, Köster HD (2006): Biomonitoring von Schwermetallen und essenziellen Spurenelementen. In: GZM – Praxis und Wissenschaft (11), S. 14-16
23. Hannemann F, Hartmann A, Schmitt J, Lützner J, Seidler A, Campbell P, Delaunay CP, Drexler H, Ettema HB, García-Cimbrelo E, Huberti H, Knahr K, Kunze J, Langton DJ, Lauer W, Learmonth I, Lohmann CH, Morlock M, Wimmer MA, Zagra L, Günther KP (2013): European multidisciplinary consensus statement on the use and monitoring of metal-on-metal bearings for total hip replacement and hip resurfacing (99). Online verfügbar unter <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1877056813000273>.

24. Higgs GB, Hanzlik JA, MacDonald DW, Gilbert JL, Rimnac CM, Kurtz SM (2013): Is increased modularity associated with increased fretting and corrosion damage in metal-on-metal total hip arthroplasty device? A retrieval study. In: *J Arthroplasty* (Vol. 28 (Issue 8)), S. 2–6.
25. Hilburg N (2002): *Kompendium der Hüftendoprothetik*. Unter Mitarbeit von Dr. Thomas Gottfried, Prof. Dr. Dr. W. Plitz, Prof. Dr. Dr. h. c. R. Putz. Orthopädische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München. Online verfügbar unter http://edoc.ub.uni-muenchen.de/545/1/Hilburg_Nina.pdf.
26. Kawakita K, Shibamura N, Tei K, Nishiyama T, Kuroda R, Kurosaka M (2013): Leg Edema due to a mass in the pelvis after a large-diameter metal-on-metal total hip arthroplasty. In: *J Arthroplasty* (Vol. 28 (Issue 1)), S. 197e1-197e4
27. Malviya A, Ramaskandhan JR, Bowman R, Kometa S, Hashmi M, Lingard E, Holland JP (2011): What advantage is there to be gained by using large modular metal-on-metal bearings in routine primary hip replacement? A preliminary report of a prospective randomized controlled trial. In: *J Bone Joint Surg Br* (93-B), S. 1602-1609.
28. Morlock MM, Bishop N, Zustin J et al. (2008): Modes of implant failure after hip resurfacing: morphological and wear analysis of 267 retrieval specimens. In: *J Bone Joint Surg Am* (90), S. 89-95
29. Murphy K, Travers P, Walport M (2009): *Janeway Immunologie*. aus dem englischen übersetzt. Unter Mitarbeit von Lothar Seidler und Ingrid Haüßer-Siller. 7. Auflage. Spektrum Akademischer Verlag Heidelberg, S. 68-71
30. Niethard FU, Pfeil J, Biberthaler P (Hg.) (2009): *Orthopädie und Unfallchirurgie*. 6. vollständig überarbeitete und erweiterte Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG (Duale Reihe), S. 532-533, S. 533-534
31. Pap G (2010): *Lexikon Orthopädie und Unfallchirurgie*. Endoprothesenlockerung. Hg. v. Martin Engelhardt. Springer-Verlag Heidelberg. Online verfügbar unter <http://www.lexikon-orthopaedie.com/pdx.pl?dv=0&id=00596>
32. Perka C, Haschke F, Tohtz S (2012): Luxationen nach Hüftendoprothetik. In: *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, (150) e89-e105
33. Riede UN, Werner M, Schäfer HE (2004): *Allgemeine und spezielle Pathologie*. 5., komplett überarbeitete Auflage. Stuttgart: Georg Thieme Verlag KG, S. 1163-1164
34. Singh G, Lohmann CH (2014): Tissue Response in Metal-on-Metal Hip Articulations is Dependent on Head Size. In: *Modularity and Tapers in Total Joint Replacement Devices*. ASTM International, S. 440-455. Online verfügbar unter http://www.astm.org/DIGITAL_LIBRARY/STP/PAGES/STP159120140124.htm
35. Thomas P, Summer B (2006): Ossäre Integration. Metallimplantatallergie. Hg. v. Rainer Gradingner und Hans Gollwitzer. Springer-Verlag Heidelberg. Online verfügbar unter http://link.springer.com/chapter/10.1007/978-3-540-35687-5_10.

36. Wessinghage D (1995): Themistocles Gluck: Von der Organextirpation zum Gelenkersatz. Deutsches Ärzteblatt 92. Online verfügbar unter <http://www.aerzteblatt.de/archiv/85379/Themistocles-Gluck-Von-der-Organexstirpation-zum-Gelenkersatz>.
37. Willert HG (2005): Metal-on-Metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. In: J Bone Joint Surg Am (87(1)), S. 28–36.
38. Willert HG, Semlitsch M, Buchhorn G, Kriete U (1978): Materialverschleiß und Gewebereaktion bei künstlichen Gelenken. (Histopathologie, Biokompatibilität, biologische und klinische Probleme). In: Der Orthopäde, Bd. 7, S. 62–83.
39. Winter E (2009): Medizintechnik. Life Science Engineering. Interdisziplinarität, Biokompatibilität, Technologien, Implantate, Diagnostik, Werkstoffe, Business. Hg. v. Erich Wintermantel und Suk-Woo Ha. Springer Link. Online verfügbar unter http://link.springer.com/chapter/10.1007%2F978-3-540-93936-8_74
40. Zimmer Biomet Great Lakes (2006): Metasul® - LDH™ Large Diameter Heads – Surgical Techniques. Online verfügbar unter <http://www.zgreatlakes.com/Literature/97-1081-002-00.pdf>
41. Zimmer (2006): Original M. E. Müller™- Geradschaft. Online verfügbar unter http://www.zimmergermany.de/content/pdf/de-CH/original_me_muller_straight_stem_brochure_de.pdf.
42. Zimmer (2008): CLS®- Spotorno®- Schaft. Online verfügbar unter <http://www.zimmer.co.uk/content/dam/zimmer-web/documents/en-GB/pdf/medical-professionals/hip/06-01073-012X-000-01.pdf>
43. Zimmer (2008): Original M. E. Müller™- Geradschaft. Operationstechnik. Online verfügbar unter http://www.zimmergermany.de/content/pdf/de-AT/original_me_muller_straight_shaft_surgical_technique_de.pdf.
44. Zimmer Germany GmbH (2013) Lösungen für das Hüftgelenk. Zimmer bietet Chirurgen ein umfassendes Angebot an innovativen Hüftprodukten und Instrumenten. <http://www.zimmer.com/de-DE/hcp/hip.jspx>. Zugegriffen: Februar - April 2014
45. Zimmer Germany GmbH (2013): Protasul®- S30. Online verfügbar unter <http://www.zimmer-bewegt.de/html/PBdownload/Material/Protasul-S30.pdf>
46. Zimmer Germany GmbH (2013): Protasul™-10. Online verfügbar unter <http://www.zimmer-bewegt.de/html/PBdownload/Material/Protasul-10.pdf>
47. Zimmer Germany GmbH (2013): Protasul®- 21 WF. Online verfügbar unter <http://www.zimmer-bewegt.de/html/PBdownload/Material/Protasul-21WF.pdf>
48. Zimmer Germany GmbH (2013): Protasul®- 100. Online verfügbar unter <http://www.zimmer-bewegt.de/html/PBdownload/Material/Protasul-100.pdf>.

7 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Biologischer Effekt von Abriebpartikeln (Hallab und Jacobs 2009).....	111
Abb. 2: Geschlechterverteilung (n = 110).....	222
Abb. 3: Altersverteilung (n = 110).....	23
Abb. 4: Seitenverteilung (n = 114).....	23
Abb. 5: Osteolyse, links Aufnahme nach Lauenstein, rechts Hüfte a. p.	24
Abb. 6: Schwarzgefärbter Konus im Kopf und am Schaft, Korrosionsreste an der Basis.....	26
Abb. 7: Nekrosen in der proximalen Osteolyse und Korrosionszeichen am Konus.....	27
Abb. 8: T-Lymphozyten, CD3	29
Abb. 9: Fremdkörperreaktion.....	29
Abb. 10: Nekrose, Vaskulitis	30
Abb. 11: Perivaskuläre Infiltration durch Lymphozyten	30
Abb. 12: Fibrinexsudation und Nekrose in lymphozytenreichem Gewebe	30
Abb. 13: LDH™- Großkopf und Adapter	XXII
Abb. 14: Halslängen.....	XXII
Abb. 15: Durom®-Azetabulumkomponent	XXIII
Abb. 16: Metasul®-Gleitpaarung.....	XXIV
Abb. 17: Um den Prothesenschaft neugebildeter, reifer Lamellenknochen; rechts vergrößerter Ausschnitt.....	XXV
Abb. 18: CLS®- Spotorno®- Schaft.....	XXVII
Abb. 19: Offset und Beinlänge	XXVII
Abb. 20: Schaftverankerung in der Saggitalebene.....	XXVIII
Abb. 21: Schaftverankerung in der Frontalebene	XXVIII
Abb. 22: Prothesendesign	XXIXX
Abb. 23: Implantate Original M. E. Müller™- Geradschaft.....	XXX
Abb. 24: Weber-Stühmer-Schaft.....	XXXII

8 TABELLENVERZEICHNISS

Tabelle 1: Verwendete Materialien.....	21
Tabelle 2: Altersverteilung (n = 110).....	22
Tabelle 3: Prothesenkopfgrößen bezogen auf Geschlecht.....	25
Tabelle 4: Zusammenhang zwischen Geschlecht, Kopfgröße und periprothetischer Gewebereaktion (n = 111).....	27
Tabelle 5: Wertung pro Sichtfeld.....	29
Tabelle 6: Maße (in mm) für Kopfgröße	XXVI

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich allen Personen meinen besonderen Dank aussprechen, ohne deren Hilfe diese Dissertation nicht zustande gekommen wäre.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. C. H. Lohmann danke ich für die Vergabe des interessanten Promotionsthemas und für die Möglichkeit, diese Arbeit an der Orthopädischen Universitätsklinik Magdeburg sowie der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg durchführen zu können. Er ermöglichte es mir die praktischen Tests noch während meines Studiums im Praktischen Jahr an der Orthopädischen Universitätsklinik zu absolvieren. Auch während meiner derzeitigen Anstellung als Assistenzärztin in seiner Klinik schuf er mir, insbesondere nach der Geburt meiner Tochter, Freiräume und unterstützte mich durch seine zielstrebige Art. Ihm und Herrn Dr. med. H. Meyer danke ich für die hervorragende Betreuung. Durch die anregenden Diskussionen konnte ich mir viel theoretisches sowie praktisches Wissen aneignen. Ihre wertvollen Ratschläge schätze ich sehr.

Ein großes Dankeschön geht an das Forschungsteam der Experimentellen Orthopädie, insbesondere an Frau C. Schneider, die mir gerade bei den Anfängen der praktischen Tätigkeiten mit Rat und Tat zur Seite stand und auch später immer ein offenes Ohr für mich hatte.

Des Weiteren möchte ich mich bei meinen Kollegen bedanken, die mir, jeder auf seine Art und Weise, durch eine andere Sicht der Dinge die Augen geöffnet und geholfen haben.

Von ganzem Herzen möchte ich meiner Familie danken. Meine Eltern haben mir das Studium der Humanmedizin ermöglicht, mich stets und ständig angetrieben und immer wieder aufgebaut. Sie zeigen großes Interesse an meiner Arbeit und unterstützen mich unermüdlich in allen Lebenslagen. Mein Mann und meine Tochter gaben mir verständnisvoll die nötige Zeit, motivierten mich immer wieder aufs Neue und zeigen mir Tag für Tag ihre Liebe. Dafür bin ich sehr dankbar.

10 EHRENERKLÄRUNG

Ich erkläre, dass ich die der medizinischen Fakultät der Otto-von-Guericke-Universität zur Promotion eingereichte Dissertation mit dem Titel

„Histologische Versagensanalyse von 114 Metall/Metall-Großkopfhüftendoprothesen“

in der Orthopädischen Universitätsklinik Magdeburg mit Unterstützung durch Prof. Dr. med. C. H. Lohmann

selbstständig und ohne sonstige Hilfe durchgeführt und bei der Abfassung der Dissertation keine anderen als die dort aufgeführten Hilfsmittel benutzt habe.

Bei der Abfassung der Dissertation sind Rechte Dritter nicht verletzt worden.

Ich habe diese Dissertation bisher an keiner in- oder ausländischen Hochschule zur Promotion eingereicht. Ich übertrage der Medizinischen Fakultät das Recht, weitere Kopien meiner Dissertation herzustellen und zu vertreiben.

Magdeburg, 07. Oktober 2016

T. Müller

11 CURRICULUM VITAE

Persönliche Daten

Geburtsdatum: 20.06.1984
Geburtsort: Magdeburg
Familienstand: ledig, eine Tochter
Staatsangehörigkeit: deutsch

Schulbildung

08/1991 – 07/1995 „GS am Westring“
08/1995 – 06/2004 Sportgymnasium Magdeburg
Abschluss Abitur (NC 1,4)

Studium

10/2004 – 05/2012 Studium der Humanmedizin,
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg
Abschluss Staatsexamen (2,8)

Famulatur

23.02. – 29.03.2009 Orthopädische Universitätsklinik Magdeburg, Ambulanz
17.08. – 30.09.2009 Orthopädische Universitätsklinik Magdeburg, Station/OP
08.02. – 24.03.2010 Orthopädische Universitätsklinik Magdeburg, Station/OP

Praktisches Jahr

21.02. – 12.06.2011 Singapore General Hospital, Ambulatory Surgery Centre
13.06. – 02.10.2011 Orthopädische Universitätsklinik Magdeburg
03.10.2011 – 22.01.2012 Klinikum Magdeburg, Innere Medizin (Endokrinologie,
ZNA)

Berufstätig

Seit 01.07.2012 Assistenzärztin der Orthopädie/Unfallchirurgie an der
Orthopädischen Universitätsklinik Magdeburg

Promotionsarbeit

Seit Juni 2011 (bis voraussichtlich März 2016) an der Orthopädischen Universitätsklinik der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg zum Thema:

„Histologische Versagensanalyse von 114 Metall/Metall-Großkopfhüftendoprothesen“.

Veröffentlichung

- 11/2012 „Corrosion at the Cone/Taper Interface Leads to Failure of Large-diameter Metal-on-metal Total Hip Arthroplasties.“
In: **Clinical Orthopaedics and Related Research®** (470), S. 3101-3108, Springer
- 05/2012 **Tribology Award**
The European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatologies nominates the following free paper:
„114 revisions Metal-on-Metal (MoM) total hip arthroplasties (THA) with large diameter heads“
- 2013 „Aseptic Loosening of Metal-on-Metal (MOM) Total Hip Arthroplasties (THA) with Large-Diameter Heads“
In: **Total Hip Arthroplasties**, S. 141-151, Springer

Sprachkenntnisse

- Englisch sehr gute Schul- sowie medizinische Kenntnisse
Französisch gute Schulkenntnisse
Latein kleines Latinum und medizinische Terminologie

Weitere Interessen

- 03/2006 Facharbeit zum Thema:
„Genetische Beiträge zu Gedächtnisleistungen im Menschen“
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Medizinische Fakultät, Abteilung Physiologie

- 2001 Deutscher Vizemeister A-Jugend, HSC 2000 Magdeburg,
Handball
- 2010/2011 3. Bundesliga, HSV Haldensleben e.V., Abteilung
Handball
- 2011 Vizemeister der Deutschen Hochschulmeisterschaften,
Handball
- Seit 07/2014 aktives Mitglied beim BSV 93 Magdeburg-Olvenstedt e.V.,
Abteilung Handball, 1. Frauen, Mitteldeutsche Oberliga
- Seit 09/2015 Mannschaftsärztin des USC Magdeburg, Abteilung
Volleyball, 3. Bundesliga Herren



Tribology Award

The European Federation of National Associations of Orthopaedics and Traumatology
nominates the following free paper

114 revisions Metal-on-Metal (MoM) total hip arthroplasties (THA) with large diameter heads

Author: Christoph Lohmann

Co-authors: Tina Müller, Gesine Goldau, Albert Roessner, Bernd Feuerstein, Heiko Meyer

for **the best Tribology Paper** during the 13th EFORT Congress
in Berlin, Germany, from 23 to 25 May 2012

Prof. Dr. Pierre Hoffmeyer
EFORT President 2012/2013

Prof. Dr. George Bentley
Chairman EFORT Awards & Prizes

12 ANHANG

12.1 Metasul®- Gleipaarung

Das System besteht aus einem Metasul®-LDH™-Großkugelpopf mit entsprechender Pfannenkomponente.

12.1.1 Metasul®-LDH™-Großkugelpopf

Dieser Großkopf gehört zur späten Generation der MoM- Gleitpaarungen und besticht durch sein hohes Bewegungsausmaß, die brillante Gelenkstabilität sowie seine ausgezeichnete Beständigkeit gegen Verschleiß.

Der LDH™- Kopf ist in zwölf verschiedenen Größen erhältlich (siehe Abb. 13).

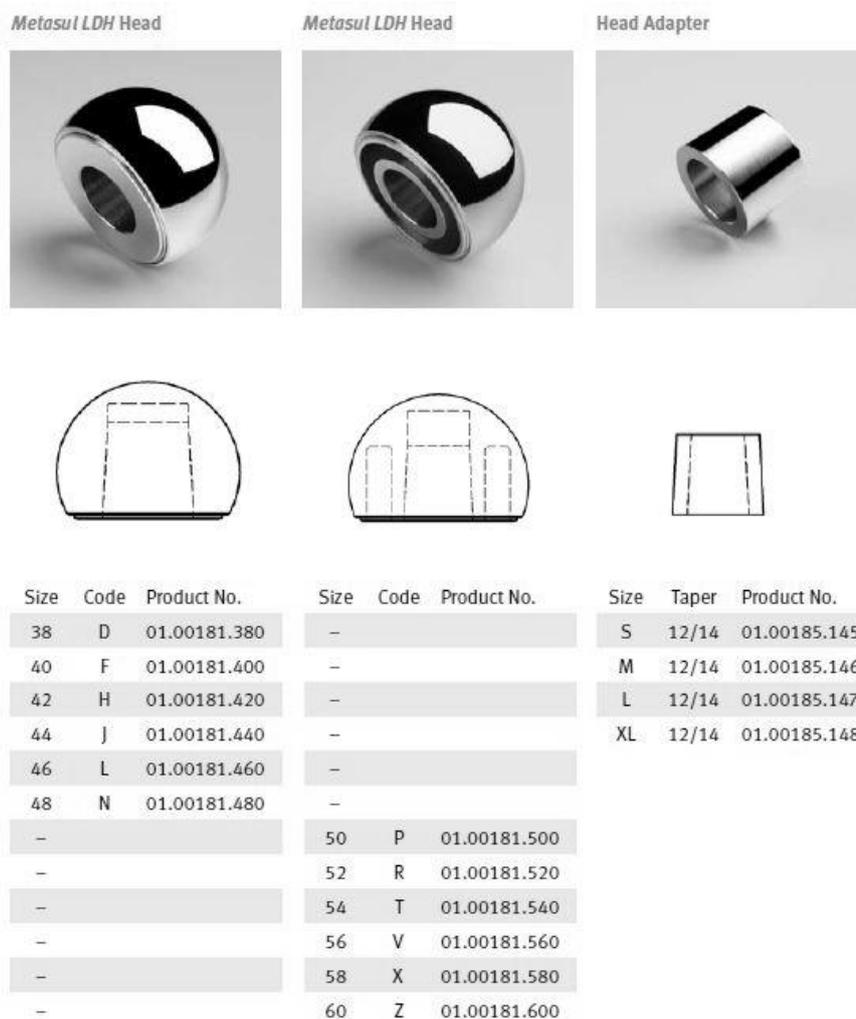


Abb. 13: LDH™- Großkopf und Adapter

Um die Wiederherstellung der Gelenkkinematik zu verbessern, wurden vier verschiedene Halslängen entwickelt (Abb. 14).

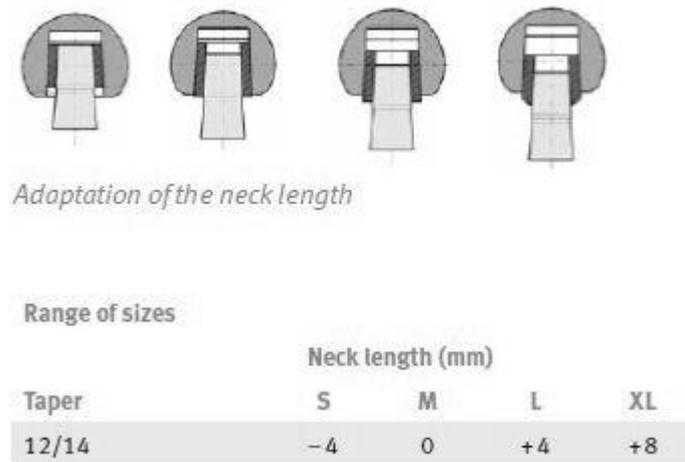


Abb. 14: Halslängen

12.1.2 Durom®- Hüftpfanne

Diese Azetabulumkomponente stellt den Artikulationspartner zum LDH™- Hüftkopf dar. Sie wird zementfrei verankert und wurde entwickelt um vor periprothetischen Osteolysen zu schützen. Die Wandstärke wurde auf ein Minimum beschränkt, sodass ein optimales Bewegungsausmaß, vergleichbar mit dem der anatomischen Gelenkpfanne, erzielt werden konnte. Das potentielle Risiko eines Prothesenimpingements wurde ebenfalls reduziert.

Die Durom®-Pfanne ist ebenfalls in verschiedenen Größen erhältlich. Der Innendurchmesser entspricht dem des zugehörigen Großkopfes, wobei die richtige Kombination durch einen Buchstabencode gekennzeichnet ist (Abb. 15).



Size	ID mm	Code	Product No.
44	38	D	01.00214.144
46	40	F	01.00214.146
48	42	H	01.00214.148
50	44	J	01.00214.150
52	46	L	01.00214.152
54	48	N	01.00214.154
56	50	P	01.00214.156
58	52	R	01.00214.158
60	54	T	01.00214.160
62	56	V	01.00214.162
64	58	X	01.00214.164
66	60	Z	01.00214.166

Abb. 15: Durom®-Azetabulumkomponent

12.1.3 Die Gleitpaarung

Der Metasul®-Kopf und seine Azetabulumkomponente (Abb. 16) bestehen aus Protasul®-21 WF. Dies ist eine CoCr6Mo-Legierung mit Kohlenstoffgehalt von 0,2 % und durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:

- ❖ hohe mechanische Festigkeit,
- ❖ hoher Verschleißwiderstand,
- ❖ Artikulationspartner gegen sich selber (Metasul®) sowie gegen UHMWPE (Selene™-PE und Durasul™),
- ❖ Schweißbar mit anderen Co-Legierungen.

Typische Anwendung findet dieses Material MoM-Gleitpaarungen sowie bei hochbeanspruchten Verbindungselementen modularer Prothesen.



Abb. 16: Metasul®-Gleitpaarung

Die Beschichtung der Durom®-Hüftpfanne besteht aus Porolock™ Ti VPS, welche durch Vakuum-Plasma-Spritztechnik aufgebracht wird. Dies ermöglicht eine hohe Haftfestigkeit zwischen der CoCrMo-Legierung und der Porolock™-Beschichtung. Dadurch wird das potentielle Risiko der Ti-Partikelfreisetzung reduziert. Das Design, bestehend aus umlaufenden Rippen, sowie die raue Oberfläche und 2 mm Pressfit ermöglichen die Implantatstabilität.

12.2 CLS®- Spotorno®- Schaft

Seine Stabilität erzielt diese Schaftprothese über das Press-Fit-Prinzip. Dabei wird der kortikospongiose Knochen leicht unterdimensioniert formpassend vorgefräst und anschließend der Schaft eingepresst. Durch engen Kontakt zwischen Implantat und Knochen wird die Osteointegration gewährleistet (Abb. 17).

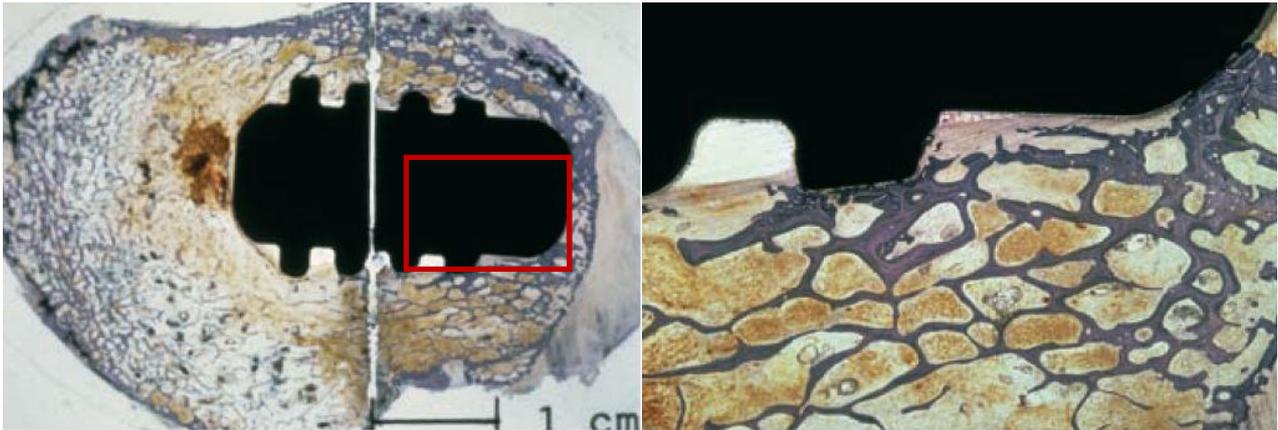


Abb. 17: Um den Prothesenschaft neugebildeter, reifer Lamellenknochen; rechts vergrößerter Ausschnitt

Diese Schaftprothese hat ein charakteristisches Design (Abb. 18):

- ❖ scharf schneidende Rippen im proximalen Bereich vergrößern die Kontaktfläche für die Osteointegration und erhöhen die primäre sowie die Rotationsstabilität,
- ❖ distal schmal zulaufender Schaft verstärkt die proximale Lastübertragung auf den Knochen,
- ❖ abgerundete Kanten vermeiden Spannungsspitzen und Oberschenkelschmerzen,
- ❖ dreidimensionale Konizität sowie trapezförmiger Querschnitt ermöglichen sofortigen Press-Fit,
- ❖ kurzer Konus sowie schlanker Hals vergrößern den Bewegungsumfang,
- ❖ grob gestrahlte osteophile Titanlegierung fördert die Osteointegration.



Abb. 18: CLS®- Spotorno®- Schaft

Auf Grund der unterschiedlichen Schaftgrößen sowie des Offset- Konzepts (Tab. 6 und Abb. 19) bietet die CLS®- Spotorno®- Schaftprothese eine perfekte Beinlängenkontrolle. Außerdem wird hierdurch die anatomische Rekonstruktion nahezu aller physiologischen Offsets ermöglicht. Hauptaugenmerk wurde beim Design auf die Korrelation zwischen CCD- Winkel und Offset bei gleicher Halslänge gelegt. (Zimmer 2008)

Size	Length "L"	CLS 145° offset	CLS 135° offset	CLS 125° offset	Difference "a ₁ " 145°/135°	Difference "a ₂ " 135°/125°	Difference "b ₁ " 145°/135°	Difference "b ₂ " 135°/125°
5	135.6	32.8	35.1	37.5	2.3	2.4	3.6	2.5
6	139.2	33.9	36.3	38.8	2.4	2.5	3.8	2.6
7	142.8	35.0	37.6	40.1	2.6	2.5	3.8	2.8
8	146.4	36.1	38.8	41.5	2.7	2.7	4.0	3.0
9	150.0	37.2	40.1	42.8	2.9	2.7	4.1	3.1
10	153.6	38.2	41.2	44.1	3.0	2.9	4.2	3.1
11.25	158.1	39.4	42.6	45.5	3.2	2.9	4.3	3.4
12.5	162.6	40.6	43.9	47.0	3.3	3.1	4.4	3.5
13.75	167.1	41.8	45.3	48.4	3.4	3.1	4.5	3.6
15	171.6	43.0	46.6	49.9	3.6	3.3	4.6	3.7
16.25	176.1	44.2	47.9	51.3	3.7	3.4	4.9	3.8
17.5	180.6	45.4	49.2	52.8	3.8	3.6	5.0	3.9
20	189.6	47.8	51.9	55.7	4.1	3.8	5.7	4.1

Tab. 6: Maße (in mm) für Kopfgröße

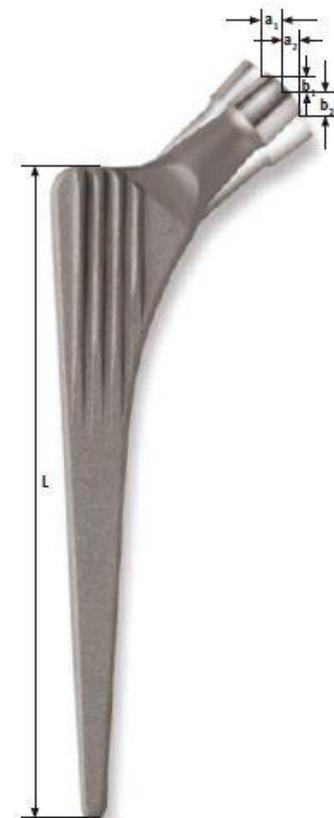


Abb. 11: Offset und Beinlänge

Der CLS[®]- Spotorno[®]- Schaft besteht aus dem Material Protasul[®]-100. Dies ist eine TiAl6Nb7-Legierung und durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:

- ❖ feinkörniges globulares a/b-Gefüge,
- ❖ hohe mechanische Festigkeitswerte,
- ❖ Osteointegration durch direktes Anwachsen des Knochens auf aufgerauten Oberflächen,
- ❖ geringer Verschleißwiderstand,
- ❖ mit Tribosul[™]-ODH-Behandlung geeignet als Artikulationspartner gegen UHMWPE (Sulene[™]-PE und Durasul[™]).

Typische Anwendung findet dieses Material bei unzementierten Pfannenschalen und Verankerungskomponenten von Prothesen, Tibiakomponenten sowie Osteosyntheseimplantaten. (Zimmer 2013)

12.3 Original M. E. Müller™- Geradschaft

Die Verankerung dieser Geradschaftprothese basiert auf der Selbstverblockung nach dem Dreipunkteprinzip, wobei ein formschlüssiger Kontakt in der Frontalebene erreicht wird. Durch die Femurkrümmung wird in der Sagittalebene eine zusätzliche Verankerung erzielt (Abb. 20 und 21).

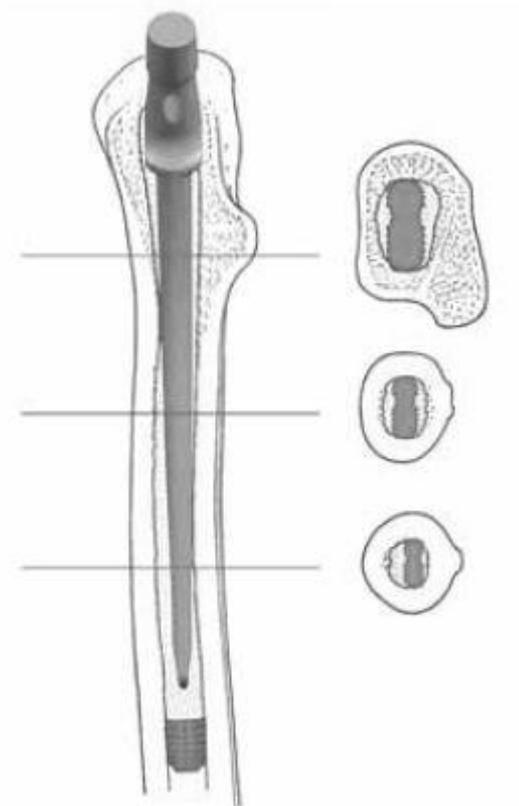


Abb. 12: Schaftverankerung in der Sagittalebene

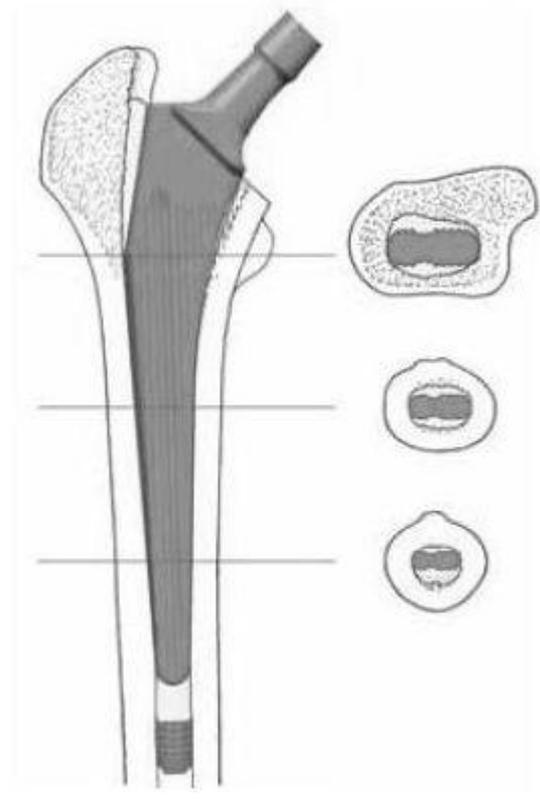


Abb. 21: Schaftverankerung in der Frontalebene

Auf Grund der Rillenstruktur der Implantatoberfläche liegen für den Verbund mit dem Knochenzement günstige Adhäsionsbedingungen vor. Zusammen mit dem proximalen Kragen, welcher das Einsinken des Schaftes verhindert und den Zement komprimiert wird somit eine sichere Fixierung des Prothesenschaftes im Femur erlangt (Abb. 22).

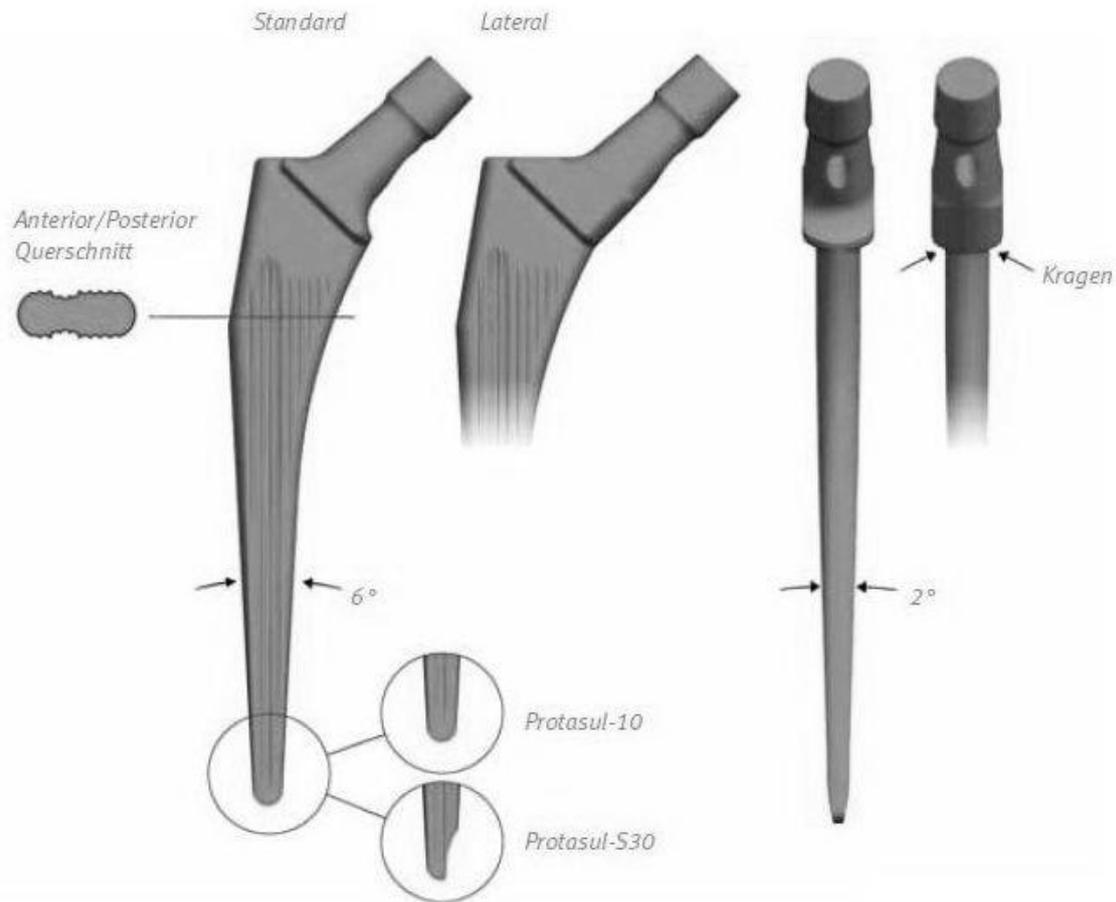


Abb. 22: Prothesendesign

Der Original M. E. Müller™- Geradschaft zeichnet sich durch seine schlichte Geometrie aus. Durch die Standard- sowie Lateralversion der Prothese (Abb. 22 und 23) stehen Offset- Optionen zur Verfügung, welche eine Rekonstruktion der anatomischen Verhältnisse ermöglichen. Auch die umfassende Größenskala (Abb. 23) trägt dazu bei, dass nahezu das Indikationsspektrum durch die Geradschaftprothese abgedeckt werden kann. Sie empfiehlt sich v. a. bei osteoporotischem Knochen, hat sich aber bei Patienten aller Altersklassen bewährt. (Zimmer 2006, 2008)

							
Müller™ Geradschaft Standard	Müller™ Geradschaft Lateral	Müller™ Geradschaft Standard	Müller™ Geradschaft Lateral				
Protasul®-10 Cemented M. E. Müller™		Protasul®-10 Cemented M. E. Müller™					
							
Größe in mm	REF	Größe in mm	REF	Größe in mm	REF	Größe in mm	REF
7,5	12.00.29-075	7,5	12.00.39-075	7,5	35.00.29-075	7,5	35.00.39-075
8,75	05.95001.064	8,75	05.95001.065	8,75	05.95001.066	8,75	05.95001.067
10,0	12.00.29-100	10,0	12.00.39-100	10,0	35.00.29-100	10,0	35.00.39-100
11,25	12.00.29-112	11,25	12.00.39-112	11,25	35.00.29-112	11,25	35.00.39-112
12,5	12.00.29-125	12,5	12.00.39-125	12,5	35.00.29-125	12,5	35.00.39-125
13,75	12.00.29-137	13,75	12.00.39-137	13,75	35.00.29-137	13,75	35.00.39-137
15,0	12.00.29-150	15,0	12.00.39-150	15,0	35.00.29-150	15,0	35.00.39-150
16,25	12.00.29-162	16,25	12.00.39-162	16,25	35.00.29-162	16,25	35.00.39-162
17,5	12.00.29-175	17,5	12.00.39-175	17,5	35.00.29-175	17,5	35.00.39-175

Abb. 23: Implantate Original M. E. Müller™- Geradschaft

Der Müller™- Geradschaft besteht aus dem Material Protasul™-10 oder Protasul®-S30. Protasul™-10 ist eine CoNi35Cr20Mo10-Legierung und durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:

- ❖ feinkörnige, austenitische Grundmatrix,
- ❖ hohe mechanische Festigkeitswerte im mittelharten und harten Zustand,
- ❖ schweißbar mit anderen Co- Legierungen,
- ❖ nicht geeignet als Artikulationspartner gegen UHMWPE,
- ❖ hoher Nickelgehalt.

Typische Anwendung findet dieses Material bei Verankerungskomponenten bei zementierten Prothesen.

Protasul[®]-S30 ist eine FeCr22Ni10Mn2NNb-Legierung und durch folgende Eigenschaften gekennzeichnet:

- ❖ feinkörnige, austenitische Grundmatrix,
- ❖ hohe mechanische Festigkeitswerte im mittelharten und harten Zustand,
- ❖ hoher Verschleißwiderstand,
- ❖ Artikulationspartner gegen UHMWPE (Sulene[®]-PE und Durasul[®]),
- ❖ schweißbar mit sich selbst,
- ❖ hoher Nickelgehalt.

Typische Anwendung findet dieses Material bei zementierten Hüftprothesen, Kugelköpfen sowie Osteosyntheseimplantaten. (Zimmer 2008)

12.4 Weber-Stühmer-Schaft

Dieser Hüftprothesenschaft (Abb. 24) ist ideal für die Rekonstruktion eines Hüftgelenkes geeignet, da es sich optimal den anatomischen Gegebenheiten anpasst. Dieses Schaftsystem bietet ebenfalls ein breites Größenspektrum.



Abb. 24: Weber-Stühmer-Schaft

Der Schaft besteht aus dem Material ProtasulTM-10. Diese Legierung ist vakuumbeschichtet und daher sehr resistent gegen starke mechanische Verformung.

Die CoNi35Cr20Mo10-Legierung weist o. g. Eigenschaften auf (siehe Seite XXIX).