

Orthopädie
<https://doi.org/10.1007/s00132-023-04348-8>
Angenommen: 12. Januar 2023

© The Author(s), under exclusive licence to Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature 2023



Abrieberkrankungen und deren Effekte auf das umliegende Gewebe

Stefanie Donner¹ · Carsten Perka¹ · Veit Krenn² · Melanie-Jasmin Ort^{3,4}

¹ Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

² MVZ Trier, Wissenschaftspark Trier, Trier, Deutschland

³ Center for Musculoskeletal Biomechanics and Regeneration, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland

⁴ Fachbereich Biologie, Chemie, Pharmazie, Institut für Chemie und Biochemie, Freie Universität Berlin, Berlin, Deutschland

In diesem Beitrag

- Abriebraten
- Partikelmaterial, -größe und Auswirkungen
Polyethylen (PE) · Keramik · Metallpartikel
- Gewebereaktion
Knochen und Osteolyse · Synovialflüssigkeit
- Synovialis und SLIM
- Knochenmark
- Fallbeispiel

Zusammenfassung

Die Abrieberkrankung beschreibt den Effekt des Implantatabriebs auf das umliegende Gewebe und das damit einhergehende Wohlbefinden des Patienten. Sie ist multifaktoriell durch die Art der Gleitpaarung, die Kopfgröße und die Implantatposition bedingt. Dies führt durch die Verursachung von periprotetischen Osteolysen und Weichgewebsreaktionen häufig zur Notwendigkeit einer Revisionsoperation der Hüft-TEP. Die periprotetische Synovialmembran („synovial-like interface membrane“ [SLIM]) spielt bei unsicherer Ursache des Implantatversagens in der Diagnostik eine wesentliche Rolle. Die dezidiere Analyse der Synovialflüssigkeit und des Knochenmarks verbessert einerseits die Diagnostik, und andererseits das Verständnis für die Ursachen der Revisionsoperation, woraus sich eine Vielzahl von Forschungsansätzen entwickelt hat.

Schlüsselwörter

Knochenmark · Immunreaktion · Osteolyse · Partikelgröße · Synovialmembran

Die Implantation einer Hüfttotalendoprothese (Hüft-TEP) ist eine der am häufigsten durchgeführten orthopädischen Operationen des 20. und 21. Jahrhunderts [26]. Mit exzellenten Standzeiten von über 90% nach 10 Jahren und über 80% nach 20 Jahren [34], stellt die Hüft-TEP die effektivste und sicherste Methode zur operativen Behandlung der primären und sekundären Koxarthrose dar [3].

Einleitung

Trotz der kontinuierlichen Weiterentwicklung der Operationstechnik, des Implantatdesigns und der Materialeigenschaften wird ein Anstieg der Wechseloperationen bis 2030 postuliert [35]. Gründe hierfür könnten die Zunahme der Zahl der Erstimplantationen, die demographische

Entwicklung mit der Zunahme der Lebenserwartung und auch die höhere Aktivität eines jüngeren Patientenkollektivs sein.

» Je nach Material weisen die verschiedenen Gleitpaarungen unterschiedliche Abriebeigenschaften auf

Die häufigsten Indikationen für eine Hüft-TEP-Revision sind aseptische Lockerungen, einhergehend mit Osteolysen, periprotetischen Infektionen und Instabilität mit rezidivierender Luxation [2, 10, 23]. In den letzten beiden Jahrzehnten ist ein Rückgang der aseptischen Revisionen und eine Zunahme der infektiellen Revisionseingriffe zu verzeichnen. Das australische Register erfasst seit 2014 auch gesondert Revisionsoperationen aufgrund von Reaktionen gegen Metallpartikel. Mit 8,4% nimmt



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

diese Kategorie immerhin den vierten Platz unter den Revisionsgründen im Jahr 2021 ein [1].

Je nach Material weisen die verschiedenen Gleitpaarungen unterschiedliche Abriebeigenschaften auf. Die spezifische volumetrische Abriebrate und die biologische Aktivität bedingt durch Abriebpartikel, beeinflussen die Art und das Ausmaß der Reaktion auf das umliegende Gewebe. Der physikalische Abrieb, aber auch chemische Reaktionen zwischen Implantatkomponenten, können komplexe immunologische Reaktionen auslösen. Dadurch kann ein Ungleichgewicht zwischen Knochenresorption und -formation entstehen [7, 17]. Den Zusammenhang zwischen aseptischer Lockerung und Osteolyse als Reaktion auf eine periprotetische Gewebereaktion auf eine große Menge von Abriebpartikeln wurde bereits 1974 von Wilfert und Semlitsch beschrieben [12]. Zwei Dekaden später führte Dr. William Harris dann den Begriff „particle disease“ ein, welcher periprotetische Osteolysen als ein Resultat der entzündlichen Reaktion auf Partikel aus Knochenzement, Polyethylen oder Metall beschreibt. Neben dem Knochenstoffwechsel beeinflussen Metall- und Kunststoffpartikel auch das umgebende Weichteilgewebe und die Synovialflüssigkeit. Während Weichteilreaktionen zunächst die Synovialis und die Entstehung einer periprotetischen Membran („synovial-like interface membrane“ [SLIM]) um-

fassten, ist die Synovialflüssigkeit in den letzten Jahren mehr in den Fokus wissenschaftlichen Interesses gerückt. Bei der Beurteilung der Sicherheit von Endoprothesen muss, neben diesen lokalen Umgebungsreaktionen, auch die systemische Wirkung der Abriebpartikel berücksichtigt werden. Neben der Partikelgröße beeinflusst vor allem die elementare Zusammensetzung des Abriebs die Gesundheit des Patienten und das Auftreten von organspezifischen Symptomen. In diesem Artikel beschrieben wir:

- Materialien und Gleitpaarungen
- Gleitpaarungen in der Hüftendoprothetik
- „Hard-on-soft“-Paarungen
 - Metall/Polyethylen (MoP)
 - Keramik/Polyethylen (CoP)
- „Hard-on-hard“-Paarungen
 - Metall/Metall (MoM)
 - Keramik/Keramik (CoC)
- dementsprechend resultieren Abriebpartikel aus
 - Polyethylen
 - Metall
 - Keramik

Abriebraten

Abrieb ist definiert als der Materialverlust von Oberflächen, welche unter Belastung aneinander gleiten. Er ist gekennzeichnet durch Abrasion und Adhäsion [6]. Zu Beginn der Hüftendoprothetik in den 1960er-Jahren kamen vor allem Gleitpaarungen mit konventionellem UHMWPE („ultra high molecular weight polyethylene“) zum Einsatz. In einer Metaanalyse von Kurtz et al. konnte für diese Polyethylene eine Abriebrate von 0,137 mm/Jahr gemessen werden [25]. Bei den heute verwendeten, abriebärmeren, hochvernetzten („highly cross linked“) Polyethylenen (HXPE) liegt diese Rate durchschnittlich bei nur 0,042 mm/Jahr und somit um ein Vielfaches geringer [11, 21, 25].

Für hochvernetzte Polyethylene der 2. Generation (Vitamin-E-haltig) konnten Abriebraten von sogar weniger als 0,001 mm/Jahr nachgewiesen werden [4]. Es wird davon ausgegangen, dass bei Abriebraten von <0,1 mm/Jahr Osteolysen nur sehr selten beobachtet werden könnten [9].

Anzumerken ist, dass insgesamt das konventionelle Polyethylen mittlerweile weitestgehend durch hochvernetzte Polyethylene ersetzt worden ist, wobei diese modernen Polyethylene in zunehmendem Umfang mit Antioxidanzien versetzt werden. Im Rahmen dieses Artikels sollen, nach aktuellem Kenntnisstand, vergleichbare biologische Reaktionen auf Abriebpartikel betrachtet werden.

Deutlich geringere Abriebraten existieren für 28-mm-MoM-Gleitpaarungen, die Abriebraten von 0,2 mm³/Mio. Zyklen bis 2,5 mm³/Mio. Zyklen aufweisen [41]. Noch geringer ist der Abrieb bei 28-mm-CoC-Gleitpaarungen mit 0,004 mm³/Mio. Zyklen und einer nachgewiesenen Kopfpenetrationsrate von nur 6,8 µm/Jahr [33].

Zusätzliche ungünstige Einflussfaktoren, die zu einem Anstieg der Abriebraten um ein Vielfaches führen können, sind [32, 44]:

- Komponentenfehlstellungen mit einhergehenden nichtphysiologischen Randbelastungen
- zerkratzte Oberflächen
- Subluxationen (Mikroseparationen)
- Vorhandensein von Drittkörpern („third body wear“)

Partikelmaterial, -größe und Auswirkungen

Polyethylen (PE)

Im Rahmen des PE-Abriebs entstehen Partikel in der Größenordnung von 0,1–1,0 µm. Am häufigsten sind Partikel der Größe 0,1–0,5 µm am Abriebprozess beteiligt [30]. In Studien von Green et al. konnte gezeigt werden, dass PE-Partikel, die kleiner als 0,5 µm sind, über das größte Potenzial der Makrophagenaktivierung verfügen [14, 15].

Polyethylenfragmente werden von Makrophagen phagozytiert, können aber von den Fresszellen nicht „verdaut“ werden. Durch die frustrane Phagozytosereaktion werden weitere Makrophagen rekrutiert, die entzündungsfördernde Zytokine und proteolytische Enzyme freisetzen. Zu den Schlüsselfaktoren der Osteoklastogenese gehören der Tumornekrosefaktor (TNF), Interleukin (IL-)1, IL-6, IL 17 und der Makrophagenkolonien stimulierende Faktor („macrophage-colony stimulating factor“

Abkürzungen

<i>ALTR</i>	Adverse local tissue reaction
<i>CoC</i>	Keramik/Keramik
<i>CoP</i>	Keramik/Polyethylen
<i>EFORT</i>	European Federation of Orthopaedics and Traumatology
<i>HE</i>	Hämatoxylin-Eosin
<i>HXPE</i>	Highly cross linked polyethylene
<i>IL</i>	Interleukin
<i>INF</i>	Interferon
<i>M-CSF</i>	Macrophage-colony stimulating factor
<i>MoM</i>	Metall/Metall
<i>MoP</i>	Metall/Polyethylen
<i>PE</i>	Polyethylen
<i>PMMA</i>	Polymethylmethacrylat
<i>SLIM</i>	Synovial-like interface membrane
<i>TEP</i>	Totalendoprothese
<i>TMT</i>	Trabecular-Metal-Technologie
<i>TNF</i>	Tumornekrosefaktor
<i>UHMWPE</i>	Ultra high molecular weight polyethylene

(M-CSF) [13, 31]. Es folgt ein proinflammatorischer Prozess, an dem neben den Makrophagen auch Osteoklasten, Osteoblasten und fibroblastenähnliche Zellen beteiligt sind [47].

Keramik

Keramikpartikel haben eine Partikelgröße von 0,05–3,2 µm, es sind teilweise aber auch Partikelteile von sehr kleinem Durchmesser, die im Nanometerbereich von 5–90 nm liegen [19]. Keramikpartikel zeigen bezüglich der Makrophagenaktivierung eine deutlich geringere biologische Aktivität als PE-Partikel und haben somit auch ein deutlich geringeres osteolytisches Potenzial [18]. Für CoC-Gleitpaarungen wird ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Brüchen und Quietschgeräuschen beschrieben [45]. Quietschgeräusche stellen eine potenzielle Indikation für Revisionen dar und sollten daher stets abgeklärt werden. Sie können z. B. ihre Ursache in vermehrten Randbelastungen durch Pfannenfehlpositionierungen haben [49]. Keramikopfbrüche wurden vor 1990 mit einer Häufigkeit von 13,4% beobachtet [50]. Die neuesten Keramiken (4. Generation: Alumina-Matrix-Composite-Keramik) mit einliegenden Zirkonium-Partikeln und Strontiumoxid-Plättchen weisen eine Bruchgefahr von nur noch 0,002% auf [22].

Die Firma CeramTec (Plochingen, Deutschland) gibt eine Frakturrate von BioloX-forte-Femurköpfen von 21 pro 100.000 Köpfen (0,021%) an, was den Werten aus der EFORT-Datenbank entspricht (0,02 bis 0,027%) [51]. Bei BioloX-Delta-Köpfen (ebenso CeramTec) liegt diese Rate mit einem pro 100.000 Implantaten deutlich niedriger (0,001%). Bei Keramikinlays liegt die Bruchwahrscheinlichkeit höher: zwei pro 10.000 (0,021%) werden sowohl für BioloX-forte-Inlays als auch für BioloX-Delta-Inlays angegeben. Dieser Wert ist in Registerdaten etwas höher [52]. Das Frakturrisiko für Inlays ist somit etwas höher als für Keramikköpfe [52].

Metallpartikel

Metallpartikel können, neben dem Oberflächenabrieb, auch durch Korrosionsprozesse zwischen verschiedenen Komponenten

des Implantats, z. B. an den Verbindungen zwischen Schaftkonus und Hüftkopf oder modularen Verbindungsstellen von artikulierenden Komponenten, entstehen. Korrosion wird nach DIN 53900 Teil 1 als Reaktion eines metallischen Werkstoffes mit seiner Umgebung definiert, die eine messbare Veränderung des Werkstoffes bewirkt und zu einer Beeinträchtigung der Funktion eines Bauteils oder eines ganzen Systems führen kann. Die Korrosionsgefahr von Metallen im menschlichen Körper ist durch den Salzgehalt der sauerstoffhaltigen Körperflüssigkeit (total etwa 1%) und die Körpertemperatur von 37 °C gegeben. Neben Metallpartikeln entstehen durch Korrosion auch signifikante Konzentrationen an löslichen Metallionen und Oxide, welche zu weiterführenden biologischen Reaktionen führen können.

Beim Abrieb von MoM-Gleitpaarungen werden Metallpartikel freigesetzt, die entsprechend Gewebsuntersuchungen eine Größe von 6–744 nm mit einem Mittelwert von 42 nm aufweisen [8]. Die freien Metallionen (z. B. Kobalt, Chrom, Titan, Nickel), die auch bei dieser Reaktion freigesetzt werden, können mit körpereigenen Proteinen interagieren, was zur Bildung von Haptenen und einer Aktivierung von Immunzellen führen kann. Unabhängig von der Haptenisierung, können Metallionen auch direkt an Rezeptoren des adaptiven Immunsystems binden, eine Entzündungskaskade auslösen und eine Immunzellinfiltration in das Gewebe zur Folge haben [16, 36, 46, 48]. Durch Phagozytose der Makrophagen und der Aktivität von Neutrophilen und Monozyten können weitere Komplexe und Verkapselungen entstehen. Diese Komplexe führen wiederum zu einer perivaskulären lymphozytären Infiltration, einer aseptischen lymphozytendominierten vaskulitisassozierten Läsion oder zu einer lymphozytär dominierten Immunantwort.

Der Umfang der Entzündungsreaktion ist ebenfalls abhängig vom Ausmaß des Abriebs bzw. der Metallionenkonzentration im Gewebe [5]. Wichtig ist dabei, ob es mehrheitlich partikulär vorliegende Metalle sind oder lösliche Ionen [37]. Diese können unterschiedliche Prozesse von Fremdkörperreaktion bis hin zu Hypersensitivität auslösen. Der Abrieb wiederum wird durch die Größe des Metallkopfes, die Anzahl der

modularen Verbindungen, die Komponentengröße, den Pfanneninklinationswinkel sowie die Größe der kombinierten Anteversion von Kopf und Pfanne beeinflusst [39].

Gewebereaktion

Knochen und Osteolyse

In der letzten Dekade wurden mehrere Pathomechanismen beschrieben, welche im Rahmen der chronischen Exposition zu Abriebpartikeln oder als Reaktion auf den repetitiven mechanischen Stress zu einer aseptischen Lockerung des Implantats führen [28]. Das gängigste Konzept der „particle disease“ beschreibt die Entstehung von kleineren Partikeln (Mikrometer und kleiner) durch Abrieb an den artikulierenden Prothesenkomponenten, welche in den umliegenden Zellen eine verstärkte Sekretion von proinflammatorischen und proosteoklastischen Zytokinen induziert. Diese Sekretionspattern fördert die Akkumulation, Aktivität und Überlebensrate von Osteoklasten, während die Vitalität von Osteoblasten reduziert und deren osteogene Aktivität inhibiert wird [24, 38]. Als Konsequenz entsteht ein Ungleichgewicht zugunsten der ossären Resorption/Osteolyse, die letztendlich in einem makroskopischen Knochendefekt münden kann [12]. In **Abb. 1** wird die biologische Reaktion der Metallionen und Abriebpartikel auf das umliegende Gewebe (Synovialis, periprothetische Membran, Synovialflüssigkeit, Knochen) illustriert.

Obwohl Osteolyse und die aseptische Lockerung meistens direkt miteinander verbunden sind, muss eine vorhandene Osteolyse nicht automatisch eine mechanische Lockerung des Implantates bedingen und die Indikation zur Revisionsoperation bedeuten. Ein Ungleichgewicht von Osteoblasten und Osteoklasten kann unter entzündlichen Bedingungen entstehen. Ob dabei die Osteoklasten hyperaktiv und die Osteoblasten hypoaktiv sind, ist nicht vollständig geklärt. Proinflammatorische Zytokine wie TNF- α und INF- γ haben aber negative Effekte auf die Bildung von Knochenmatrix, Kollagenstrukturen werden nur minderwertig bis gar nicht ausgebildet und die Kalzifizierung in *In-vitro*-Versuchen bleibt aus [38].



Abb. 1 ◀ Reaktion der Abriebpartikel und der Metallionen auf das umliegende Gewebe (Synovialis, Synovialflüssigkeit, Knochen, SLIM [„synovial-like interface membrane“])

Synovialflüssigkeit

Die Anteile eines Gelenks, die nicht von Knorpel überzogen sind, werden von der Membrana synovialis (kurz: Synovialis) bedeckt, die aus Synovialozyten besteht. Das synoviale Gewebe besteht lediglich aus 1–3 Zellschichten und enthält fibroblastenähnliche Typ-B-Synovialozyten und makrophagenähnliche Typ-A-Synovialozyten. Unter dieser Schicht befindet sich sein Netz von speziellen Kapillaren.

Abriebpartikel verbreiten sich über die Synovialflüssigkeit, die von der periprothetischen Membran („synovial-like membrane“) gebildet wird. Über die Synovialflüssigkeit werden Abriebpartikel von den Gelenkoberflächen eliminiert und die inflammatorischen Zytokine zum periprothetischen Weichteil- und Knochengewebe weitergeleitet [40].

Beispielsweise werden PE-Partikel in die Pseudomembran eines künstlich ersetz-

ten Gelenks aufgenommen. Darüber hinaus werden sie von der Synovialflüssigkeit in das Interface zwischen Prothesenkomponente und knöchernem Markraum transportiert. Hier kommt es nicht zwangsläufig zu einer Abwehrreaktion. Sobald jedoch die Kompensationsmöglichkeiten erschöpft sind, entsteht eine dauerhafte Stimulation der Makrophagen, die selbst nicht in der Lage sind, synthetische kovalente PE-Partikel zu degradieren. In der Folge werden Fremdkörper-Riesenzellen und Granulome gebildet [24].

Houdek et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen der Metallionenkonzentration von Kobalt und Chrom in der Synovialflüssigkeit und im Serum bzw. Vollblut. Es zeigte sich, dass die Metallionenkonzentration in der Synovialflüssigkeit ein präziserer Prädiktor für eine ALTR war, als die Serum- und Vollblutkonzentration [20].

Synovialis und SLIM

Die histopathologische Klassifikation, welche die gesamten geweblichen Veränderungen im Bereich von Gelenkendoprothesenpathologien berücksichtigt, wurde von Morawietz, Krenn et al. 2004 vorgeschlagen [29]. 2014 wurde zudem der Typ 4 weiter differenziert und die Typen 5 und 6 ergänzt. Eine Übersicht über die histopathologische Beschreibung und das klinische Korrelat gibt **Tab. 1**. **Abb. 3** stellt das histologische Bild des Typ 6 dar.

Des Weiteren können mittlerweile unter dem Typ 7 ossäre Pathologien und unter Typ 8 Tumorentitäten zusammengefasst werden. Typ 7 umfasst die Gesamtheit an Knochenveränderungen, wobei hier eine sogenannte rein entzündliche Reaktion (wie beispielsweise bei SLIM-Typ 1) oder eine infektiöse Reaktion (wie beispielsweise bei Typ 2 und 3) vorliegen kann. Zusätzlich beinhaltet die Klassifikation auch periimplantäre Ossifikationen, wie sie beispielsweise als typische Komplikation nach der Implantation von Hüftgelenkendoprothesen entstehen. Osteopenie und Osteonekrosen sind nur dann zu klassifizieren, wenn ausreichendes periimplantäres ossäres Gewebe vorliegt, was im Allgemeinen nicht der Fall ist. Beim Typ 8 handelt es sich um periimplantäre/periprothetische Neoplasien, wobei ein Kausalzusammenhang zwischen Prothesenmaterial und Neoplasie in der aktuellen Literatur nicht belegbar ist. Eine wesentliche Aufgabe ist es dennoch in der Histopathologie, klinisch nicht erkannte periimplantäre Neoplasien (zumeist B-Zell-Lymphome oder primäre periimplantäre CD30-positive Lymphome) zu diagnostizieren. Mit dem Typ 9 endet aktuell die Klassifikation mit der Beurteilung von Gewebe im Rahmen des zweizeitigen Gelenkendoprothesenwechsels. Es wird der Typ 9a (Infekteradikation) vom Typ 9b (Infektpersistenz) unterschieden [27]. Eine Übersicht über alle 9 Typen der SLIM-Klassifikation nach Krenn und Morawietz gibt **Abb. 2**. Eine Übersicht über die Typen 1–6 gibt **Tab. 1** wieder.

Wesentlich ist festzuhalten, dass sämtliche Kriterien rationale Kriterien darstellen, welche durch ausreichende Publikationen (PubMed-gelistet) untermauert sind.

Tab. 1 Klassifikation der Synovialis und SLIM („synovial-like interface membrane“) nach Krenn und Morawietz [53]			
	SLIM-Typ	Histopathologie	Klinik
Typ 1	Abriebinduzierter Typ	Nachweis unterschiedlicher Abriebpartikel (PE, PMMA, Metall) Mischbild aus Fremdkörperriesenzellen vom multinukleären Typ, einzelne Makrophagen Nachweis von Abriebpartikeln, vereinzelt Nekrosen, einzelne Lymphozyten und Plasmazellen	Aseptische Lockerung
Typ 2	Infektiöser Typ	Destruktion der synovialen Deckzellschicht Quantifizierung der neutrophilen Granulozyten Nachweis von Fibroblasten, Gefäßproliferaten sowie Aggregaten aus neutrophilen Granulozyten, Plasmazellen und Lymphozyten, Destruktion der synovialen Deckzellschicht	Septische Prothesenlockerung „Low-grade“-Infekt „High-grade“-Infekt
Typ 3	Mischtyp	Kombination aus abriebinduziertem Typ (Typ I) und infektiösem Typ (Typ II)	–
Typ 4	Indifferenztyp	Keine eindeutigen Kennzeichen der periprothetischen Membran vom abriebinduzierten Typ oder des infektiösen Typs, „Weder-Noch-Situation“ Zellarmes kollagenfaserreiches Bindegewebe mit Nachweis von Abriebpartikel (Mikro- und Makropartikuläres PE und PMMA) sowie gelegentlich Nachweis von einzelnen Makrophagen, Riesenzellen und neutrophile Granulozyten	Mechanische Genese, z. B. häufige Luxationen
Typ 5	Endoprothesen-assoziierte Arthrose	Vermehrung des kollagenstraffen Bindegewebes mit unterschiedlicher Anzahl an Fibroblasten und Fibrozyten sowie Gefäßquerschnitten Grad I: geringe fibroblastäre Zellularität, unspezifische Vernarbung Grad II: mäßiggradige fibroblastäre Zellularität, noduläre Proliferation des angrenzenden fibrösen Gewebes Grad III: hochgradige fibroblastäre Zellularität mit Ähnlichkeiten einer Fibromatose	Arthrose Schmerzhafte Einschränkung des Bewegungsumfanges des Gelenks
Typ 6	Adverse Reaktion auf Implantatmaterial	Inflammatorische Prozesse im Rahmen einer hypersensitiven Reaktion ALTR („adverse local tissue reaction“) Plasmazelluläre Infiltrate, Nachweis von Lymphozyten bei gleichzeitigem Nachweis von Abriebpartikeln, nekrotisch-lymphozytäres Muster mit ausgedehnten Nekrosen im Bereich der periprothetischen Membran sowie ein Nachweis von Makrophagenakkumulaten	Implantatallergie Hypersensitivität

PE Polyethylen, *PMMA* Polymethylmethacrylat

Knochenmark

Das menschliche Knochenmark hat die Kapazität, immunologisch auf Partikel zu reagieren. Partikel entstehen nicht nur im Rahmen des Abriebs durch die Reibung von Gelenkoberflächen, sondern auch durch Oberflächenkorrosion. Schoon et al. konnten in einer hochauflösenden Synchrotron-Röntgenfluoreszenz-Analyse Metallpartikel in der Knochenspongiosa und auch im periimplantären Knochenmark von Hüft-TEP nachweisen [42, 43].

Im Knochenmark wurden alle drei Metalle (Kobalt, Chrom und Titan) nachgewiesen. Chrom war gleichmäßig über die gesamte Matrix verteilt, während Kobalt nur an einigen Stellen vorhanden war. In der Spongiosa hatten sich nur Kobalt und Chrom abgelagert. Die beiden Metalle scheinen auch in die knöcherne Substanz eingebaut zu sein. Die Massenverhältnisse der Metalle unterschieden sich teilweise von den Legierungen in den Endoprothesen, was darauf hindeutet, dass sich die einzelnen Metalle aus den Partikeln gelöst haben könnten. Dies ist wenig verwunderlich, denn im Knochenmark befinden sich

neben Stammzellen und Blutvorläuferzellen adulte Leukozyten. Neben Makrophagen, dendritischen Zellen und Monozyten befinden sich dort auch B- und T-Lymphozyten. Daher hat das Knochenmark die Kapazität, Immunreaktion selbst zu koordinieren und die dort residenten Zellen zu aktivieren. T-Zellen können durch Ionen direkt aktiviert werden und dabei helfen, Partikel zu erkennen und anderen Immunzellen Signale für Inflammation zu geben. Außerdem können angeborene Immunzellen, wie die Neutrophilen, kurzfristig durch reaktive Sauerstoffspezies das lokale Milieu rund um die Endoprothese ansäuern und somit Korrosion verstärken. Das Knochenmark wurde lange Zeit von vielen Forscherinnen und Forschern im Hinblick auf die immunologische Funktion vernachlässigt [36]. In welcher Form Immunzellen zum Implantat aus dem Knochenmark rekrutiert werden und wie das Zusammenspiel aus Osteolysen und Inflammation vom Knochenmark ausgeht, ist derzeit unter Beobachtung. Proinflammatorische Mediatoren wie TNF- α und INF- γ werden von genannten Immunzellen ausgeschüttet und hemmen die osteogene Differenzierung von

mesenchymalen Stromazellen und verändern die Funktionalität von Osteoblasten und Osteoklasten, Osteolysen sind somit die Folge [37, 38].

Fallbeispiel

Eine 62-jährige Patientin stellt sich mit rezidivierender Hüft-TEP-Luxation nach auswärts durchgeführter Operation vor. Auf den Röntgenaufnahmen zeigte sich eine steile Pfannenposition und eine Dezentrierung des Kopfes (■ Abb. 4). Es war von einem erheblichen PE-Abrieb auszugehen. Intraoperativ wurde der Verdacht bestätigt. Neben dem PE-Abrieb zeigte sich jedoch auch ein erheblicher Metallabrieb sowie eine Korrosion zwischen Titanschaft und Chrom-Kobalt-Adapter. Das periartikuläre Gewebe war durch einen Pseudotumor verdrängt, der Knochen war extrem weich. Es erfolgte ein einseitiger Pfannenwechsel im Januar 2015. Nach wenigen Monaten kam es zu einer aseptischen Lockerung der zementfreien TMT-Pfanne bei ausbleibender knöcherner Integration (■ Abb. 5). Daraufhin wurde die Indikation zum Pfannenwechsel auf

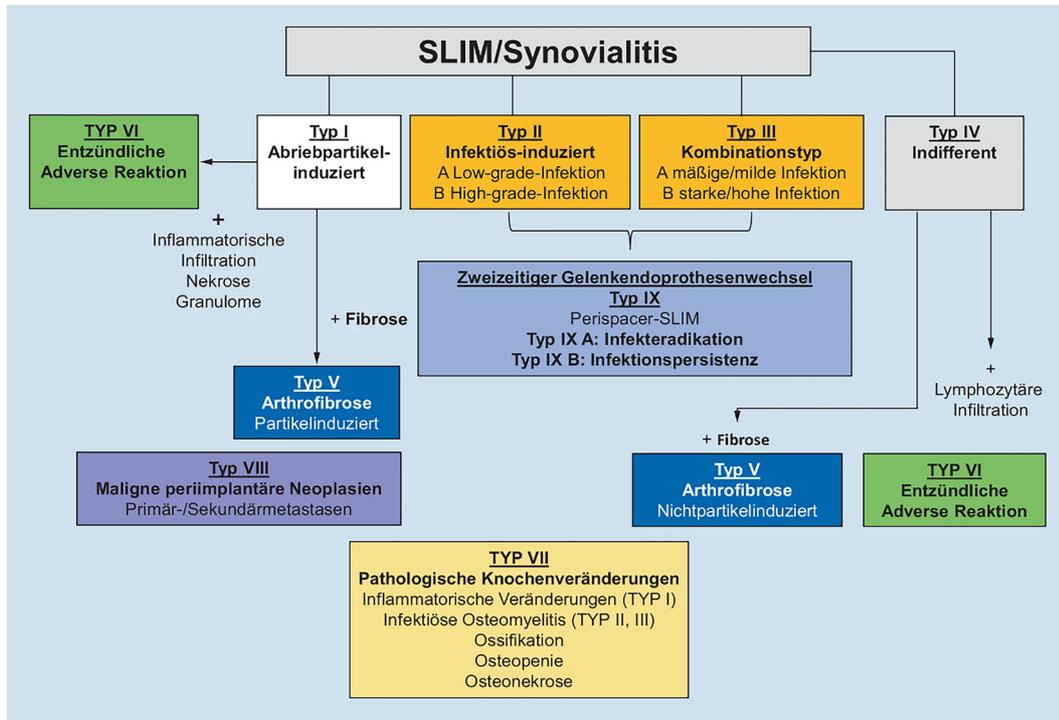


Abb. 2 ◀ Synovialis und SLIM („synovial-like interface membrane“)-Klassifikation nach Krenn und Morawietz. (Aus: Krenn, V.T., Liebisch, M., Dufour, M. et al. [53])

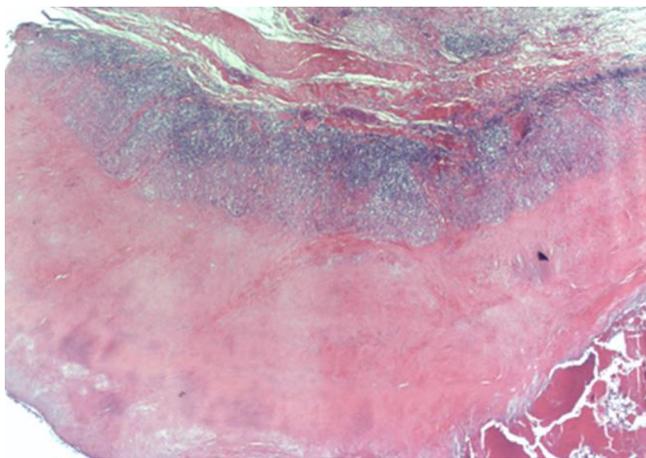


Abb. 3 ▲ Typischer Aspekt einer SLIM („synovial-like interface membrane“)-Typ 6 (adverser Typ) in einer HE-Färbung (Hämatoxylin-Eosin-Standardfärbung). Es zeigt sich hier ein zonaler Aufbau. Die intensiv roten bandförmigen Gewebsabschnitte stellen Nekrosen dar. Angrenzend sind bandförmige, hierfür sehr charakteristische Lymphozytenakkumulate, die sich umschrieben auch in den peripheren angrenzenden Gewebsanteilen, dem Gelenkkapselgewebe finden. Aseptic Lymphocytic Vasculitis-associated Lesions Score: Hochgradig (Originalvergrößerung etwa 35-fach, HE-Standardfärbung). (Mit freundl. Genehmigung, © V. Krenn, alle Rechte vorbehalten.)



Abb. 4 ▲ Vermehrte Inklination der Pfanne, Dezentrierung des Hüftkopfes

einen Burch-Schneider-Ring gestellt und die Operation durchgeführt (▣ Abb. 6). Intraoperativ erfolgte standardmäßig die Überprüfung der Stabilität der femoralen Schaftkomponenten (CENOS-Hohlschaftprothese, Fa. Artos), die den typischen ossären Umbau zeigt (▣ Abb. 6). In den weiteren Verlaufskontrollen zeigte sich

wieder initial eine Schraubendislokation aus dem sehr weichen Knochen, der sich wahrscheinlich metallosebedingt durch eine verminderte Knochenqualität kennzeichnete (▣ Abb. 6). Die linksseitig 2008 implantierte Oberflächenersatzprothese führte ebenso zu einem Anstieg der Metallionen und wurde letztendlich ebenso

revidiert (▣ Abb. 7). In einer weiteren Röntgenkontrolle ein Jahr später zeigte sich keine weitere Migration der Prothesenkomponenten (▣ Abb. 8).

Fazit für die Praxis

- Die Weiterentwicklungen der Materialien, die für Gleitpaarungen in der Hüftendoprothetik verwendet werden, führte zu einer deutlichen Reduktion des Abriebs.
- Die periprothetische Synovialmembran („synovial-like interface membrane“ [SLIM]) kann bei unklarer Ursache des Implantatversagens ein wesentliches Element in der Diagnostik unter Verwendung der Klassifikation nach Krenn und Morawietz sein.



Abb. 5 ▲ Aseptische Lockerung und Migration der zementfreien TMT-Pfanne



Abb. 6 ▲ Z. n. Revision auf einen Burch-Schneider-Ring, Schraubendislokation aus dem sehr weichen Knochen



Abb. 7 ▲ Z. n. Revision der linksseitigen Oberflächenersatzprothese bei pathologisch erhöhten Cobalt- und Chrom-Werten



Abb. 8 ▲ Röntgenkontrolle 1 Jahr später: keine weitere Migration der Prothesenkomponenten

- Neben der Bestimmung der Metallionen im Blut kann die Analyse der Synovialflüssigkeit einen Hinweis auf eine ALTR („adverse local tissue reaction“) geben.
- Anhand der Untersuchung der Immunzellen des Knochenmarks können weitere Erkenntnisse über das Zusammenspiel der Osteolyse und der Inflammation gewonnen und daraus Konsequenzen für die Diagnostik und Therapie gezogen werden.

Korrespondenzadresse

Dr. Stefanie Donner

Centrum für Muskuloskeletale Chirurgie,
Charité – Universitätsmedizin Berlin
Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland
stefanie.donner@charite.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. S. Donner, M.-J. Ort, V. Krenn und C. Perka geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autor/-innen keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt.

Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Diese Studie wurde unterstützt von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) im Rahmen des Sonderforschungsbereich 1444. Die Mittelgeberin hatte keinen Einfluss auf das Studiendesign, die Datenerhebung und -analyse, die Entscheidung zur Veröffentlichung oder die Erstellung des Manuskripts.

Literatur

1. Anonymous Australian Orthopaedic Association National Joint Replacement Registry (AOANJRR) (2018) Hip, knee & shoulder arthroplasty (Annual Report)

2. Anonymous National Joint Registry for England, Wales, Northern Ireland and the Isle of Man (2018) 15th annual report
3. Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME et al (2002) Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. *J Bone Joint Surg Am* 84:171–177
4. Callary SA, Field JR, Campbell DG (2013) Low wear of a second-generation highly crosslinked polyethylene liner: a 5-year radiostereometric analysis study. *Clin Orthop Relat Res* 471:3596–3600
5. Campbell P, Ebraamzadeh E, Nelson S et al (2010) Histological features of pseudotumor-like tissues from metal-on-metal hips. *Clin Orthop Relat Res* 468:2321–2327
6. Davies AP, Willert HG, Campbell PA et al (2005) An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J Bone Joint Surg Am* 87:18–27
7. Dean JC, Tisdell CL, Goldberg VM et al (1995) Effects of hydroxyapatite tricalcium phosphate coating and intracancellous placement on bone ingrowth in titanium fibermetal implants. *J Arthroplasty* 10:830–838
8. Doorn PF, Campbell PA, Worrall J et al (1998) Metal wear particle characterization from metal on metal total hip replacements: transmission electron microscopy study of periprosthetic tissues and isolated particles. *J Biomed Mater Res* 42:103–111
9. Dumbleton JH, Manley MT, Edidin AA (2002) A literature review of the association between wear rate and osteolysis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 17:649–661
10. Endoprothesenregister (2018) EPRD-Jahresbericht 2016
11. Engh CA Jr., Stepienwski AS, Ginn SD et al (2006) A randomized prospective evaluation of outcomes after total hip arthroplasty using cross-linked marathons and non-cross-linked Enduron polyethylene liners. *J Arthroplasty* 21:17–25
12. Gallo J, Goodman SB, Kontinen YT et al (2013) Particle disease: biologic mechanisms of periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty. *Innate Immun* 19:213–224
13. Goodman SB (2007) Wear particles, periprosthetic osteolysis and the immune system. *Biomaterials* 28(34):5044–5048
14. Green TR, Fisher J, Matthews JB et al (2000) Effect of size and dose on bone resorption activity of macrophages by in vitro clinically relevant ultra high molecular weight polyethylene particles. *J Biomed Mater Res* 53:490–497
15. Green TR, Fisher J, Stone M et al (1998) Polyethylene particles of a „critical size“ are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro. *Biomaterials* 19:2297–2302
16. Hallab NJ, Caicedo M, Finnegan A et al (2008) Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty. *J Orthop Surg Res*. <https://doi.org/10.1186/1749-799X-3-6>
17. Harris WH (1994) Osteolysis and particle disease in hip replacement. A review. *Acta Orthop Scand* 65:113–123
18. Hatton A, Nevelos JE, Matthews JB et al (2003) Effects of clinically relevant alumina ceramic wear particles on TNF-alpha production by human peripheral blood mononuclear phagocytes. *Biomaterials* 24:1193–1204
19. Hatton A, Nevelos JE, Nevelos AA et al (2002) Alumina-alumina artificial hip joints. Part I: a histological analysis and characterisation of wear

Particle disease and its effects on periarticular tissue

Particle disease is the condition caused by wear debris on surrounding tissues and influences the well-being of arthroplasty patients. This condition is multifactorial due to the type of bearing couple, head size and implant position. Subsequent periprosthetic osteolysis and soft tissue reactions, can lead to revision THA surgery. The periprosthetic synovial membrane (synovial-like interface membrane, SLIM) is used in diagnostics when the cause of implant failure is uncertain. Detailed analysis of synovial fluid and bone marrow could improve the diagnostic procedure and strengthen the cases for revision surgery and the underlying biology. A large number of research approaches on this topic have evolved and continue to be utilized in the clinic.

Keywords

Bone marrow · Immune response · Osteolysis · Particle size · Synovial membrane

- debris by laser capture microdissection of tissues retrieved at revision. *Biomaterials* 23:3429–3440
20. Houdek MT, Taunton MJ, Wyles CC et al (2021) Synovial fluid metal ion levels are superior to blood metal ion levels in predicting an adverse local tissue reaction in failed total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 36:3312–3317.e1
21. Ise K, Kawanabe K, Tamura J et al (2009) Clinical results of the wear performance of cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty: prospective randomized trial. *J Arthroplasty* 24:1216–1220
22. Jeffers JR, Walter WL (2012) Ceramic-on-ceramic bearings in hip arthroplasty: state of the art and the future. *J Bone Joint Surg Br* 94:735–745
23. Kärrholm JRC, Nacler E, Natam J, Vinblad J, Mohaddes M, Rolfson O (2019) Swedish hip arthroplasty register: annual report 2019
24. Kontinen YT, Zhao D, Beklen A et al (2005) The microenvironment around total hip replacement prostheses. *Clin Orthop Relat Res* 430:28–38. <https://doi.org/10.1097/01.blo.0000150451.50452.da>
25. Kurtz SM, Gawel HA, Patel JD (2011) History and systematic review of wear and osteolysis outcomes for first-generation highly crosslinked polyethylene. *Clin Orthop Relat Res* 469:2262–2277
26. Learmonth ID, Young C, Rorabeck C (2007) The operation of the century: total hip replacement. *Lancet* 370:1508–1519
27. Liewen C, Krenn VT, Dieckmann R et al (2022) Diagnostic value of the CD 15 focus score in two-stage revision arthroplasty of periprosthetic joint infections: high specificity in diagnosing infect eradication. *Z Rheumatol* 81:342–351
28. Maloney WJ, Jasty M, Harris WH et al (1990) Endosteal erosion in association with stable uncemented femoral components. *J Bone Joint Surg Am* 72:1025–1034
29. Morawietz L, Gehrke T, Classen RA, Barden B, Otto M, Hansen T, Aigner T, Stiehl P, Neidel J, Schröder JH, Frommelt L, Schubert T, Meyer-Scholten C, König A, Ströbel P, Rader ChP, Kirschner S, Lintner F, Rüter W, Skwara A, Bos I, Kriegsmann J, Krenn V (2004) Vorschlag für eine Konsensus-Klassifikation der periprosthetischen Membran gelockerter Hüft- und Knieendoprothesen [Proposal for the classification of the periprosthetic membrane from loosened hip and knee endoprotheses]. *Pathologie* 25(5):375–384. <https://doi.org/10.1007/s00292-004-0710-9>. German. PMID:15257415
30. Musib MK, Rasquinha V, Saha S (2011) Identification and characterization of polymeric and metallic wear debris from periprosthetic tissues after total hip revision surgery. *J Long Term Eff Med Implants* 21:281–290
31. Neale SD, Sabokbar A, Howie DW et al (1999) Macrophage colony-stimulating factor and interleukin-6 release by periprosthetic cells stimulates osteoclast formation and bone resorption. *J Orthop Res* 17:686–694
32. Needham J, Burns T, Gerlinger T (2008) Catastrophic failure of ceramic-polyethylene bearing total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 23:627–630
33. Nikolaou VS, Edwards MR, Bogoch E et al (2012) A prospective randomised controlled trial comparing three alternative bearing surfaces in primary total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 94:459–465
34. Older J (2002) Charnley low-friction arthroplasty: a worldwide retrospective review at 15 to 20 years. *J Arthroplasty* 17:675–680
35. Ong KL, Mowat FS, Chan N et al (2006) Economic burden of revision hip and knee arthroplasty in medicare enrollees. *Clin Orthop Relat Res* 446:22–28
36. Ort MJ, Geissler S, Rakow A et al (2019) The allergic bone marrow? The Immuno-capacity of the human bone marrow in context of metal-associated hypersensitivity reactions. *Front Immunol* 10:2232
37. Rakow A, Schoon J, Dienelt A et al (2016) Influence of particulate and dissociated metal-on-metal hip endoprosthesis wear on mesenchymal stromal cells in vivo and in vitro. *Biomaterials* 98:31–40
38. Reinke S, Geissler S, Taylor WR et al (2013) Terminally differentiated CD8+ T cells negatively affect bone regeneration in humans. *Sci Transl Med* 5:177ra136
39. Schmalzried TP (2012) The painful hip: diagnosis and deliverance. *J Bone Joint Surg Br* 94:55–57
40. Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH (1992) Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylene wear debris and the concept of the effective joint space. *J Bone Joint Surg Am* 74:849–863
41. Scholes SC, Unsworth A (2006) The tribology of metal-on-metal total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng H* 220:183–194
42. Schoon J, Hesse B, Rakow A et al (2020) Metal-specific biomaterial accumulation in human periprosthetic bone and bone marrow. *Adv Sci* 7:2000412
43. Schoon J, Hesse B, Tucoulou R et al (2022) Synchron-based characterization of arthroprosthetic CoCrMo particles in human bone marrow. *J Mater Sci Mater Med* 33:54

44. Sorimachi T, Clarke IC, Williams PA et al (2009) Third-body abrasive wear challenge of 32 mm conventional and 44 mm highly crosslinked polyethylene liners in a hip simulator model. *Proc Inst Mech Eng H* 223:607–623
45. Stanat SJ, Capozzi JD (2012) Squeaking in third- and fourth-generation ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty: meta-analysis and systematic review. *J Arthroplasty* 27:445–453
46. Thierse H-J, Gamedinger K, Junkes C et al (2005) T cell receptor (TCR) interaction with haptens: metal ions as non-classical haptens. *Toxicology* 209:101–107
47. Vasconcelos DM, Ribeiro-Da-Silva M, Mateus A et al (2016) Immune response and innervation signatures in aseptic hip implant loosening. *J Transl Med* 14:205–205
48. Vollmer J, Weltzien HU, Moulon C (1999) TCR reactivity in human nickel allergy indicates contacts with complementarity-determining region 3 but excludes superantigen-like recognition. *J Immunol* 163:2723–2731
49. Walter WL, O’toole GC, Walter WK et al (2007) Squeaking in ceramic-on-ceramic hips: the importance of acetabular component orientation. *J Arthroplasty* 22:496–503
50. Willmann G (2000) Ceramic femoral head retrieval data. *Clin Orthop Relat Res* 379:22–28. <https://doi.org/10.1097/00003086-200010000-00004>
51. Labek G (2011) Quality of publications regarding the outcome of revision rate after arthroplasty - final report of the QoLA projekt (EFORT congress)
52. Sadoghi P, Pawelka W, Liebensteiner MC, Williams A, Leithner A, Labek G (2014) The incidence of implant fractures after total hip arthroplasty. *Int Orthop* 38(1):39–46
53. Krenn VT, Liebisch M, Dufour M et al (2022) Histopathologische Diagnostik der Arthrofibrose. *Unfallchirurgie* 125:862–867. <https://doi.org/10.1007/s00113-022-01239-z>