

# Abriebanalyse im Interfacegewebe aseptisch gelockerter Titanhüftendoprothesen und deren klinische Bedeutung

Christoph Mehren

Orthopädische und Sportorthopädische Klinik  
der Technischen Universität München  
Klinikum rechts der Isar  
( Direktor: Univ.-Prof. Dr. R. Gradinger )

# Abriebanalyse im Interfacegewebe aseptisch gelockerter Titanhüftendoprothesen und deren klinische Bedeutung

Christoph Mehren

Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen Universität  
München zur Erlangung des akademischen Grades eines

Doktors der Medizin

genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Univ.-Prof. Dr. D. Neumeier

Prüfer der Dissertation:

1. Univ.-Prof. Dr. R. Gradinger
2. apl. Prof. Dr. Dr. H. P. Rechl

Die Dissertation wurde am 17.12.2003 bei der Technischen Universität München eingereicht  
und durch die Fakultät für Medizin am 16.06.2004 angenommen.

*Meiner Familie*

# Inhaltsverzeichnis:

<b>1. Einleitung</b>	<b>5</b>
<b>1.1. Historischer Überblick</b>	<b>5</b>
<b>1.2. Indikation zum endoprothetischen Gelenkersatz</b>	<b>7</b>
<b>1.3. Komplikationen des Gelenkersatzes</b>	<b>8</b>
1.3.1. Intraoperative Komplikationen	8
1.3.2. Komplikationen der postoperativen Phase	9
1.3.3. Spätkomplikationen	10
<b>2. Fragestellung und Zielsetzung</b>	<b>11</b>
<b>3. Material und Methoden</b>	<b>12</b>
<b>3.1. Material</b>	<b>12</b>
3.1.1. Patientengut	12
3.1.2. Gewinnung der Gewebeproben	12
<b>3.2. Methoden</b>	<b>13</b>
3.2.1. Lichtmikroskopie	13
3.2.2. Fixierung und Einbettung	14
3.2.3. Färbung	14
3.2.4. Lichtmikroskopische Graduierung	14
3.2.5. Radiologische Beurteilung	17
3.2.6. EDAX Analyse	19
<b>4. Ergebnisse</b>	<b>20</b>
<b>4.1. Qualitative Abriebanalyse</b>	<b>21</b>
4.1.1. Polyethylen ( PE )	21
4.1.2. Metall ( Titan )	24
4.1.3. Knochenzement ( PMMA )	26
4.1.4. Keramik	28
4.1.5. Artefakte	28
<b>4.2. Semiquantitative Abriebanalyse</b>	<b>30</b>
<b>4.3. Radiologische Korrelation</b>	<b>31</b>
<b>5. Diskussion</b>	<b>36</b>
<b>5.1. Komponenten der aseptischen Lockerung</b>	<b>36</b>
5.1.1. Individuelle Risikofaktoren	36
5.1.2. Pathogenese der abriebinduzierten Lockerung	37
5.1.3. Titanendoprothesen	40
<b>5.2. Auswahl des passenden Scores</b>	<b>42</b>
<b>5.3. Diskussion der Ergebnisse</b>	<b>43</b>
<b>6. Zusammenfassung</b>	<b>47</b>
<b>7. Literaturverzeichnis</b>	<b>49</b>
<b>8. Anhang</b>	<b>61</b>
<b>8.1. Lebenslauf</b>	<b>61</b>
<b>8.2. Danksagung</b>	<b>63</b>

---

# 1. Einleitung

Weltweit werden derzeit schätzungsweise jährlich über eine Millionen Gelenkendoprothesen implantiert<sup>4</sup>. Allein in Deutschland werden laut PUHL ET AL. ( 2001 ) jedes Jahr 180.000 Hüfttotalendoprothesen mit steigender Tendenz implantiert. Diese Zahlen lassen sich die medizinische und wirtschaftliche Bedeutung der Verbesserung und Optimierung der Endoprothetik erahnen.

## 1.1. Historischer Überblick

Die geschichtliche Entwicklung des künstlichen Gelenkersatzes lässt sich über einen Zeitraum von über 200 Jahren zurückverfolgen. Der Weg führte über die Resektionsarthroplastik ( Charles White, 1768 ), Interpositionsarthroplastik ( Verneuil 1860 ) und der Transplantation autogener Gelenke ( Tietze 1897 ). Die Anfänge des künstlichen Gelenkersatzes lassen sich auf den Berliner Chirurgen Themistocles Gluck zurückführen, der 1890 als erster 3 Arthroplastiken mit künstlichen Scharniergelenken aus Elfenbein bei tuberkulöser Gonitis einsetzte. Im gleichen Jahr wurde auch von Hey - Groves der erste künstliche Hüftkopf aus Elfenbein implantiert. 1946/47 taten die Gebrüder J. und R. Judet einen weiteren entscheidenden Schritt in die Ära des Kunstgelenkersatzes, indem sie einen Hüftkopf durch einen solchen aus Plexiglas ( Polymethylmetacrylat ) ersetzten und diesen im Schenkelhals verankerten. Bereits im Jahre 1954 konnte R. Judet einen Bericht über 1000 Endoprothesen vorlegen. Aufgrund der anfangs guten Verträglichkeit von Plexiglas setzte eine stürmische Entwicklung verschiedenster Endoprothesenformen und Arten ein.

Leider konnte aber dieses Material die Erwartungen aufgrund schlechter Langzeitergebnisse nicht erfüllen. Ursächlich dafür waren frühzeitige Lockerungen im Endoprothesenlager, inklusive Knochenabbau und massiven Reaktionen des periartikulären Gewebes.

1960 führte J. Charnley das autopolymerisierte Methylmetacrylat als „Knochenzement“ ein. Damit gelang wohl der „entscheidende Schritt zu einer stabilen und sofort belastungsfähigen Verankerung der Prothese“<sup>77</sup>.

---

In den letzten Jahrzehnten hat die Endoprothesenforschung auch in bezug auf die verwendeten Gleitpaarungen einen rasanten Verlauf genommen. Es war ebenfalls J. Charnley, der mit dem Prinzip der „low friction arthroplasty“, die bis dahin übliche Metall/Metall Gleitpaarung durch eine Femurkomponente mit einem kleinen Kopf aus rostfreien Stahl und einer Pfanne aus Teflon ersetzte. Diese Gleitpaarung besaß während der biomechanischen Untersuchungen im Labor ausgezeichnete Gleiteigenschaften mit einem sehr niedrigen Reibungskoeffizienten. Aber in vivo stellten sich schon nach kurzer Standzeit, bedingt durch den hochgradigen Abrieb des Teflons, der mitunter durch den kleinen Kopfdurchmesser hervorgerufen wurde, erhebliche Beschwerden ein<sup>3</sup>. Eine entscheidende Verbesserung wurde mit dem Ersatz des Teflons durch das abriebfestere hochmolekulare Niederdruck-Polyethylen bereits 1963 erzielt.

Durch die Bereitstellung neuer Biomaterialien, Testmethoden und klinischer Ergebnisse wurden nach und nach neue Metalle, Legierungen und Kunststoffe zusätzlich zu der seit 1936 verwendeten Gusslegierung Kobalt-Chrom-Molybdän eingeführt.

Als Alternative und zur Verringerung der Komplikationsrate bei der Verwendung von Knochenzement wurden außerdem Endoprothesen entwickelt, die man zementfrei in den Knochen verankern konnte. Ein erstmaliger Versuch wurde 1959 von Siwasch unternommen. Die Weiterentwicklung der zementfreien Verankerung war unter anderem ein Verdienst von Ring 1964, Boutin 1972 und Mittelmeier 1974. Mittlerweile hat sich die zementfreie Implantation als echt Alternative bewährt<sup>77</sup>.

Inzwischen wurden für beinahe jedes Extremitätengelenk mehrere Endoprothesenmodelle unterschiedlicher Gestalt, Funktion und Materialkombinationen entwickelt. Dank der langjährigen klinischen Erfahrungen und der stetig verbesserten Operationsmethoden, sowie der ständigen Weiterentwicklung der verwendeten Materialien und Endoprothesensystemen, hat sich die Hüftgelenksimplantation zu einem Routineeingriff entwickelt.

---

## 1.2. Indikation zum endoprothetischen Gelenkersatz

Die Indikation zur Hüftgelenksendoprothetik stellt die schwere schmerzhafte Form – und Funktionsstörung des Hüftgelenkes dar, die mit konservativen oder anderen operativen Methoden auf Dauer nicht zu verbessern ist.

Für den Erfolg des Gelenkersatzes ist sowohl die Genese der Hüfterkrankung und die damit verbundene Gelenkdestruktion, als auch das Alter und der Allgemeinzustand des Patienten, so wie die Beschaffenheit der angrenzenden knöchernen Strukturen relevant.

Die zahlenmäßig bedeutendste Indikation im Speziellen ist wohl die schwere Arthrosis deformans. Sie definiert sich als „degenerative Gelenkerkrankung die vorwiegend bei einem Missverhältnis zwischen Beanspruchung und Beschaffenheit bzw. Leistungsfähigkeit der einzelnen Gelenkanteile und –gewebe entsteht“<sup>62</sup>. Man unterscheidet die primäre von der sekundären Form. Als primär oder auch ideopathisch bezeichnet man solche Arthrosen, die aufgrund von direkten (Übergewicht, Sport, etc.) oder indirekten (endogene Stoffwechselstörungen, Alterung, etc.) Überbeanspruchungsschäden entstehen. Bei der sekundären Form hingegen stehen andere Pathogenesen im Vordergrund, die eine Gelenksdestruktion zur Folge haben. Zu nennen sind die präarthrotischen Deformitäten bei Hüftdysplasie, Coxa vara epiphysaria, posttraumatische Fehlstellungen oder direkte Gelenkschädigungen und vieles andere mehr.

Mit der Möglichkeit das Gelenk durch künstliche Materialien zu ersetzen, hat man die Chance die Lebensqualität der Patienten auf hohem Niveau zu halten, wobei natürlich die individuellen Voraussetzungen der einzelnen Patienten berücksichtigt werden müssen. Man sollte die Indikation zur Operation dennoch sehr kritisch stellen, da trotz langjährigen Erfahrungen und weiterentwickelter technischer Möglichkeiten der operative Eingriff bei Berücksichtigung der Komplikationsmöglichkeiten auch negative Endresultate bringen kann.

---

## 1.3. Komplikationen des Gelenkersatzes

Jeder auch noch so kleiner operativer Eingriff birgt neben den Chancen selbstverständlich auch Risiken. Neben den allgemeinen Risiken einer Operation wie Narkose, Embolien und Thrombosen, können Komplikationen der Endoprothesenimplantation intraoperativ, im postoperativen Verlauf oder als Spätfolgen auftreten.

### 1.3.1. Intraoperative Komplikationen

Bei der Implantation einer Totalprothese wird durch unterschiedliche operative Zugänge zum Hüftgelenk ( transglutealer, intertrochantärer, dorsaler Zugang u.a.) der Hüftkopf und Teile des Schenkelhalses sowie große Teile der Gelenkkapsel als auch Teile des Knochenmarkes und der Spongiosa des Endoprothesenlagers im Femurschaft und Acetabulum entfernt. Je nach Art der Fixierung ( unzementiert oder zementiert ) werden die Endoprothesenkomponenten in der gewünschten Position eingebracht bzw. eingeschlagen.

Dabei ergeben sich zahlreiche Verletzungsmöglichkeiten an Gefäßen ( A. und V. femoralis ), Nerven ( N. ischiadicus und N. femoralis ) und knöchernen Strukturen durch mechanische Traumata. Am Femur können sowohl Schaftfrakturen beim Einschlagen der Prothese, Perforationen des Schaftes durch Instrumente oder den Endoprothesenstiel als auch Abrissfrakturen des Trochanter major, insbesondere bei eingeschränkter Beweglichkeit des Gelenkes und Osteoporose auftreten. Die periprothetischen Frakturen haben mit der Einführung des press fit – Systems deutlich zugenommen. Beim Einbringen des Knochenzements bzw. beim Einschlagen der Prothese kann es zu kardiozirkulatorischen Störungen kommen, welche z.T. auf Mikroembolien ( Fettembolien ) aber auch auf toxische Reaktionen der Monomere des Metacrylats zurückzuführen sind. Aus diesem Grund sollte während diesen Vorgängen mit 100 % Sauerstoff beatmet werden.

Zuletzt ist noch die Möglichkeit der Fehlpositionierung von Stiel oder Pfanne zu erwähnen.

---

## 1.3.2. Komplikationen der postoperativen Phase

Die Komplikationen der postoperativen Phase werden vor allem durch Entgleisungen der Hämostase bestimmt. Nachblutungen können vereinzelt zu massiven Hämatomen führen, welche eine erhöhte Gefahr für Frühinfektionen darstellen.

Wie alle operativen Eingriffe im Hüft- und Beckenbereich birgt auch die Endoprothesenimplantation trotz der Einführung kompetenter Thromboseprophylaxen ein gesteigertes Thrombose- bzw. Embolierisiko.

Frühinfektionen entstehen aufgrund einer intraoperativen Kontamination des Operationsfeldes und können bereits nach wenigen Tagen zu Symptomen führen. Die Häufigkeit von Frühinfektionen ist durch das Einführen strenger antiseptischer Verfahren und Verhalten des OP - Teams ebenfalls stark zurückgegangen und liegt heutzutage vielerorts bei weniger als 1 %<sup>4</sup>.

Luxationen der Endoprothese in der frühen postoperativen Phase sind besonders auf technische Fehler bei der Implantation sowie auf das noch ungeübte Verhalten der Patienten zurückzuführen. Sie sind vor allem ein Problem des dorsalen und transtrochantären Zugangs zum Hüftgelenk. Die Inzidenz von Dislokationen im ersten Jahr wurden mit 2,7% für den dorsalen bzw. 2,3% für den transtrochantären Zugang beschrieben, wobei 40 – 70 % der Luxationen innerhalb des ersten postoperativen Monats auftreten<sup>3</sup>.

---

### 1.3.3. Spätkomplikationen

Aufgrund der heute verwendeten stark verbesserten Biomaterialien kommt es nur noch sehr selten zu Frakturen der Endoprothesenkomponenten. Die Inzidenz von periprothetischen Frakturen variiert von 0,1 % bei primären bis 4,2 % bei revidierten Endoprothesen. Weiterhin sind Luxationen der Endoprothesen zu nennen, obwohl zu sagen ist, dass weniger als 1 % eine primäre Luxation ab dem 5. postoperativen Jahr erleiden<sup>3</sup>.

Die heterotrope Ossifikation beschreibt eine atypische Knochenformation im Muskel oder Bindegewebe. Die Prävalenz dieses Phänomens nach einer Implantation wird mit bis zu 90 % beziffert<sup>3</sup>. Meist bleiben diese aber asymptomatisch.

Als Spätinfektion ist eine Gewebereaktion definiert, „die nach dem 6. postoperativen Monat auftritt“<sup>4</sup>. Im Vergleich zu den Frühinfektionen können die Symptome durch eine wesentlich kleinere Anzahl von Bakterien, die entweder mit dem Fremdmaterial eingebracht wurden oder hämatogen gestreut haben, ausgelöst werden. Infektionen dieser Art können zu frühzeitiger Lockerung der Endoprothese führen. Falls eine antibiotische Therapie nicht den gewünschten Effekt erzielt, wird ein Ausbau der Endoprothese erforderlich.

Im Gegensatz zu diesem Geschehen steht die wohl häufigste Spätkomplikation die Endoprothetik, die aseptische Lockerung. Die Lockerung einer Endoprothese ist auf eine Resorption des Knochens an den Kontaktflächen zu den Implantaten und der daraus folgenden Erweiterung des knöchernen Endoprothesenlagers zurückzuführen. Die Osteolysen werden vor allem durch das vermehrte Auftreten von Abriebpartikeln verursacht<sup>6,11,14,25,28,30,31,33,39,43,55,59,69,70,79,80,82,84,87,90</sup>. Unter der Verringerung der Knochenwandung leidet dann vor allem die mechanische Festigkeit. Bei der Endoprothesenlockerung sind die Beschwerden des Patienten und die fortschreitende Knochenresorption die wesentlichen Gesichtspunkte für einen Endoprothesenwechsel<sup>89</sup>. Durch einen frühzeitigen Endoprothesenwechsel erhält man sich die Möglichkeit, bei noch akzeptablen Knochensubstanzverhältnissen, operativen Problemen aus dem Weg zu gehen und klinisch akzeptable Langzeitlösungen zu schaffen.

---

## 2. Fragestellung und Zielsetzung

Da die aseptische Lockerung und ihre Folgen häufig Anlass zur Wechseloperationen gibt, wäre die Lösung dieses Phänomens ein Durchbruch in der Endoprothetik und ein großer Gewinn für die betroffenen Patienten, denen man weitere Operationen ersparen könnte. Bei Wechseloperationen aseptisch gelockerter Endoprothesen findet man im gesamten periprothetischen Gewebe Abriebpartikel der Gelenkpartner, sowie ggf. Zerrüttungsprodukte von Knochenzement. Schon vor etlichen Jahren wurde postuliert, dass vor allem die Abnutzung der Endoprothesen, genauer gesagt die Abriebpartikel eine Gewebereaktion mit nachfolgender Osteolyse auslösen und dadurch die aseptische Lockerung in Gang setzen, wobei die genaue Pathogenese noch nicht aufgeklärt ist.

Die vorliegende klinisch – experimentelle Arbeit wurde mit dem Ziel durchgeführt festzustellen, ob eine Korrelation zwischen dem Abrieb und Zerrüttungsprodukten in Qualität und Menge einerseits und der Ausdehnung der präoperativ radiologisch sichtbaren Osteolysen andererseits besteht. Dabei stand vor allem der Vergleich von zementierten und nicht – zementierten Titanendoprothesen im Vordergrund. Zunächst ist aber die Identifikation der einzelnen Abriebmaterialien im Gewebe und die durch diese hervorgerufenen zellulären Reaktionen von Bedeutung.

---

## 3. Material und Methoden

Es wurden insgesamt 32 Präparate von 12 Patienten lichtmikroskopisch untersucht. Das Untersuchungsmaterial stammt aus Hüftprothesenwechseloperationen.

### 3.1. Material

#### 3.1.1. Patientengut

Die Proben entstammen von 12 Patienten ( 6 weiblich; 6 männlich ) im Alter von 57 bis 85 Jahren, bei denen zwischen August 1998 bis Juni 2000 eine Revision durchgeführt wurde. Zur genaueren Untersuchung wurden zwei Gruppen gebildet. Die Gruppe I hatte Endoprothesen, bei denen mindestens 1 Komponente mit Knochenzement verankert wurde, die andere Gruppe II besaß Endoprothesen, die zementlos fixiert wurden. Es wurden ausschließlich Patienten in die Untersuchung einbezogen, die eine Endoprothese aus Titan erhielten.

#### 3.1.2. Gewinnung der Gewebeproben

Das für die histologischen Schnitte verwendete Material wurde bei Endoprothesenwechseloperationen, die in der Klinik für Orthopädie und Sportorthopädie der Technischen Universität München durchgeführt wurden, gewonnen. Dabei wurde gelenknah eine Biopsie aus der Neo – Gelenkkapsel sowie dem Interfacegewebe ( Femurschaft, Acetabulum ) entnommen, in einer Formalinlösung aufbewahrt und später in Paraffin eingebettet. In einem weiteren Schritt wurden aus den Gewebelöcken mit Hilfe des Mikrotoms 3 µm dicke Schnitte zur lichtmikroskopischen Beurteilung angefertigt.

---

## 3.2.Methoden

### 3.2.1. Lichtmikroskopie

Bei der Wahl der Untersuchungsmethode wurde wegen der problemlosen und standardisierten Handhabung, der Möglichkeit etablierte Färbeverfahren zu benutzen und vor allem auf Grund der daraus folgenden einfachen Reproduzierbarkeit, der Lichtmikroskopie der Vorzug gegeben. Aus diesem Grund wurde auch auf andere Untersuchungsverfahren verzichtet, da es mit einer gewissen Erfahrung sehr gut möglich ist, alle relevanten Strukturen zu unterscheiden.

Verwendet wurde ein serienmäßiges Lichtmikroskop der Firma Leica des Objekttyps Leitz DMR. Die Fotodokumentation erfolgte mit einer ebenfalls serienmäßigen Fotoeinrichtung der Firma Leica des Objekttyps Wild MPS 48/52. Belichtet wurden ausschließlich Kodak Ektachrom Filme mit einer Lichtempfindlichkeit von 160 ASA.

Die HE - gefärbten Gewebeschnitte wurden sowohl im Durchlicht, als auch im Polarisationslicht beurteilt. Dadurch sind doppelbrechende, in normalem Durchlicht nicht sichtbare, transparente Polyethylenpartikel gegen den dunklen Hintergrund darstellbar. Mit der gleichen Methode werden Metallpartikel auf Grund von Interferenzerscheinungen durch einen orange-farbigen Saum identifizierbar.

---

### 3.2.2. Fixierung und Einbettung

Fixiert wurden die Gewebeproben in einer 4 % gepufferten Formalinlösung. Später wurden sie in Paraffin eingebettet, das nach Romeis<sup>65</sup> hergestellt wurde.

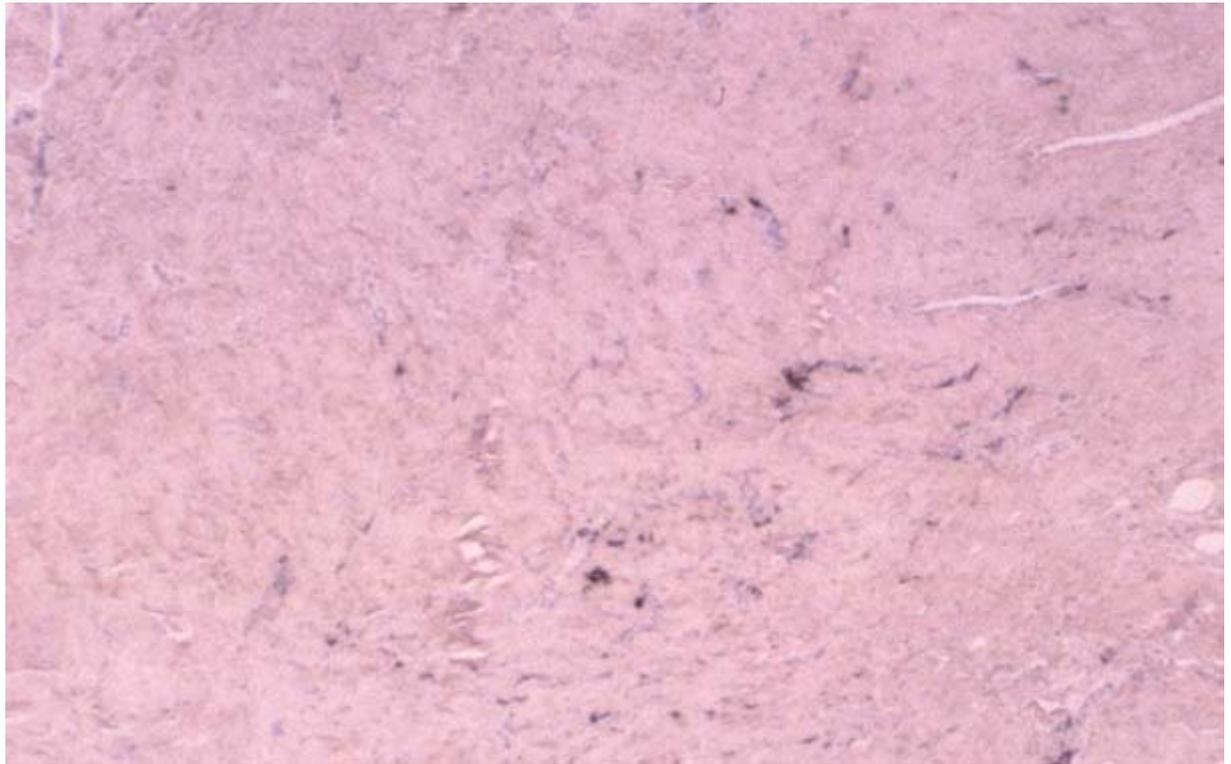
### 3.2.3. Färbung

Die Färbung erfolgte mittels HE ebenfalls nach den Standardbedingungen nach Romeis<sup>65</sup>.

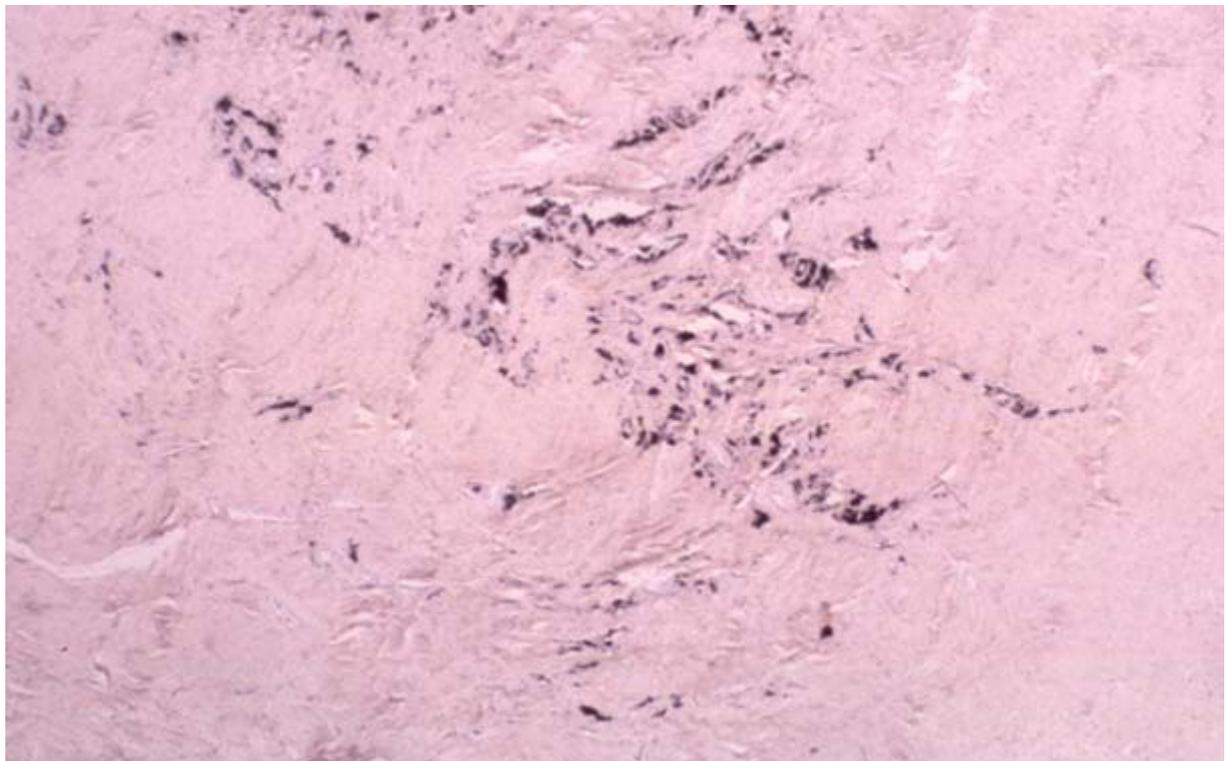
### 3.2.4. Lichtmikroskopische Graduierung

Für die lichtmikroskopische Graduierung zur semiquantitativen Erfassung des Abriebs und der zellulären Reaktion wurde der Score nach WILLERT ( 1990 ) verwendet. Er stellt sich folgendermaßen dar :

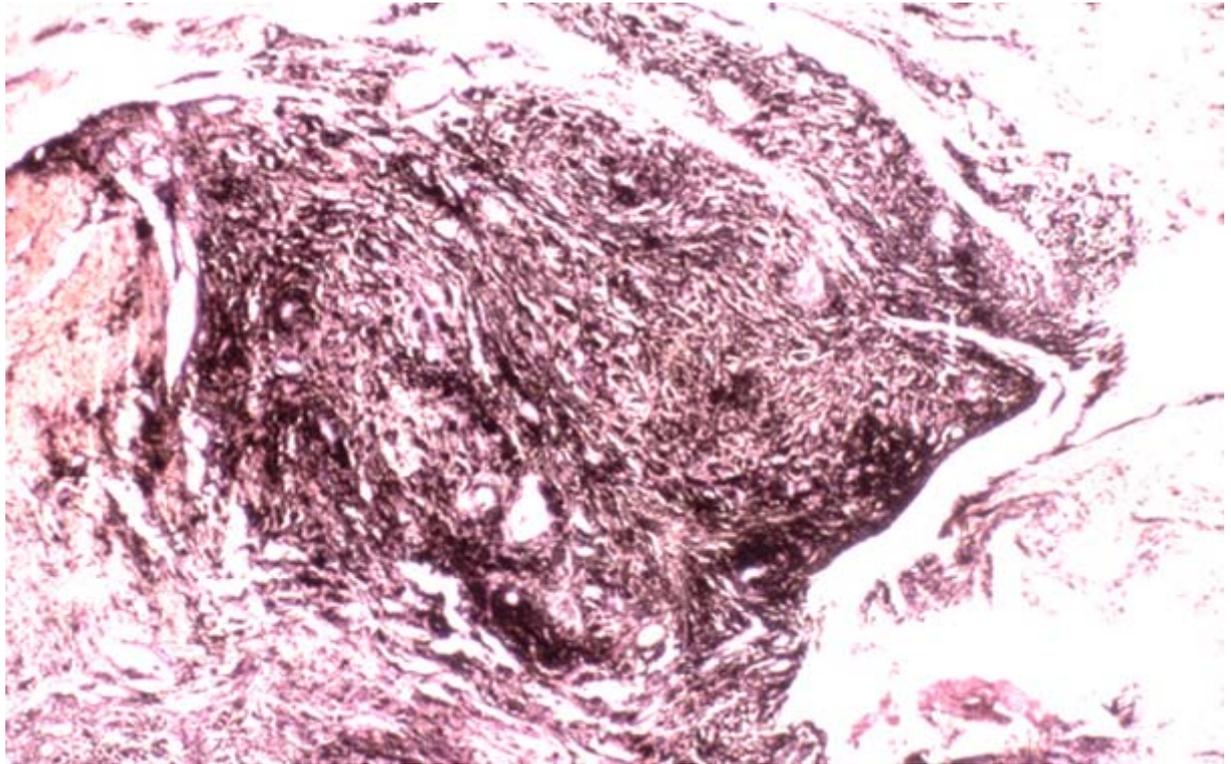
SCORE	BESCHREIBUNG
0	Keine Veränderung
1	Vereinzelte Veränderungen
2	Geringgradige Veränderungen
3	Mittelgradige Veränderungen
4	Hochgradige Veränderungen



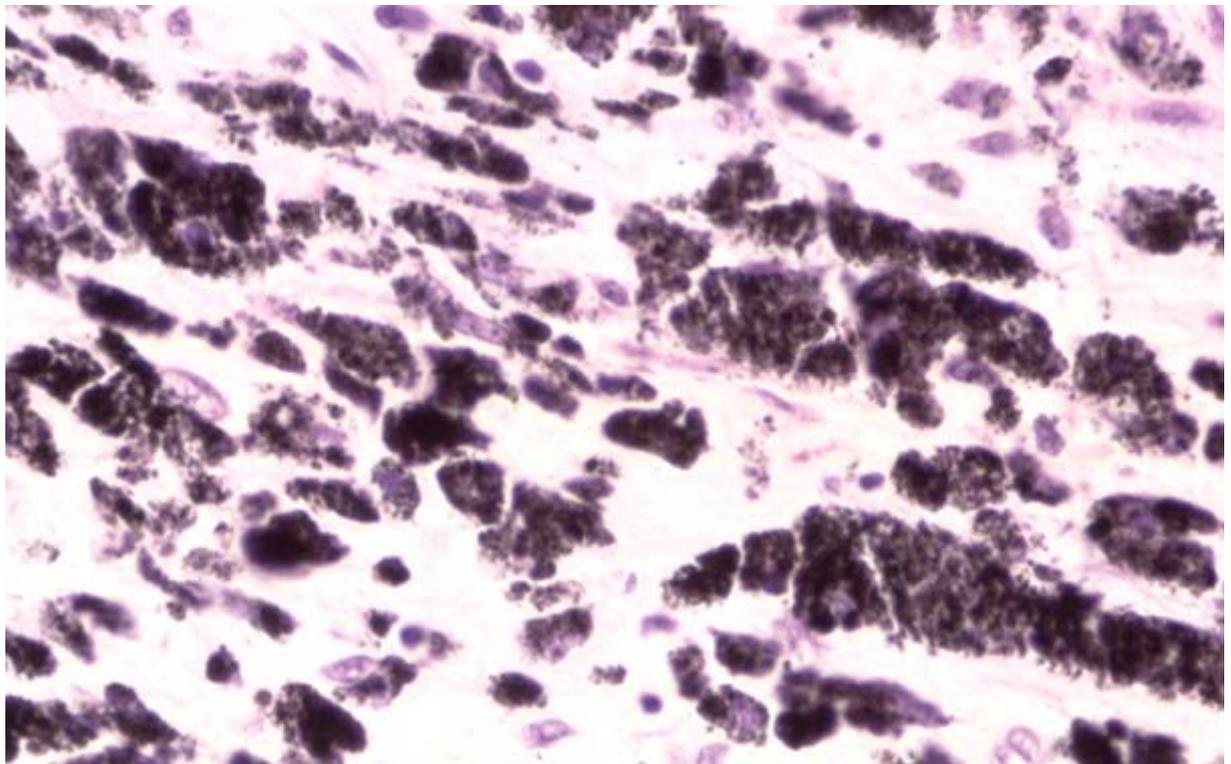
*Abbildung 1: Übersichtsbild von geringgradig mit Titan belasteten Gewebe. Vergrößerung: 8fach*



*Abbildung 2: Übersichtsbild von mittelgradig belasteten Gewebe. Vergrößerung: 8fach*



*Abbildung 3: Übersichtsbild von hochgradiger mit Titanabrieb belastetem Gewebe. Vergrößerung: 8fach*



*Abbildung 4: Hochgradige Abriebbelastung mit in Makrophagen gelegenen Titanpartikel.  
Vergrößerung: 320fach*

---

### 3.2.5. Radiologische Beurteilung

Eine einheitliche Bewertung der Bedeutung von Lysesäumen oder eine Definition des Zeitpunktes, ab dem eine radiologische Lockerung vorliegt, existiert nicht. Die Kriterien zur Beurteilung von zementierten oder nicht zementierten Endoprothesen sind im wesentlichen dieselben. Problematisch ist auf Grund von häufig nicht standardisierten Aufnahmen die Vergleichbarkeit einzelner Röntgenbilder. Eine Osteointegration der zementfreien Endoprothesen ist durch eine konventionelle Röntgenaufnahme genauso wenig zu beweisen, wie das Vorhandensein von Abriebpartikeln.

Die prognostische Bedeutung von fokalen Osteolysen und Saumbildungen ist im Einzelfall häufig schwer zu beurteilen. Bei der Lockerungsdiagnostik hat es sich jedoch bewährt, mehrere Kriterien zur Beurteilung heranzuziehen. KATZER ET AL. ( 2003 ) fasst die radiologischen Lockerungszeichen wie folgt zusammen:

- Lysesaum
- Osteolysen
- Vertikale Sinterungen der Schaftprothese
- Knochenresorption an Calcar und Prothesenschulter
- Proximale Osteopenie und Saumbildung
- Distale Knochenneubildung
- Veränderungen der Schaftposition
- Zementmantelqualität
- Pfannenmigration
- Heterotope Ossifikationen
- Implantatschäden und Bruch zusätzlicher Verankerungsmaterialien

Bei der Beurteilung dieser Kriterien sollte die Regel „mehr als 2 mm“ gelten, die besagt, dass, „sobald entweder Osteolysen oder Saumbildung oder die Migration der Pfanne beziehungsweise die Sinterung des Schaftes innerhalb von 2 Jahren nach der Operation 2 mm überschreiten beziehungsweise weiter progredient sind“<sup>33</sup>,

---

die Revisionswahrscheinlichkeit auf Grund einer Lockerung der Endoprothese bei ca. 50 % liegt.

Die präoperativen Röntgenbilder der Patienten wurden auf radiologisch sichtbare Osteolysen hin untersucht. Die Einteilung der acetabulären Osteolysen bzw. Defekte wurde nach D'ANTONIO ( 1992 ) vorgenommen.

- 
- 
- I. Segmentaler Defekt
    - a. peripher
    - b. medial
  - II. Cavitärer Defekt
  - III. Kombiniertes segmentaler und cavitärer Defekt
  - IV. Diskontinuität
- 
-

---

Die Osteolysen am Femur wurde nach den Kriterien von GRUEN ET AL. ( 1979 ) in 7 verschiedene Zonen unterteilt.

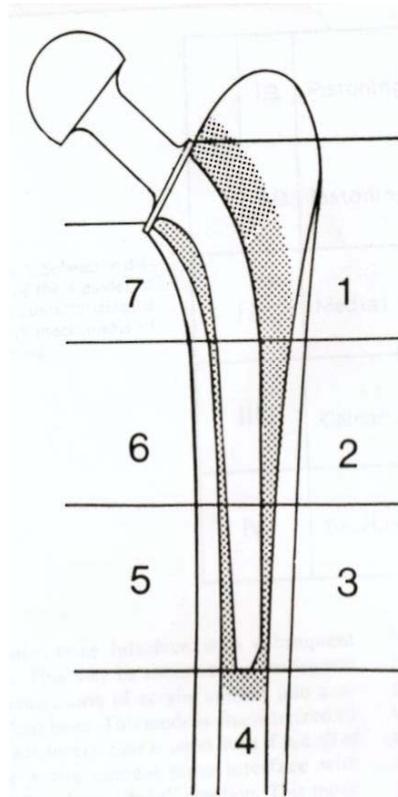


Abbildung 5: Osteolysezonen am Femur nach Gruen<sup>21</sup>

### 3.2.6. EDAX Analyse

Die EDAX Analyse wurde mit dem Model ECON – IV / Cam Scan 148 – 10 durchgeführt.

Die Rasterelektronenmikroskopie erfolgte mit einer Cam Scan Serie 4 unter Standardbedingungen.

## 4. Ergebnisse

Die Gruppe I ( mit zementierter Komponente ) wies ein Durchschnittsalter von 69,6 Jahren ( 57 – 85 Jahre ) auf. Die Wechseloperationen mussten nach einer Standzeit von 3 – 15 Jahren durchgeführt werden ( Durchschnitt : 7,62 ).

In der Gruppe II ( zementlose Verankerung beider Komponenten ) betrug das Durchschnittsalter 69,0 Jahre ( 63 – 71 Jahre ). Die Standzeit der Endoprothesen betrug zwischen 5 – 9 Jahre, im Schnitt 7,75 Jahre.

Den beiden nachfolgenden Tabellen ist zu entnehmen, dass die Wechseloperationen vor allem auf Grund von Pfannenlockerungen notwendig wurden.

Gruppe I:

Name	Alter	Geschlecht	Standzeit in Jahren	Zementierte Komponente	Gewechselte Komponente
S.B.	60	m	3	Pfanne	Pfanne, Schaft
K.E.	71	w	5	Pfanne	Pfanne
I.G.	70	w	8	Schaft	Schaft
H.M.	70	m	6	Schaft	Pfanne, Schaft
R.R.	78	w	15	Pfanne, Schaft	Pfanne, Schaft
H.S.	57	w	9	Pfanne	Pfanne
L.S.	85	m	10	Schaft	Pfanne
K.W.	66	m	5	Schaft	Pfanne

Gruppe II:

Name	Alter	Geschlecht	Standzeit in Jahren	Gewechselte Komponente
F.F.	71	m	9	Pfanne
H.H.	71	m	9	Pfanne
W.S.	63	m	5	Pfanne, Schaft
R.W.	71	w	8	Pfanne

---

## 4.1. Qualitative Abriebanalyse

Die qualitative Abriebanalyse wurde im Rahmen dieser Arbeit mit einem Durchlichtmikroskop unter Zuhilfenahme von polarisiertem Licht durchgeführt.

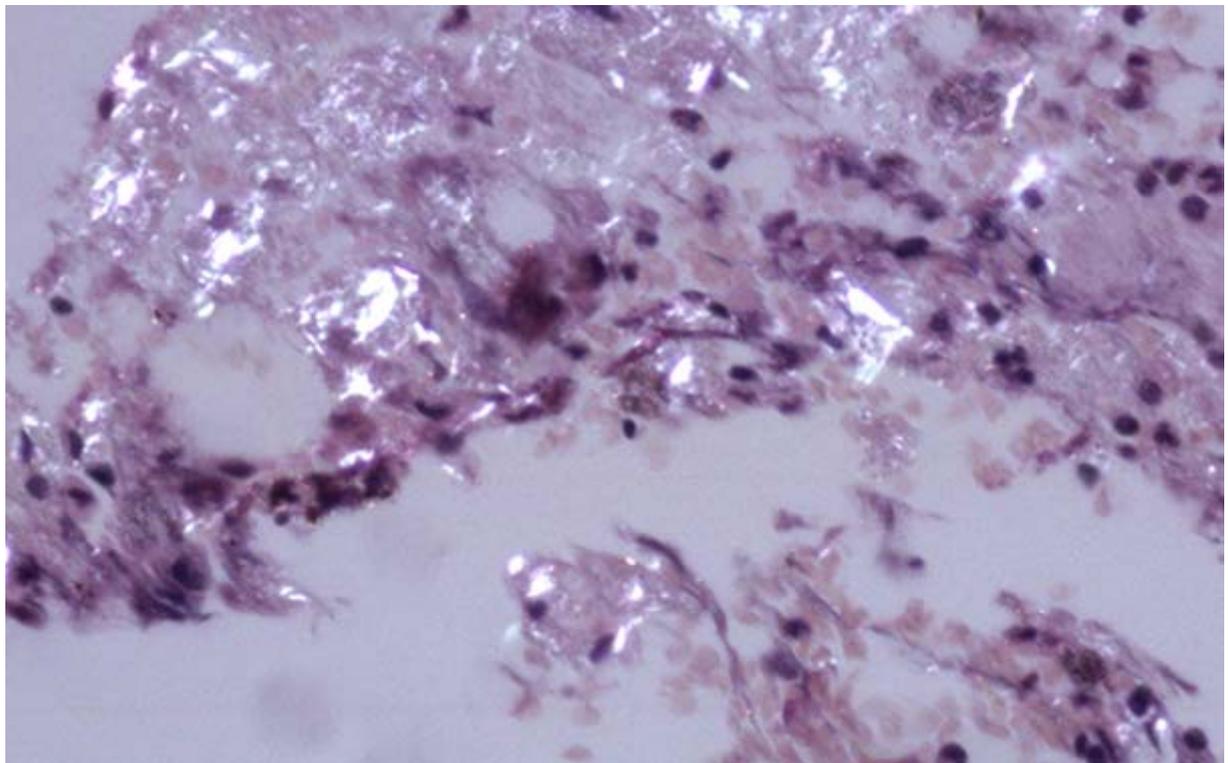
Bevor die Ergebnisse der Abriebanalyse besprochen werden, soll nun noch einmal auf die relevanten Abriebmaterialien ( PE, Titan, Knochenzement, Keramik ) und deren lichtmikroskopischen Besonderheiten eingegangen werden.

### 4.1.1. Polyethylen ( PE )

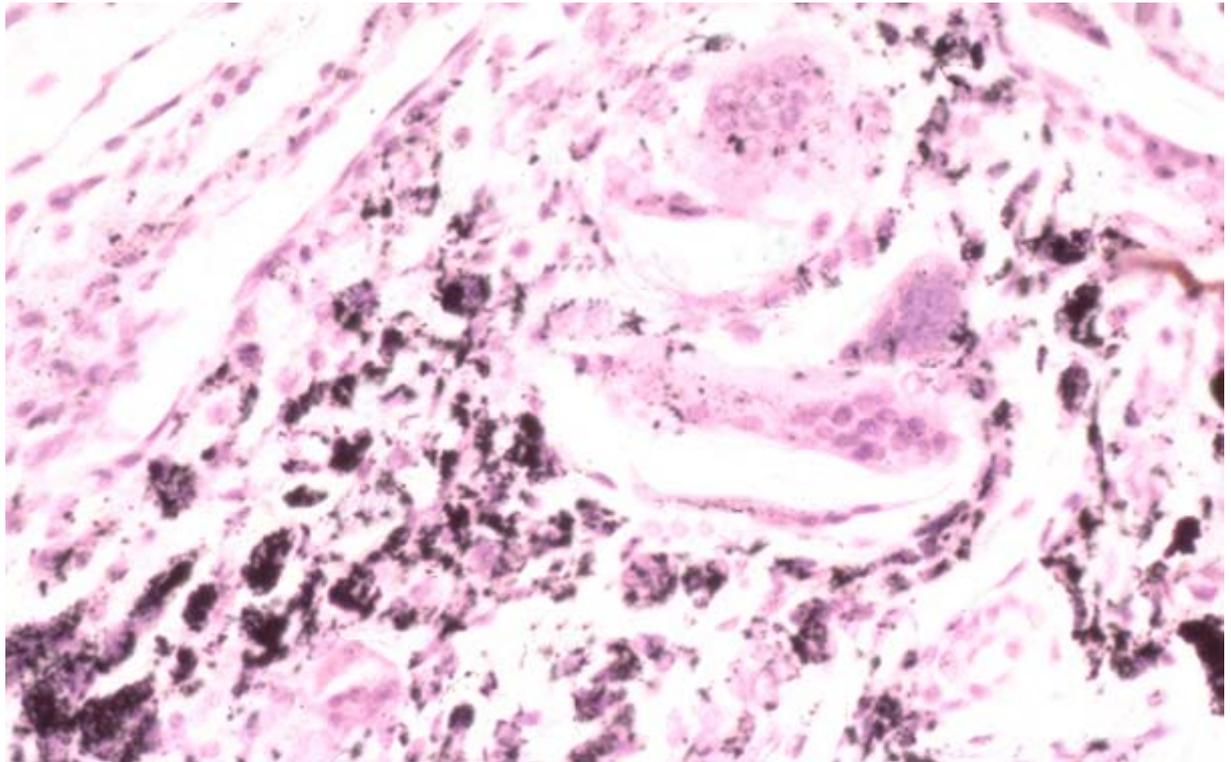
Polyethylen, oder chemisch genauer klassifiziert UHMW – PE ( ultra high molecular weight – Polyethylen ), ist ein Material, das makroskopisch wie auch im normalen Durchlicht auf dem Präparat schwer zu identifizieren ist. Die Abriebpartikel des PE können sehr unterschiedliche Formen und Größen einnehmen. Meistens bewegen sie sich in einem Größenbereich von 5 – 40  $\mu\text{m}$  und sind dann körnig, plättchen- oder spindelförmig. Aber es lassen sich auch Teilchen mit einer Größe von über 100  $\mu\text{m}$  finden. Diese bezeichnet man als Flakes. Eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der aseptischen Lockerung spielen aber auch die ganz kleinen PE – Partikel. MALONEY et AL ( 1995 ) bzw. WIRTH et AL. ( 1999 ) beziffern die durchschnittliche Größe der Teilchen um die 0,5  $\mu\text{m}$ . Mit dieser Größe liegen die Teilchen unterhalb des Auflösungsvermögens des Lichtmikroskops, aber aufgrund der Tatsache, dass kleinere PE – Partikel hauptsächlich intrazellulär ( Makrophagen, Fibrozyten ) liegen, kommt es zur Agglomeration der Teilchen, die dann im polarisierten Licht ”gemeinsam” hell erleuchten. Die Identifikation von PE – Abriebpartikel ist also mit Hilfe des polarisierten Lichts wegen der stark doppelbrechenden Eigenschaft sehr gut möglich<sup>55,76</sup>. Diese Partikel leuchten dann hell – weiß, ohne jeglichen Randsaum auf. Ein Problem ist es, diese Partikel in kollagenreichem Gewebe nachzuweisen, da auch Kollagen stark doppelbrechend ist. Die zelluläre Reaktion auf Polyethylen ist oft ein ausgeprägtes Granulationsgewebe mit meist massiver Fremdkörperriesenzellreaktion.

---

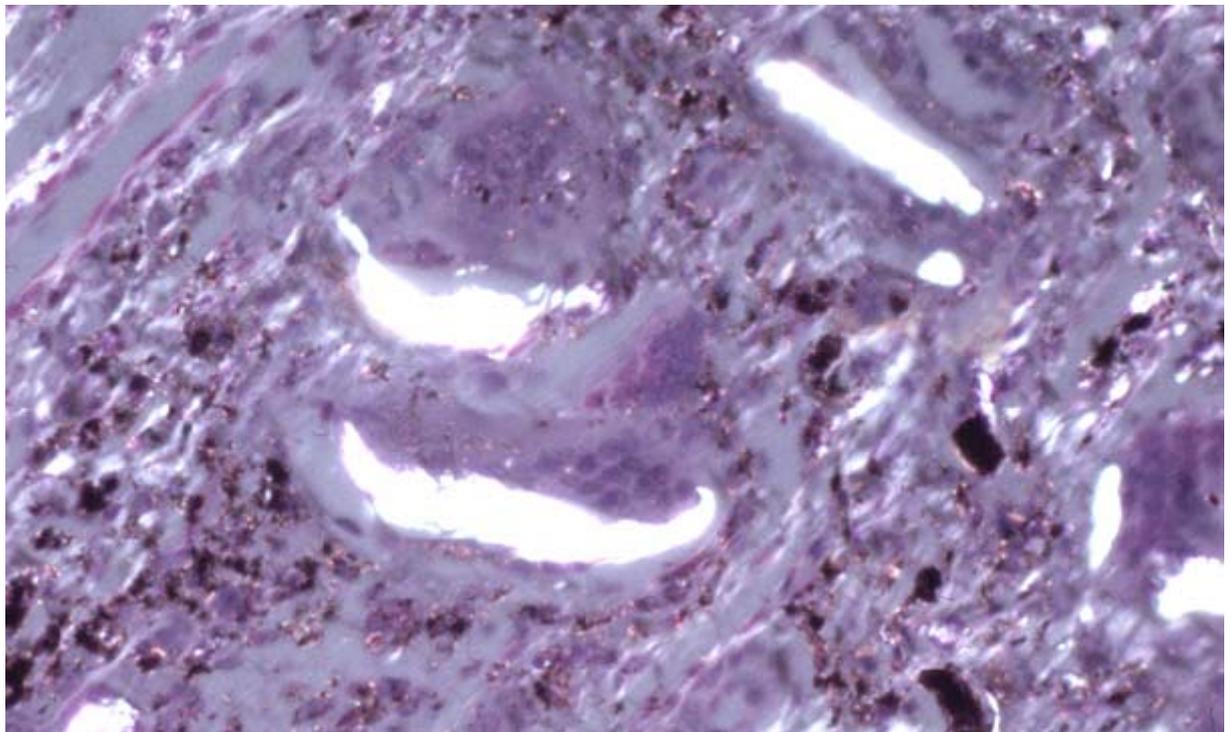
Diese Zellen bilden sich vor allem bei einer Belastung mit größeren PE – Partikeln aus konfluierenden Makrophagen. Bei massiver Belastung des Gewebes kommt es zur Fibrose und später zur Nekrose.



*Abbildung 6: Hochgradig mit PE belastetes Gewebe. Die beginnende Nekrose ist an den schaumig aufgetriebenen Zellkernen zu erkennen. Vergrößerung: 128fach*



*Abbildung 7: Im Durchlicht nicht sichtbare große PE-Flakes, umgeben von Fremdkörperriesenzellen. Zudem massiver, intrazellulär gelegener Titanabrieb. Vergrößerung : 64fach*



*Abbildung 8: Gleicher Bildausschnitt im polarisierten Licht. Die PE-Partikel leuchten hell auf. Vergrößerung: 64-fach*

---

## 4.1.2. Metall ( Titan )

Metallischer Abrieb im allgemeinen und auch Titan im besonderen geben, wenn in ausreichendem Maße vorhanden, dem Gewebe makroskopisch eine grau – schwarze Färbung. Die Metallpartikel sind überwiegend rundlich, können aber auch spanförmig, scharfkantig oder eckig sein. Die Größe der Partikel liegt meist zwischen 0.5 – 5 µm. Ähnliche Abmessungen wurden von SALVATI et AL. ( 1993 ), LEE et AL. ( 1992 ) und MARGEVICIUS et AL. ( 1994 ) beschrieben. Sie sind häufig diffus verteilt, es fällt aber auf, dass sich einzelne Partikel immer wieder zu traubenförmigen Haufen agglomerieren. Diese Haufen sind oft ein offensichtlicher Hinweis auf eine Abriebbelastung des Gewebes. Die Metallpartikel kommen vor allem intra – vereinzelt aber auch extrazellulär vor. Die zelluläre Reaktion auf metallischen Abrieb ist mit der auf PE vergleichbar, wobei die Riesenzellen aufgrund der kleineren Partikel nicht so stark in den Vordergrund treten. Bei massiver Belastung kommt es auch hier zur Fibrose und später zur Nekrose. Oft finden sich auch lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltrate. Bei der Durchlichtmikroskopie stechen einem die deckenden schwarzen Partikel ins Auge. Im polarisierten Licht zeigt sich ein heller, gelb – oranger Randsaum, der eine zusätzliche Abgrenzung z.B. von Zirkoniumoxid ermöglicht. Für ein Präparat, das massiv mit Partikeln belastet war, wurde als Beweis eine EDAX – Analyse durchgeführt, die die oben beschriebenen Partikel als Titan identifizierte.

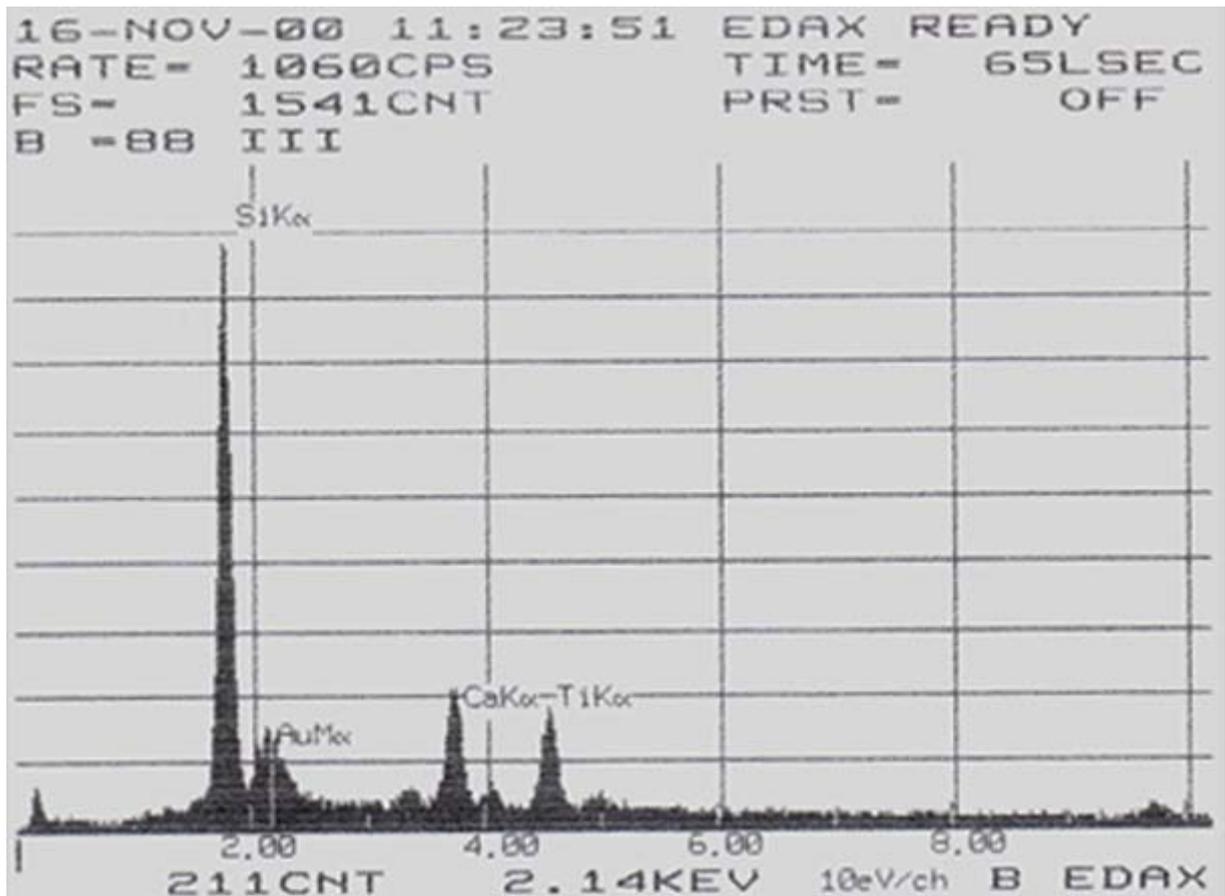


Abbildung 9: EDAX – Analyse eines vermutlichen Titanpartikels. Die anderen Elemente sind aufgrund der speziellen Präparation nachweisbar.

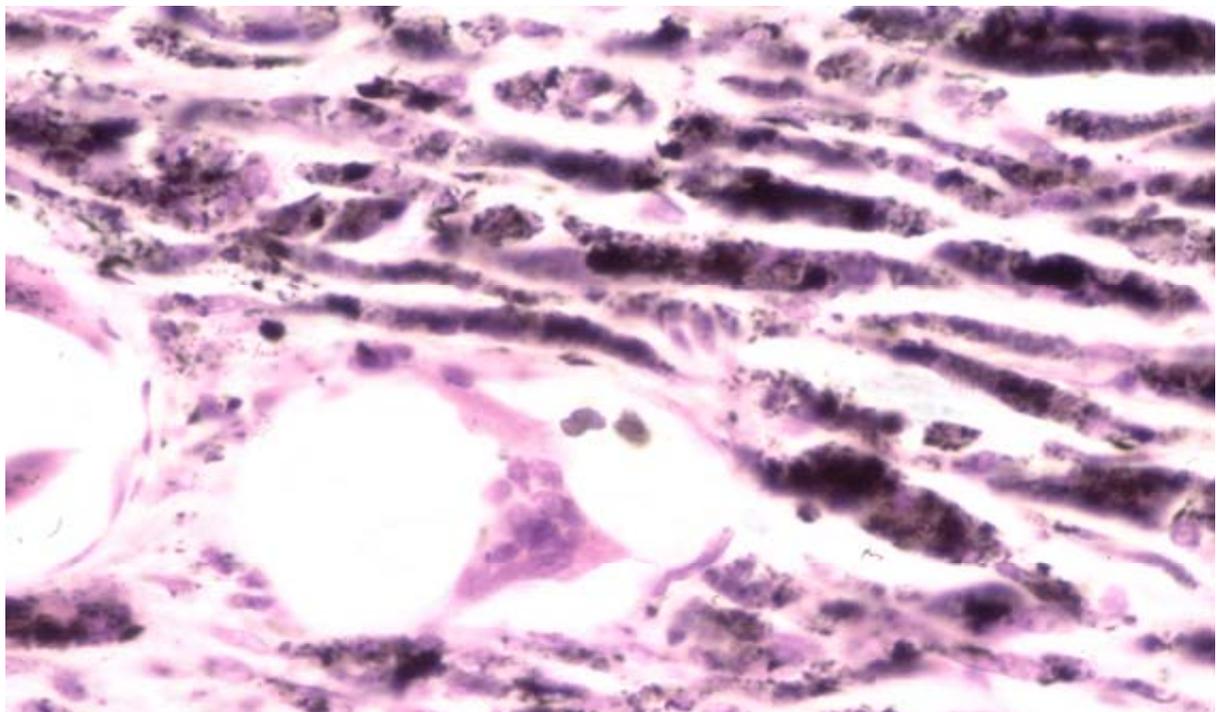


Abbildung 10: Hochgradige intrazelluläre Titanabrießbelastung im Durchlicht; Zudem eine Fremdkörperriesenzelle um eine herausgelöste PMMA-Perle mit zwei Zirkoniumoxidpartikeln; Vergrößerung 320fach

---

### 4.1.3. Knochenzement ( PMMA )

Mit Knochenzement ( Polymethylmetacrylat ) angereichertes Gewebe ist makroskopisch nicht oder nur schwach gelblich verfärbt. Der verwendete Knochenzement ist mit dem röntgendichten Zirkoniumoxid angereichert. Das Zirkoniumoxid ist auch ein wichtiger Anhaltspunkt für die Anwesenheit von Knochenzement, da extrazellulär gelegener Zement bei der Präparation herausgelöst wird und daher nur leere, rund – ovale Löcher zurückbleiben. Mikroskopisch gesehen erreichen die Acrylatperlen eine Größe von bis zu 1 mm und werden bevorzugt extrazellulär abgelagert. Gelegentlich lässt sich intrazellulär sehr feiner Zementabrieb ( $< 0.5 \mu\text{m}$ ) finden und stellt sich im Durchlicht als brauner, granulierter Zellinhalt dar. Bei Polarisationslicht erscheint Zement milchig granuliert. Die zelluläre Reaktion geht mit einer Granulomentwicklung mit 1 – 4 Lagen mehrkerniger Fremdkörperriesenzellen bei den Acrylatperlen und bei dem feinen intrazellulären Abrieb mit einer Infiltration von Makrophagen einher. Mikroskopisch viel offensichtlicher tritt das Zirkoniumoxid zu Tage. Im Durchlicht erscheint es als graues, durchscheinendes, maulbeerartiges Konglomerat. Im polarisierten Licht leuchten diese Partikel hell und etwas milchig auf. Auf zellulärer Ebene lassen sich auch hier Makrophageninfiltrationen nachweisen. Auch hier konnten die oben beschriebenen Partikel durch eine EDAX – Analyse eindeutig als Zirkoniumoxid identifiziert werden.

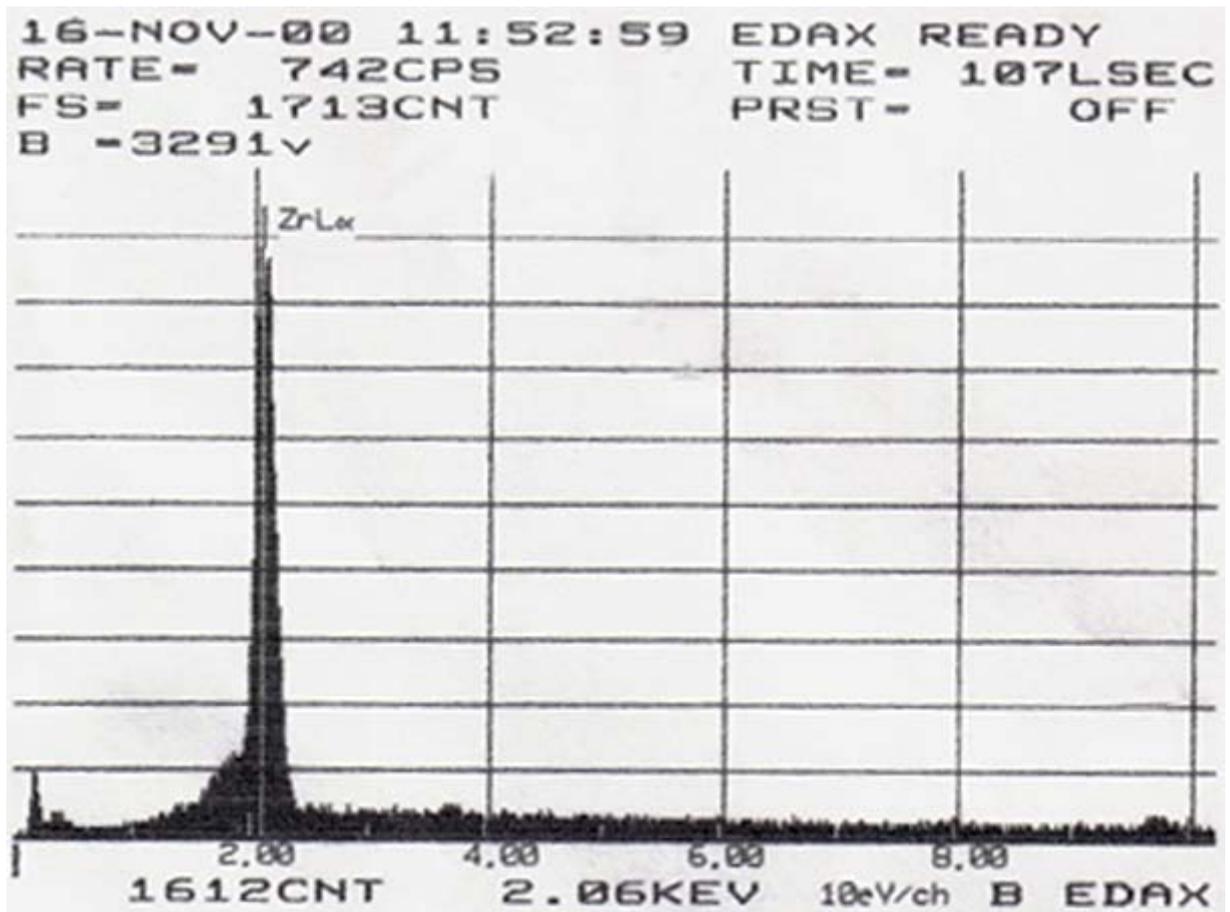


Abbildung 11: EDAX – Analyse eines vermutlichen Zirkoniumoxidpartikel

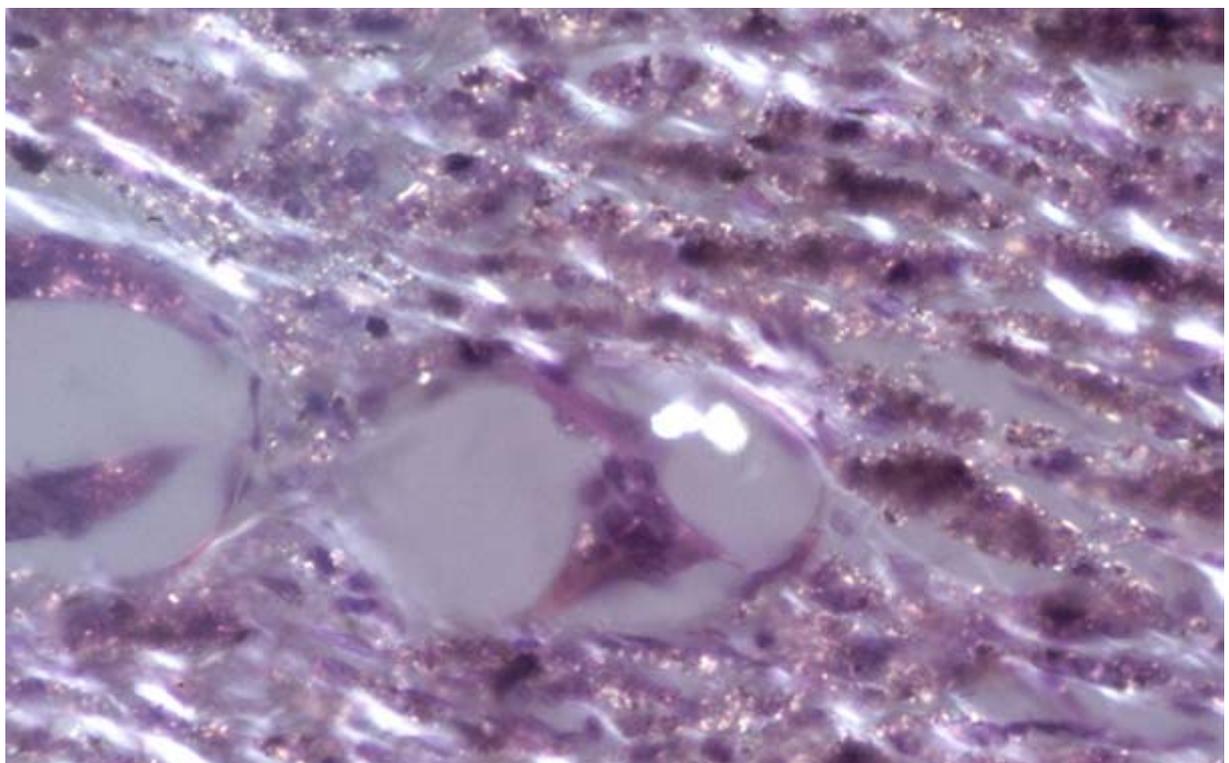


Abbildung 12: Gleicher Ausschnitt wie Abbildung 10 im polarisierten Licht. In einer Vakuole gelegenes Zirkoniumoxid leuchtet hell-milchig auf. Zudem hochgradige Titan und PE-Staub Abriebbelastung. Vergrößerung: 320fach

---

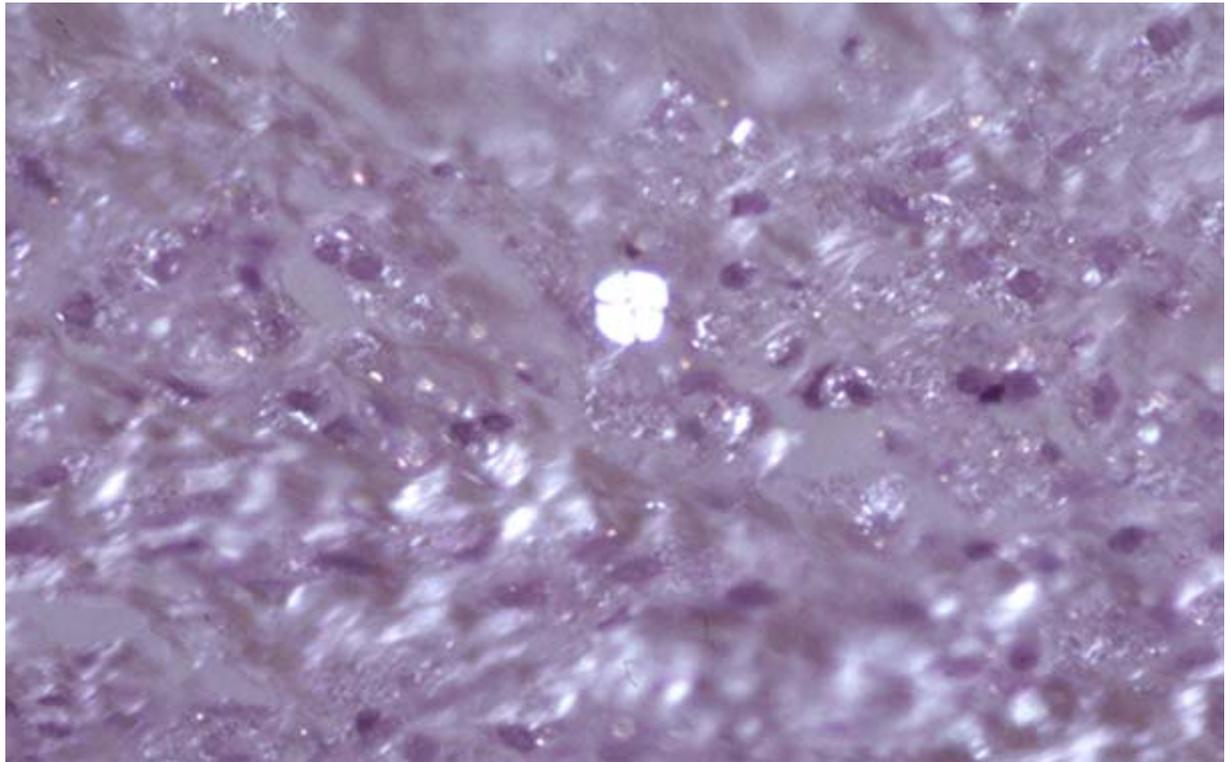
#### 4.1.4. Keramik

Ein mit Keramik angereichertes Gewebe zeigt makroskopisch keine Verfärbung. Unter dem Lichtmikroskop sind diese Partikel nur spärlich auffindbar und liegen vorwiegend perivasaal. Die Morphologie ist mit von Fragmentsplittern bis zu feinen Körnern reichender Form sehr unterschiedlich. Diese Partikel liegen auch auf Grund ihrer Größe von meist 0,5 – 10 µm bevorzugt intrazellulär. Im Durchlicht ist Keramik farblos, allenfalls grau-schattiert, zentral transparent und von einer scharfen, dunklen Linie begrenzt. Unscharf – milchig und schwach lichtbrechend fallen sie im polarisierten Licht auf. Die zelluläre Reaktion ist diskret. Es ist eine milde histiozytäre Reaktion, ohne Auftreten von Fremdkörperriesenzellen, zu beobachten.

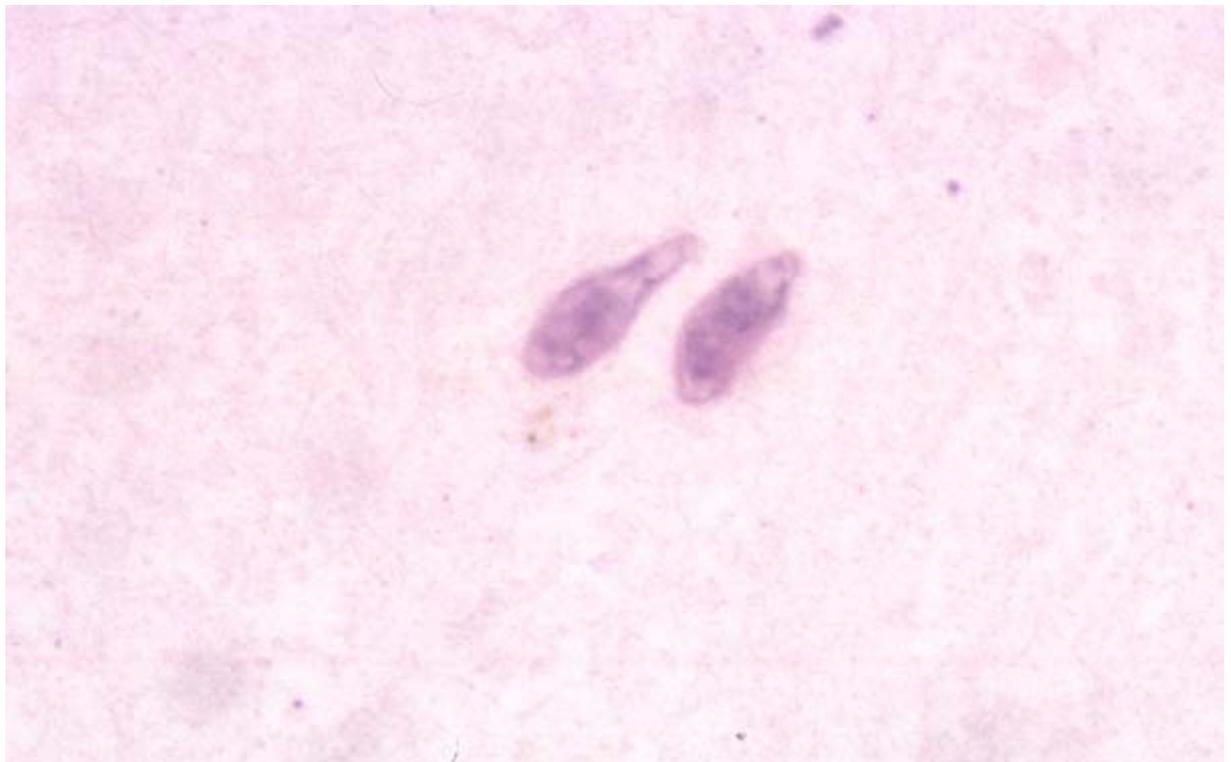
#### 4.1.5. Artefakte

Die Identifikation von Artefakten ist wegen der Vermeidung von falschen Analysen extrem wichtig. Im Folgenden werden auf die häufig vorkommenden Artefakte mit ihren lichtmikroskopischen Eigenschaften besprochen.

Hämosiderin stellt sich als tröpfchenförmige, gelb – orange Einschlüsse dar, die nicht lichtbrechend sind und damit im polarisierten Licht nicht zu sehen sind. Formalin zeigt sich zwar im Durchlicht auch als brauner, reiskornartiger granulierter Rückstand, unterscheidet sich aber im polarisiertem Licht durch helle, weiß – orange lichtbrechende Eigenschaften von Zement und Zirkoniumoxid. Zuletzt sind noch zwei Fremdkörper zu erwähnen, die vor allem mit PE – Abrieb verwechselt werden können. Sowohl Staubpartikel als auch Talkum, das z.B. von Handschuhen stammt, stellen sich im Durchlicht wie auch im Polarisationslicht wie PE dar. Staub liegt aber, genauso wie Talkum, dem Gewebeschnitt nur oberflächlich auf und kann daher durch "spielen" an der Mikrometerschraube von der Schnittebene abgegrenzt werden. Zusätzlich zeichnet sich Talkum durch seine unverwechselbare Form, die sich rundlich mit sternförmiger Einschnürung ähnlich einer Semmel darstellt, aus. Staub liegt meist länglich, spindelförmig vor.



*Abbildung 13: Im Zentrum : Talkum-Partikel im polarisierten Licht; Zudem durch Makrophagen phagozytierter PE-Staub Vergrößerung: 128fach*



*Abbildung 14: Durch die Präparation eingebrachte Pantoffeltierchen. Vergrößerung: 128fach*

---

## 4.2. Semiquantitative Abriebanalyse

Die verschiedenen Gewebeproben waren verschieden organisiert, wobei das straff – gerichtete kollagenreiche Gewebe überwog. Es lag eine unterschiedlich starke, chronisch – entzündliche Reaktion mit hauptsächlich histiozytärer Komponente vor. Bei massiver Abriebbelastung zeigt sich ein granulomatöses Zellbild mit randständigen Nekrosezonen. Es war deutlich ein Zusammenhang zwischen der Anzahl der eingewanderten Zellen und der Menge des Abriebs zu erkennen. Auch bestand meist ein direkter Zusammenhang in bezug auf die Lokalisation von Abrieb und zellulärer Reaktion.

In der Gruppe I ( mindestens 1 zementierte Komponente ) konnte zwei mal ein hochgradiger Titanabrieb festgestellt werden. Dies war bei den Patienten der Fall, deren Gewebeproben schon makroskopisch schwarz gefärbt war. Auch intraoperativ entleerte sich nach Kapselinzision eine schwarze Flüssigkeit, die auf eine Metallose hinwies. In beiden Fällen war eine hochgradige Zellinfiltration nachweisbar. Bei den anderen Proben konnte eine gering- bis mittelgradige Abriebbelastung durch PMMA, PE und Titan mit gering- bis mittelgradiger zellulärer Reaktion festgestellt werden.

In der Gruppe II ( zementlos ) war bei drei Patienten hochgradiger Abrieb sowohl von PE als auch von Titan nachweisbar. Auch die daraufhin erfolgte zelluläre Reaktion korrelierte mit hochgradiger Infiltration in der oben beschriebenen Art und Weise. Bei einem Patienten war Titan nur geringgradig und PE mittelgradig nachweisbar. Die Einwanderung von Zellen war ebenfalls mittelgradig ausgeprägt.

---

## 4.3. Radiologische Korrelation

Bei der genaueren Betrachtung der Osteolysezonen an Acetabulum und Femurschaft nach den Kriterien von GRUEN ET AL ( 1979 ) und D'ANTONIO ( 1992 ) konnte in der Gruppe I bei den insgesamt 4 Patienten mit einer zementierten Pfanne je 2 mal Grad III und Grad IV röntgenologisch festgestellt werden. Die dazugehörigen Schäfte ( 3 von 4 nicht zementiert ) wiesen, mit einer Ausnahme, ausschließlich Osteolysen in den Zonen 1 und 7 auf und mussten demzufolge nicht gewechselt werden. Ein zementfreier Schaft war vollständig gelockert und wurde gewechselt.

Bei den 5 Patienten mit zementiertem Schaft ( wobei einer auch eine zementierte Pfanne besaß ) zeigte die Auswertung ein sehr unterschiedliches Bild. Bei zwei Patienten zeigte sich deutlich eine Saumbildung im gesamten Schaftbereich, bei den dazugehörigen Acetabuli konnten nur kleine Osteolysen I Grades festgestellt werden. Bei drei Patienten kam es zu Osteolysen im Acetabulumbereich III – IV Grades. In allen drei Fällen waren die Schäfte nur in den oberen Zonen 1 und 7 gelockert.

In der Gruppe II zeigte sich in 3 von 4 Fällen eine ausgeprägte Osteolyse in Acetabulumbereich ( 2 mal III und 1 mal IV Grades ). Bei diesen drei Patienten konnte an keinem der Schäfte erwähnenswerte Osteolysen nachgewiesen werden, auch klinisch und intraoperativ zeigten sie sich fest verankert und bedurften keinen Wechsel. Bei dem Patienten der sich durch einen Sturz eine Inlayluxation zugezogen hatte konnte röntgenologisch eine Lockerung der gesamten Prothese festgestellt werden.

---

Im weiteren Verlauf werden Ergebnisse eines Pfannenwechsels im Verlauf demonstriert, welche die große Regenerationsfähigkeit des Knochens aufzeigen .

Beispiel 1 :



*Abbildung 15: Ausgedehnte Osteolysen im Bereich der Hüftpfanne ( Stadium III nach D'Antonio ) im präoperativen Röntgenbild bei Pfannenbruch*



*Abbildung 16: Postoperatives Ergebnis nach Pfannenwechsel*



*Abbildung 17: Die Kontrollaufnahme nach 2 Jahren zeigt eine sehr gute Wiederherstellung der knöchernen Pfannenanteile*

---

Beispiel 2 :



*Abbildung 18: Eine in das kleine Becken durchgebrochene Pfanne ( Stadium IV nach D'Antonio ) im präoperativen Röntgenbild*



*Abbildung 19: Postoperatives Röntgenbild nach Pfannenwechsel mit Spongiosaplastik*



*Abbildung 20: In der Kontrollaufnahme nach ca. 2 Jahren zeigt sich eine hervorragende knöcherne Durchbauung.*

---

# 5. Diskussion

## 5.1. Komponenten der aseptischen Lockerung

Zahlreiche Studien und Untersuchungen an Patienten mit Hüftendoprothesen haben gezeigt, dass die durch die Abriebpartikel verursachten Osteolysen mit die wichtigste Ursache der aseptischen Lockerung sind <sup>6,11,14,25,27,28,30,31,33,39,43,55,59,69,70,79,80,82,84,87,90</sup>.

### 5.1.1. Individuelle Risikofaktoren

Die Ursachenforschung zur Klärung der aseptischen Endoprothesenlockerung muss zahlreiche Einzelfragen klären. Prinzipiell ist von einem multifaktoriellen Geschehen auszugehen.

Zunächst einmal steht der Patient mit seinen individuellen Voraussetzungen an erster Stelle. Die Auswirkungen von Geschlecht, Alter und Diagnose des Patienten auf das Risiko der Revision einer Hüfttotalendoprothese wurden von einigen Autoren untersucht <sup>2,19,23,32,45</sup>. Sie fanden substantielle Unterschiede. Es ist ein erhöhtes Risiko der aseptischen Lockerung in allen Untersuchungen bei jüngeren Patienten nachweisbar, sodass die Autoren zu dem Schluss kamen, dass die Indikation bei Patienten unter 55 Jahren sehr sorgsam und zurückhaltend zu stellen ist. Abgesehen vom Alter zeigten männliche Patienten ein signifikant höheres Risiko als weibliche <sup>19,32</sup>. Es wurden auch Unterschiede in den Revisionsraten in bezug auf die Diagnosen, die zu einer Hüftendoprothese führten, nachgewiesen. Das Risiko für Patienten, die ihre Endoprothese aufgrund einer primären Coxarthrose erhielten, lag signifikant unter demjenigen, das Patienten trugen, die an rheumatoider Arthritis erkrankten, oder sich eine Fraktur im Bereich des Collum femoris zuzogen <sup>46</sup>. Ein anderer Faktor ist das Körpergewicht, beziehungsweise die Belastung, die auf die Endoprothese einwirkt. Diese Abhängigkeit spielt bereits bei der Entstehung einer Arthrose eine bedeutende Rolle. So konnte bei männlichen Patienten, die noch im Arbeitsprozess eingebunden waren und regelmäßig Sport trieben, unabhängig vom Alter, ein dreifach höheres Risiko einer Endoprothesenlockerung festgestellt werden als bei männlichen Patienten, die dies nicht taten. In der weiblichen Patientengruppe

---

konnte dies nicht nachgewiesen werden <sup>60</sup>. Als weitere patientenbezogene Risikofaktoren werden nicht steroidale Antirheumatika, Steroide und Diabetes mellitus diskutiert <sup>35,75</sup>.

## 5.1.2. Pathogenese der abriebinduzierten Lockerung

Eine Fülle von Studien konnten im Interfacegewebe Veränderungen nachweisen, die auf die Anwesenheit von Abriebpartikeln zurückzuführen waren <sup>11,20,30,71,80,84</sup>. Das Phänomen „particle disease“, wie es W.H. Harris bereits 1974 beschrieb, oder die durch Abrieb verursachte aseptische Lockerung ist zum Inhalt etlicher Veröffentlichungen geworden, da sich die periprothetische Osteolyse als größte Herausforderung des totalen Gelenkersatzes herauskristallisiert hat. Obwohl die Pathogenese der aseptischen Lockerung noch nicht bis ins letzte Detail aufgeklärt ist, hat man in den letzten Jahren deutliche Fortschritte gemacht.

Sowohl HOWIE ET AL. ( 1988 ) , wie KIM ET AL. ( 1998 ) , als auch KADOYA ET AL. ( 1998 ) publizierten ein Modell, das den direkten Zusammenhang zwischen akkumulierten Abriebpartikel und nachfolgender Knochenresorption aufzeigt, indem sie verschieden gestaltete Partikel in, mit Implantaten präparierte Rattenkniee injizierten und diese anschließend untersuchten. Es konnte ein statistisch signifikanter Unterschied der Masse des gebildeten Interfacegewebes in bezug auf Polyethylen - Partikel festgestellt werden. In weiteren Untersuchungen konnte festgestellt werden, dass wohl hauptsächlich die Menge an Abriebpartikeln osteolyseinduzierend ist, weniger die Art, Form und Größe der Partikel <sup>16,33,39</sup>. KADOYA ET AL. betitelte die, dann zur Osteolyse führende, kritische Anzahl von Abriebpartikeln sogar ziemlich genau mit  $1 \times 10^{10}$  Partikeln pro Gramm Gewebe. Ob wirklich allein die Anzahl der Partikel, oder die Summe der Oberfläche entscheidend ist, wie es JOSHI ET AL. ( 1999 ) vermuten, gehört weiterhin genauer untersucht.

---

SOCHART ET AL. ( 1999 ) konnten für Endoprothesensysteme mit einer Abriebrate von Polyethylen unter 0,1 mm pro Jahr eine 25 Jahres - Überlebensrate von über 90 % feststellen, Endoprothesensysteme mit Abriebraten von über 0,2 mm pro Jahr wiesen hingegen lediglich 20 Jahres - Überlebensraten von unter 30 % auf, keines dieser Systeme hielt 25 Jahre stand. Zusätzlich konnte nachgewiesen werden, dass für jeden zusätzlichen mm Abrieb pro Jahr das Risiko einer Femurschaftrevision bis Bezug auf jedes einzelne Jahr sich um 32 % erhöht, für eine acetabulären Revision gar um 45 %. Dies macht deutlich, welche große Rolle das Abriebverhalten der verschiedenen Endoprothesenmaterialien spielt. ZICHER ET AL. untersuchte das Abriebverhalten von zementierten Polyethylenpfannen vom Müller – Typ und bezifferte den durchschnittlichen Abrieb auf 0,1 mm ( Keramikkopf ) und 0,2 mm ( Metallkopf ) pro Jahr. Verschleißwerte, die 0,2 mm pro Jahr übersteigen, werden auch als zu hoch und fördernd für die Endoprothesenlockerung eingeschätzt.

Die Abriebpartikel induzieren eine rapide Proliferation von Makrophagen im Interfacegewebe, die zusammen mit dem phagozytiertem Abrieb Fremdkörpergranulome bilden <sup>5,16,28,29,36,41,55,61</sup>. Auch in der vorliegenden Untersuchung kann die Beteiligung der Makrophagen bestätigt werden. Egal welches Abriebmaterial vorlag, so kam es zu einer massiven Infiltration dieser Zellen, die bei sehr großen Partikeln zu Fremdkörperriesenzellen konfluieren. KIM ET AL. ( 1993 ) stellte in den Membranen von Implantaten mit einer Polyethylenartikulation einen signifikant höheren Level der Kollagenase und Interleukin – 1 fest. Die Schlussfolgerung war, dass Makrophagen, die durch die Phagozytose von metallischen oder Polyethylen – Abriebpartikeln im Interfacegewebe von zementlosen Endoprothesenkomponenten aktiviert wurden, eine Quelle der biochemischen Mediatoren der Knochenresorption darstellen und somit eine wichtige Rolle bei der Initialisierung des biochemischen Prozesses der aseptischen Lockerung spielen. Eine signifikante Erhöhung der von Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen produzierten Entzündungsmediatoren IL – 1, IL – 6 und TNF in mit Abrieb belasteten Gewebe konnte mehrfach nachgewiesen werden <sup>8,9,20,24,36,37,52,53,74</sup>. NAKASHIMA ET AL. ( 1998 ) setzten Makrophagen Titan und PMMA Abriebpartikel aus und wiesen daraufhin in beiden Gruppen, der Menge des Abriebs proportional, erhöhte Kollagenasenaktivitäten ( im speziellen MMP 1, 2, 9 ) nach. Aber nicht nur die durch

---

Mediatoren aktivierten Osteoklasten, sondern auch die Makrophagen selbst sollen an der Knochenresorption beteiligt sein<sup>33</sup>. Die Fähigkeit zur direkten Knochenresorption von Makrophagen wurde von PAZZAGLIA ET AL. ( 1988 ) noch ausgeschlossen, da sie in einem in vitro – Versuch, im Gegensatz zu Osteoklasten, nicht in der Lage waren Knochensubstanz zu resorbieren. Er schlussfolgerte, dass „ Makrophagen und Riesenzellen bei gelockerten Implantaten die Knochenresorption anbahnen, indem sie die extrazelluläre Barriere entfernen, welche normalerweise die Mineralkristalle dagegen schützen von den Osteoklasten als solche erkannt zu werden“<sup>56</sup>.

Die Osteolyse induzierende Wirkung von Polyethylen wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen<sup>31,39,82</sup>. Es gab eine Reihe von Untersuchungen die versuchten den Unterschied zwischen den einzelnen Materialien herauszuarbeiten. Prinzipiell konnte jeder Art von Abrieb, ob Cobalt – Chrom, Titan, PMMA oder Keramik, osteolytische Wirkungen nachgewiesen werden<sup>1,39,28,84</sup>. GOODMAN ET AL. ( 1998 ) publizierte eine in vivo Studie, in der er zu dem Schluss kam, dass es sehr wohl Unterschiede in den einzelnen Materialien gäbe. Es zeigte sich, dass bei der gleichen Konzentration und Größe der Partikel z.B. eine CoCr – Legierung eine schwerwiegendere Gewebsnekrose verursachte als z.B. PMMA, PE oder eine Ti 6 – Al 4 – V Legierung. Ein Unterschied in der Toxizität der einzelnen Abriebmaterialien kann in dieser Untersuchung nur erahnt werden. So zeigte sich das Gewebe auch bei hochgradiger Metallabriebbelastung noch wesentlich vitaler als bei hochgradiger Zementpartikelbelastung. Letztendlich waren aber bei massivem Abrieb immer Nekrosen nachweisbar.

---

### 5.1.3. Titanendoprothesen

Seit länger Zeit wird über verheerende Langzeitergebnisse zementierter Titanendoprothesen berichtet. Konnte Titan bis dahin gute mechanische Eigenschaften, gute Biokompatibilität, niedrige Korrosionsraten, hohe Ermüdungsstabilität, ein niedriges Elastizitätsmodul und ein sehr gutes Einwachsverhalten bescheinigt werden<sup>6,24,44,51,83</sup>, wurde bei in vivo, wie auch bei in vitro Untersuchungen immer wieder eine massive Abriebbelastung des Gewebes vor allem bei zementierten Titanendoprothesen festgestellt<sup>1,6,44,49,68,73,78</sup>, die eine frühzeitige Revision der Endoprothese zur Folge hatte. Dies führte konsekutiv zu einer deutlich frühzeitigen Lockerung der Implantate. WILLERT ET AL. ( 1996 ) postulierte, nachdem er 28 Patienten mit zementierten Müllergeradschäften aus Titanlegierungen untersucht hatte, sogar, dass Titanlegierungen in Verbindung mit Zement nicht mehr zu empfehlen seien, im Gegensatz zum zementlosen Einsatz. Zu einem ähnlichen Ergebnis kam auch TOMKINS ET AL. ( 1994 ) der in seiner Studie für zementierte Titanendoprothesen eine wesentliche höhere Inzidenz der aseptischen Lockerung feststellte als für vergleichbare CoCr – Komponenten.

Im Gegensatz dazu stehen neuere Erkenntnisse, die dieses Problem etwas differenzierter betrachten. HINRICHS ET AL. ( 2000 ) berichtet über 10-Jahres Ergebnisse mit einem zementierten feingestrahnten Titan-Aluminium-Vanadium-Hüftendoprothesenschaft, die keine negativen Hinweise lieferten, „wie sie für zementierte Schäfte ähnlicher Legierung jedoch anderem Designs und anderer Zementierungsphilosophie“ berichtet worden waren. Nachuntersucht wurden 201 Patienten, denen ein Protasul 64WF Ti-Al-V-Schaft, minimal gestrahlt, der Firma Sulzer implantiert wurde. Bei lediglich 1,6 % der Patienten musste, bei einem Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 11 Jahren und 4 Monaten, eine Revision aufgrund einer aseptischen Lockerung festgestellt werden. Ein ähnlich gutes Ergebnis berichtet EINGARTNER ET AL ( 1997 ) für die zementierte Geradschaft-Femurkomponente aus Titan ( BiContact<sup>®</sup> ), die nach 7 Jahren nachuntersucht wurden. Hierbei ergab sich eine Lockerungsrate von nur 1,2%.

---

Als Ursache für diese, von der gängigen Literatur abweichenden Ergebnisse, wird vor allem das Endoprothesendesign diskutiert. Da eine hohe Steifigkeit eines Werkstücks, die sich aus dem Produkt der Geometrie und dem Elastizitätsmodul ergibt<sup>17,72</sup>, die Reibkorrosion erniedrigt, ist die Erkenntnis zu der RAADER ET AL. ( 2000 ) kommt nachvollziehbar. Er kommt zu dem Schluss, dass die möglichst größte Prothese verwendet werden sollte, da so das Körpergewicht auf eine große Schaftfläche verteilt werden kann und somit einem frühen Bruch des Zementknochens entgegenwirkt wird. Den Umkehrschluss bestätigte SCHÖLL ET AL. ( 2000 ) der feststellte, dass besonders kleine, zementierte Titanschäfte zur Frühlockerung neigen. Hierfür wird zum einen die zunehmende Elastizität von Titan diskutiert ( eine hohe Elastizität bedeutet ein niedriges Elastizitätsmodul ) , welche vor allem bei kleinen Schäften zu Mikrobewegungen zwischen Prothese und Zementmantel führt, zum anderen die auch schon von WILLERT ET AL. ( 1996 ) beschriebene Korrosion des zementierten Titanschaftes mit nachfolgender Osteolyse.

---

## 5.2. Auswahl des passenden Scores

In vorangegangenen Publikationen waren eine Menge unterschiedlicher Bewertungstabellen zu finden, die sich zum Teil in sehr grundlegenden Punkten unterschieden. Die größte Schwierigkeit bei der Erstellung eines Scores liegt wohl darin, so genau wie möglich zu sein, aber trotzdem die Praktikabilität und die Objektivität zu wahren. Man sollte sich immer vor Augen halten, dass ein histologisches Schnittbild nur eine 0,3 µm dicke Momentaufnahme aus einem bestimmten Gewebestück ist. So ist es möglich, dass man in einem Schnitt ein völlig anderes Ergebnis erhält, als in einem anderen Schnitt derselben Probe. Dieses Problem beschrieb auch VON KNOCH ET AL. ( 1999 )

Bos entwickelte in Ihrer Habilitationsschrift ( 1998 ) einen semiquantitativen Score mit 5 Graduierungen. Dabei erhielt PE, extrazelluläre Knochenzementpartikel und feinkörniges Fremdmaterial genauso wie die Menge der Makrophagen, Fremdkörperriesenzellen und einige andere gewebliche Veränderungen jeweils ihre eigenen Definitionen. Bos erzielt hierdurch zwar eine relativ hohe Spezifität und Objektivität, doch leidet die Praktikabilität und Vergleichbarkeit der Ergebnisse mit anderen Forschungsergebnissen enorm, da teilweise mehrere hundert Partikel pro Gesichtsfeld ausgezählt werden müssen, was sich in der praktischen Anwendung als nicht möglich herausstellte. Aufgrund der Tatsache das die Partikel oft kleiner sind als die Schichtdicke des Präparates kommt es schon beim Versuch die einzelnen Partikel scharf zu stellen zu unterschiedlichsten Ergebnissen.

Wesentlich übersichtlicher und praktikabler gestalteten WILLERT ET AL. ( 1996 ) und KIM ET AL. ( 1993 ) ihre verwendeten Scores. Diese bestehen aus 4 bis 5 Graden mit allgemeinen Umschreibungen sowohl für die Abriebmenge als auch für die zelluläre Reaktion. Zwar leidet hier die Differenzierungsgenauigkeit, aber man hat die Möglichkeit sich aus einer Serie von Schnittbildern einen Gesamteindruck zu machen und dann eine Gesamtbewertung abzugeben. Aus diesen Gründen wurde letzteren Scores der Vorzug gegeben.

---

## 5.3. Diskussion der Ergebnisse

Die hier vorliegende klinisch-experimentelle Studie kann nur bedingt zu vorangegangenen Untersuchungen Stellung beziehen. Mit Hilfe der Durchlichtmikroskopie ist es durchaus möglich Aussagen über die Abriebbelastung des Gewebes und die dadurch induzierten zellulären Reaktionen zu treffen, sie kann aber in Hinsicht auf einen notwendigen frühzeitigen Endoprothesenwechsel keine Auskunft geben. Ein histologischer Schnitt kann nur als Momentaufnahme gesehen werden, die sich nicht auf das Ganze reproduzieren lässt. Zwar gibt es absolute Zahlen die das Risiko einer aseptischen Lockerung bei einer bestimmten Anzahl von Partikeln beschreiben<sup>33</sup>, doch selbst wenn man diesen Zahlen vertrauen könnte, kann die Lichtmikroskopie nicht das Mittel der Wahl sein, da sich viele Partikel aufgrund der Größe der Beurteilung entziehen. Dieses Problem der lichtmikroskopischen Analyse wurde bereits mehrfach in der Literatur beschrieben. MALONEY ET AL. ( 1995 ) bezifferte die Anzahl der Abriebpartikel, die mit einer Größe von weniger als 2 µm unter das Auflösungsvermögen eines Lichtmikroskops fallen, mit über 90 %. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch DEAN ET AL. ( 1999 ), MARGEVICIUS ET AL. ( 1994 ), SALVATI ET AL. ( 1993 ) und WIRTH ET AL. ( 1999 ). LEE ET AL. ( 1992 ) hingegen ermittelte deutliche Größenunterschiede beim Vergleich verschiedener Materialien. Polyethylen stellte sich im Durchschnitt mit einer Abmessung von 2 – 4 auf 8 – 13 µm dar, die metallischen Partikel wiederum mit 0.3 – 0.4 auf 0.6 – 0.7 µm. CAMPPELL ET AL. ( 1996 ) stellte übrigens keinen entscheidenden Unterschied in bezug auf Größe und Morphologie der PE – Abriebpartikel bei unterschiedlichen Gleitpartnern und Endoprothesenmodellen fest. Alles in allem werden hierdurch deutlich die Grenzen der Lichtmikroskopie vor Augen geführt. Aber auf Grund der Tatsache, dass sich einzelne Partikel, die von Makrophagen phagozytiert wurden, in diesem kumulieren und sich damit, auf Grund von Interferenzerscheinungen zu erkennen geben, ergibt sich trotzdem die Möglichkeit, die tatsächliche Gewebebelastung zu beschreiben<sup>67</sup>. Auch dies ist ein wichtiger Grund für die Auswahl eines semiquantitativen Scores, da es sowieso nicht möglich ist, die Mehrzahl der einzelnen Partikel zu zählen.

---

Die histologische Identifikation der verschiedenen Abriebpartikel wurde in einigen vorangegangenen Veröffentlichungen beschrieben. Hierbei stand vor allem das Polyethylen im Vordergrund. Sowohl die von CHIBA ET AL. ( 1994 ) und DOORN ET AL. ( 1996 ) festgestellte Form der Partikel, wie auch die zelluläre Reaktion auf PE – Abrieb im Gewebe kann voll bestätigt werden. Ebenso verhält es sich in bezug auf den dort beschriebenen metallischen Abrieb. PAZZAGLIA ET AL. ( 1987 ) beschrieb des PMMA betreffend die gleichen Probleme, die bei dieser histologischen Untersuchung auftraten. Der Knochenzement wurde während der histologischen Aufarbeitung herausgelöst, sodass nur noch Löcher zurückblieben. BOS ET AL. ( 1990 ) bewies die Anwesenheit von PMMA ebenfalls über eine EDAX – Analyse des Zirkoniumoxid. HASHIGUCHI ET AL. ( 1999 ) veröffentlichte eine Untersuchung die wenigstens die Morphologie und Größenangabe der Keramikpartikel bestätigen konnte. Allerdings enthält sie keine Angaben zur zellulären Reaktion.

Der Versuch, die Partikel im histologischen Schnitt mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskops genauer zu identifizieren scheiterte kläglich. Es war nicht möglich die einzelnen Partikel von den eingefärbten Gewebestandteilen zu unterscheiden. Leider konnte auch in der Literatur keine Anleitung zur Lösung dieses Problems gefunden werden. Die Partikel, die unter rasterelektronenmikroskopischen Bedingungen beschrieben wurden, lagen isoliert, also aus dem Gewebe herausgelöst, oder unter in vitro generierten Bedingungen vor. Beweisende Studien zur Vergleichbarkeit dieser Partikel mit den in vivo generierten und gelegenen Partikel liegen bis jetzt noch nicht vor.

Aus ähnlichen Gründen ist auch die durchgeführte EDAX – Analyse nur begrenzt aussagekräftig. Zwar konnte bewiesen werden, dass es sich tatsächlich um Titanpartikel bzw. Zirkoniumoxid handelt, dies war aber nur möglich, weil in den verwendeten Geweben so massiver Abrieb einer Sorte vorlag, dass man davon ausgehen muss, dass man den richtigen Partikel untersucht hat. Eine genaue Identifikation und Lokalisation der zu untersuchenden Partikel, wie es bei weniger oder mit unterschiedlichen Materialien belasteten Geweben von Nöten gewesen wäre, war nicht möglich.

---

Diese Untersuchung konnte beweisen, dass es gut möglich ist, ein Gewebe lichtmikroskopisch auf Abrieb, sowohl in qualitativ als auch semiquantitativ zu untersuchen und zu beschreiben. Eine genaue Angabe der Zahl und Form der Abriebpartikel ist wegen des begrenzten Auflösungsvermögens nicht möglich. Die Ergebnisse einzelner in vitro Untersuchungen bezüglich der zellulären Reaktion und der osteolyseinduzierende Wirkung von Abriebpartikeln sind absolut nachvollziehbar. Eine Abriebbelastung führt zu einer, der Menge entsprechenden, spezifischen zellulären Reaktion und im dazugehörigen Röntgenbild zeigen sich osteolytische Areale. Dabei fällt auf, dass vor allem die Pfannen große Defekte aufweisen und gewechselt werden mussten. Auch ist bei diesen Patienten das pfannennah entnommene Gewebe wesentlich stärker belastet als vergleichsweise schaftnah entnommenes Gewebe, wobei im Schaftbereich auch kaum Osteolysen nachweisbar waren. Die Tatsache, dass es hauptsächlich in den Gruen'schen Zonen 1 und 7 zu Osteolysen kam deckt sich mit vorangegangenen Untersuchungen<sup>21,63,64</sup>. Zudem waren bei den Patienten, bei denen schon intraoperativ rein makroskopisch eine Metallose feststellbar war, radiologisch massive Osteolysen nachweisbar.

Eine aussagekräftige Abstufung in bezug auf das Verhältnis von Anzahl der Abriebpartikel und Ausdehnung der Osteolysen konnte allerdings nicht getroffen werden. Dies liegt allein schon an der Tatsache, dass es sich in den zu untersuchenden Schnitten um Gewebe handelt, das nur gewonnen werden konnte, da eine Indikation zum Endoprothesenwechsel bestand. Das soll heißen, dass bei allen Patienten bereits eine aseptische Lockerung mit einer Abriebbelastung und ausgedehnten Osteolysen vorlag. Zudem war die Zahl der in Frage kommenden Patienten zu gering, um statistische Aussagen zu treffen. Das es keinen wesentlichen Unterschied in der Standzeit gibt deckt sich, vor allem was die acetabuläre Komponente betrifft, mit einer Untersuchung von NAYAK ET AL. ( 1996 ). Allerdings ist zu dieser Untersuchung zu sagen, dass der Nachuntersuchungszeitraum von durchschnittlich 4 Jahren zu kurz gewählt ist. Prinzipiell ist die durchschnittliche Standzeit von 7,62 Jahren für zementierte Endoprothesen bzw. 7,75 Jahre für nicht zementierte Endoprothesen im Vergleich zu den von MALCHAU ET AL. ( 2002 ) in schwedischen Endoprothesenregister festgestellten Standzeiten erniedrigt.

---

Die Revisionsrate von zementierten Prothesen im Zeitraum von 1992 – 2000 lag bei 9,7 % ( bzw. 9,4 % für Hybridendoprothesen ), bei den nicht zementierten im gleichen Zeitraum bei 27,3 % . Wobei 75,3 % der Revisionen auf Grund einer aseptischen Lockerung vorgenommen werden musste. Das die zementlos implantierten Endoprothesen eine wesentlich höhere Revisionsrate aufwiesen, begründete er mit der mangelnden Erfahrung an Zementiertechniken <sup>46</sup>.

Um bessere statistische Aussagen zu treffen wären nachfolgende Studien interessant, die zum einen größere Fallzahlen umfassen und Gewebe von Patienten enthielten, bei denen noch keine Osteolysen, geringgradige Osteolysen und massive Osteolysen bei vergleichbarer Standzeit nachweisbar sind. Zum anderen wäre es aufschlussreich eine Methodik zu entwickeln, die es möglich macht die einzelnen Abriebpartikel in Bezug auf Größe und Form in einem histologischen Schnitt zu bestimmen. Hier sind der Lichtmikroskopie deutliche Grenzen gesetzt. Ich halte es nicht für möglich oder sinnvoll, mit dem jetzigen Wissensstand eine Endoprothesenwechseloperation aufgrund einer Biopsie zu indizieren.

---

## 6. Zusammenfassung

Seit über 200 Jahren versuchen Wissenschaftler einen adäquaten Ersatz für das menschliche Gelenk zu entwickeln. Die Forschung hat auf diesem Gebiet zwar enorme Fortschritte gemacht, jedoch das Problem der aseptischen Lockerung konnte bis jetzt noch nicht ausreichend gelöst werden. In zahlreichen Veröffentlichungen herrscht trotz einiger Differenzen in Detailfragen Einigkeit über die osteolyseinduzierende Wirkung von Abriebpartikeln.

In der vorliegenden klinisch – experimentellen Arbeit wurde Gewebe von 12 Patienten lichtmikroskopisch untersucht. Die Proben wurden im Rahmen von Hüftprothesenwechseloperationen gewonnen, die auf Grund einer aseptischen Lockerung nötig waren. In die Untersuchung wurden ausschließlich Patienten mit zementlosen oder zementierten Titanprothesen eingeschlossen. Die Gewebestücke wurden für die Lichtmikroskopie standardmäßig präpariert und mit einer HE – Färbung versehen.

Ziel der Arbeit war die Identifikation und Quantifizierung der Abriebpartikel bzw. die darauffolgende zelluläre Reaktion. Zudem stand die Frage nach der radiologischen Korrelation im Vordergrund, wobei die Osteolysen am Femur und Acetabulum von Bedeutung waren. Hier kam es wesentlich häufiger zu massiven Osteolysen im Acetabulumbereich, sodass die Pfanne gewechselt werden musste, als im Schaftbereich, indem sich die Osteolysen meist auf die Zonen 1 und 7 nach GRUEN beschränkte.

Die Identifikation der Abriebpartikel war mit Hilfe des Lichtmikroskops sehr gut möglich. Polyethylen stellt sich im Durchlicht transparent dar, im polarisierten Licht jedoch hell leuchtend. Die zelluläre Reaktion wird vor allem durch Makrophagen und Fremdkörperriesenzellen auch in Abhängigkeit von der Anzahl der Partikel geprägt.

Titanpartikel imponieren im Durchlicht schwarz und zeigen sich im polarisierten Licht einen hellen orange – gelben Randsaum. Zu den Makrophagen treten zudem lymphozytäre und plasmazelluläre Infiltrate in den Vordergrund.

---

Die lichtmikroskopische Identifizierung von Polymethylmetacrylat ( PMMA ) gestaltet sich schwierig, da sich das extrazellulär gelegene PMMA auf Grund seiner chemischen Beschaffenheit bei der Präparation meist herauslöst. Es zeigen sich leere Vakuolen mit einem Durchmesser von bis zu 1mm, in denen sich häufig das als Kontrastmittel verwendete Zirkoniumoxid befindet. So lässt sich die Belastung eines Gewebes vorwiegend nur indirekt erahnen. Das Zirkoniumoxid stellt sich typischerweise als maulbeerartiges Konglomerat dar, das im polarisierten Licht hell milchig aufleuchtet. Die zelluläre Reaktion geht mit einer Granulomentwicklung mit 1 – 4 Lagen mehrkerniger Fremdkörperriesenzellen einher.

Keramik ist vorwiegend perivaskulär zu finden, im Durchlicht erscheint es farblos, zentral transparent und von einer scharfen dunklen Linie begrenzt. Unter Polarisation ist es schwach lichtbrechend und leuchtet etwas milchig auf. Auch die zelluläre Reaktion ist, mit einer diskreten histiozytären Reaktion, eher unauffällig.

Zur Quantifizierung wurde ein semiquantitativer Score herangezogen, eine eindeutige Abstufung in bezug auf Anzahl und Ausdehnung der Osteolysen konnte aber aus verschiedenen Gründen nicht nachgewiesen werden. Prinzipiell konnte aber der Zusammenhang zwischen einer Abriebbelastung und der nachfolgenden Osteolyse nachvollzogen werden.

Die Lichtmikroskopie stellt eine gute Analysemethode dar, aber eine Prognose zur aseptischen Lockerung bzw. eine Indikation zur frühzeitigen Wechseloperation ist aus meiner Sicht nicht möglich.

---

# 7. Literaturverzeichnis

1. Agins, H. J.; Alcock, N. W.; Bansal, M.; Salvati, E.; Wilson, P.; Pellicci, P.; Bullough, P.;  
Metallic Wear in Failed Titanium – Alloy Total Hip Replacements.  
J Bone Joint Surg Am, 70, 1988, 347 – 356
2. Ahnfelt, L.; Herberts, P.; Malchau, H.; Andersson G.;  
Prognosis of total hip replacement. A Swedish multicenter study of 4664 revisions.  
Acta Orthop Scand, 61, 1990, 1 – 26
3. Beaty, J.;  
Hip and Pelvis : Rekonstruktion.  
In : “ Orthopaedic Knowledge Update 6 : Home Study Syllabus ”  
American Academy of Orthopaedic Surgeons, 1999, Rosemont, Illinois
4. Bos, I.;  
Gewebsreaktionen um stabile und gelockerte Hüftgelenkendoprothesen – Beitrag zur Aufklärung  
der Ursachen der Prothesenlockerung.  
Habilitationsschrift, Lübeck, 1998
5. Bos, I.; Lindner, B.; Seydel, U.; Johannisson, R.; Dörre, E.; Henßge, J.; Löhns, U.;  
Untersuchungen über die Lockerungsursache bei zementierten Hüftgelenkendoprothesen.  
Z Orthop, 128, 1990, 73 – 82
6. Buly, R. L.; Huo, M. H.; Salvati, E.; Brien, W.; Bansal, M.;  
Titanium Wear Debris in Failed Cemented Total Hip Arthroplasty.  
J Arthroplasty, 7, 1992, 315 – 323
7. Campbell, P.; Doorn, P.; Dorey, F.; Amstutz, H. C.;  
Wear an morphologie of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles from total hip  
replacements.  
Proc Inst Mech Eng [H], 210, 1996, 167 - 174

- 
8. Chiba, J., Schwendeman, L. J.; Booth, R. E.; Crossett, L. S.; Rubashi, H. E.;  
A Biochemical, Histologic, and Immunohistologic Analysis of Membranes Obtained From Failed  
Cemented and Cementless Total Knee Arthroplasty.  
Clin Orthop, 299, 1994, 114 – 124
  9. Chiba, J.; Rubash, H. E.; Kim, K. J.; Iwaki, Y.;  
The Characterization of cytokines in the Interface Tissue Obtained From Failed Cementless  
Total Hip Arthroplasty With and Without Femoral Osteolysis.  
Clin Orthop, 300, 1994, 304 – 312
  10. Clohisy, J. C.; Harris, W. H.;  
Matched-Pair Analysis of Cemented and Cementless Acetabular Reconstruction in Primary Total  
Hip Arthroplasty.  
J Arthroplasty, 16, 2001, 697 – 705
  11. D'Antonio, J. A.;  
Periprosthetic Bone Loss of the Acetabulum. Classification and Management.  
Orthop Clin, 23, 1992, 279 – 290
  12. Dean, D. D.; Schwartz, Z.; Liu, Y.; Blanchard, C. R.; Agrawal, C. M.; Mabrey, J. D.; Sylvia, V.  
L.; Lohmann, C. H.; Boyan, B. D.;  
The Effect of Ultra-High Weight Polyethylene Wear Debris on MG63 Osteosarcoma Cells in  
Vitro.  
J Bone Joint Surg Am, 81, 1999, 452 – 461
  13. Delaunay, C.; Bonomet, F.; North, J.; Jobard, D.; Cazeau, C.; Kempf, J.-F.;  
Grit-Blasted Titanium Femoral Stem in Cementless Primary Total Hip Arthroplasty.  
J Arthroplasty, 16, 2001, 47 – 54
  14. Devane, P. A.; Robinson, E. J.; Bourne, R. B.; Rorabeck, C. H.; Nayak, N. N.; Horne, J. G.;  
Measurement of Polyethylene Wear in Acetabular Components Inserted with and without  
Cement.  
J Bone Joint Surg Am, 79, 1997, 682 – 689

- 
15. Doorn, P.; Campbell, P.; Amstutz, H.;  
Metal Versus Polyethylene Wear Particles in Total Hip Replacements.  
Clin Orthop, 329 S, 1996, 206 – 216
  16. Doorn, P.; Mirra, J.M.; Campbell, P.A.; Amstutz, H.C.;  
Tissue Reaktion to Metal on Metal Total Hip Prostheses.  
Clin Orthop, 329S, 1996, 187 – 205
  17. Eididn, A.; Kurtz, S.;  
Influence of mechanical behavior on the wear of 4 clinically relevant polymeric biomaterials in a hip simulator.  
J Arthroplasty, 15(3), 2000, 321 - 331
  18. Eingartner, C.; Volkmann, R.; Kümmel, K.; Weller, S.;  
Niedrige Lockerungsrate einer zementierten Titan-Geradschaftprothese im längerfristigem Verlauf.  
Swiss Surg, 3, 1997, 49 – 54
  19. Espehaug, B.; Havelin, L.; Engesaeter, L.; Langeland, N.; Vollset, S.;  
Patient – related risk faktors for early revision of total hip replacement.  
Acta Orthop Scand, 68(3), 1997, 207 - 215
  20. Goodman, S.; Lind, M.; Song, Y.; Smith, L.;  
In Vitro. In Vivo, and Tissue Retrieval Studies on Particulate Debris.  
Clin Orthop, 352, 1998, 25 – 34
  21. Gruen, T. A.; McNeice, G. M.; Amstutz, H. C.;  
„Modes of Failure“ of Cemented Stem-type Femoral Components.  
Clin Orthop, 141, 1979, 17 – 27
  22. Hashiguchi, T.; Hirano, T.; Shindo, H.; Baba, K.;  
Wear of alumina ceramics prosthesis.  
Arch Orthop Trauma Surg, 119, 1999, 30 – 34

- 
23. Havelin, L.; Espehaug, B.; Vollset, S.; Engesaeter, L.;  
Early failures among 14009 cemented and 1326 uncemented prostheses of primary coxarthrosis.  
The Norwegian Arthroplasty Register, 1987 – 1992.  
Acta Orthop Scand, 65, 1994, 1 – 6
  24. Haynes, D. R.; Rogers, S. D.; Hay, S.; Percy, M. J.; Howie, D. W.;  
The Differences in Toxicity and Release of Bone – Resorbing Mediators Induced by Titanium  
and Cobalt – Chromium – Alloy Wear Particles.  
J Bone Joint Surg Am, 75, 1993, 825 - 834
  25. Herren, Th.; Remagen, W.; Schenk, R.;  
Histologie der Implantat – Knochengrenze bei zementierten und nicht – zementierten  
Endoprothesen.  
Orthopade, 16, 1987, 239 – 251
  26. Hinrichs, F.; Boudriot, U.; Griss, P.;  
10 – Jahres – Ergebnisse mit einem zementierten feingestahlten Titan – Aluminium – Vanadium  
– Hüftendoprothesenschaft.  
Z Orthop, 138, 2000, 52 – 56
  27. Hirakawa, K.; Bauer, T. W.; Stulberg, B. N.; Wilde, A. H.; Secic, M.;  
Characterization and Comparison of Wear Debris from Failed Total Hip Implants of Different  
Types.  
J Bone Joint Surg Am, 78, 1996, 1235 – 1243
  28. Howie, D. W.; Vernon – Roberts, B.; Oakeshott, R.; Manthey, B.;  
A Rat Model of Resorption of Bone at the Cement – Bone Interface in the Presence of  
Polyethylene Wear Particles.  
J Bone Joint Surg Am, 70, 1988, 257 – 263
  29. Howie, D. W.; Vernon – Roberts, B.;  
The Synovial Response to Intraarticular Cobalt – Chrome Wear Particles.  
Clin Orthop, 232, 1988, 244 – 254
  30. Huo, M. H.; Salvati, E. A.; Lieberman, J. R.; Betts, F.; Bansal, M.;  
Metallic Debris in Femoral Endosteolysis in Failed Cemented Total Hip Arthroplasties.  
Clin Orthop, 276, 1992, 157 – 168

- 
31. Joshi, A. B.; Markovic, L.; Ilchmann, T.;  
Polyethylene Wear and Calcar Osteolysis.  
American J Orthop, 28 (1), 1999, 45 – 48
  32. Joshi, R.; Eftekhari, N.; McMahon, D.; Nercessian, O.;  
Osteolysis after Charnley primary low-friction arthroplasty.  
J Bone Joint Surg Br, 80, 1998, 585 – 590
  33. Kadoya, Y.; Kobayashi, A.; Ohashi, H.;  
Wear and osteolysis in total joint replacements.  
Acta Orthop Scand, Suppl. 278, 1998, 1 – 16
  34. Katzer, A.; Löhr, J.;  
Frühlockerung von Hüftgelenkendoprothesen.  
Dtsch Arztebl, 100:A, 2003, 784 – 790
  35. Keller, J.; Bünger, C.; Andreassen, T.; Bak, B.; Lucht, U.;  
Bone repair inhibited by indomethacin. Effects on bone metabolism and strength of rabbit  
osteotomies.  
Acta Orthop Scand, 58, 1987, 379 - 383
  36. Kim, K. J.; Chiba, J.; Rubashi, H. E.;  
In Vivo and in Vitro Analysis of Membranes from Hip Prostheses Inserted without Cement.  
J Bone Joint.Surg.Am, 76, 1994, 172 – 180
  37. Kim, K. J.; Kobayashi, Y.; Itho, T.;  
Osteolysis Model With Continuous Infusion of Polyethylene Particles.  
Clin Orthop, 352, 1998, 46 – 52
  38. Kim, K. J.; Rubash, H. E.; Wilson, S. C.; D'Antonio, J. A.; McClain, E. J.;  
A Histologic and Biochemical Comparison of the Interface Tissues in Cementless and Cemented  
Hip Prostheses.  
Clin Orthop, 287, 1993, 142 – 152

- 
39. Kobayashi, A.; Freeman, M. A. R.; Bonfield, W.; Kadoya, Y.; Yamac, T.; Al – Saffar, N.; Scott, G.; Revell, P. A.;  
Number of polyethylene particles and osteolysis in total joint replacements.  
J Bone Joint Surg Br, 79, 1997, 844 – 848
  40. Lee, J.-M.; Salvati, E. A.; Betts F.; DiCarlo E. F.; Doty S. B.; Bullough, P. G.;  
Size of metallic and polyethylene debris particles in failed cemented total hip replacements.  
J Bone Joint Surg Br, 74, 1992, 380 – 384
  41. Lennox, D. W.; Schofield, B. H.; McDonald, D. F.; Riley, L. H.;  
A Histologic Comparison of Aseptic Loosening of Cemented, Press – Fit, and Biologic Ingrowth  
Prostheses.  
Clin Orthop, 225, 1987, 171 – 191
  42. Lichtinger, T. K.; Schürmann, N.; Müller, R. T.;  
Frühlockerungen eines zementierten Hüftendoprothesenstiels aus Titan.  
Unfallchirurg, 11, 2000, 956 - 960
  43. Llinás, A.; Sarmiento, A.; Ebramzadeh, E.; Park, S.-H.; Campell, P.; McKellop, H.;  
Mechanism of Failure in Hips With an Uncemented, All Polyethylene Socket.  
Clin Orthop, 362, 1999, 145 – 155
  44. Lombardi, A. V.; Mallory T. H.; Vaughn, B. K.; Drouillard, P.;  
Aseptic Loosening in Total Hip Arthroplasty Secondary to Osteolysis Induced by Wear Debris  
from Titanium – Alloy Modular Femoral Heads.  
J Bone Joint Surg Am, 71, 1989, 1337 – 1342
  45. Malchau, H.; Herberts, P.; Ahnfelt, L.;  
Prognosis of total hip replacement in Sweden.  
Acta Orthop Scand, 64 (5), 1993, 497 - 506
  46. Malchau, H.; Herberts, P.; Eisler, T.; Garellick, G.; Söderman, P.;  
The Swedish Total Hip Replacement Register.  
J Bone Joint Surg Am, 84, Suppl 2, 2002, 2-20

- 
47. Maloney, W. J.; Smith, L.; Schmalzried, T. P.; Chiba, J.; Huene, D.; Rubash, H.;  
Isolation and Characterization of Wear Particles Generated in Patients Who Have Had Failure of  
a Hip Arthroplasty without Cement.  
J Bone Joint Surg Am, 77, 1995, 1301 – 1310
  48. Margevicius, K. J.; Bauer, T. W.; McMahon, J. T.; Brown, S. A.; Merritt, K.;  
Isolation and Characterization of Debris in Membranes around Total Joint Prostheses.  
J Bone Joint Surg Am, 76, 1994, 1664 - 1675
  49. Milosev, L.; Antolic, V.; Minovic, A.; Cör, A.; Herman, S.; Pavlovic, V.; Campell, P.;  
Extensive metallosis and necrosis in failed prostheses with cemented titanium – alloy stems and  
ceramic heads.  
J Bone Joint Surg Br, 82, 2000, 352 – 357
  50. Mirra, J. M.; Amstutz, H. C.; Matos, M.; Gold, R.;  
The Pathology of the Joint Tissues and its Clinical Relevance in Prosthesis Failure.  
Clin Orthop, 117, 1976, 221 – 240
  51. Mulliken, B. D.; Bourne, R. B.; Rorabeck, C. H.; Nayak, N.;  
A Tapered Titanium Femoral Stem Inserted without Cement in a Total Hip Arthroplasty.  
J Bone Joint Surg Am, 78, 1996, 1214 - 1225
  52. Murray, D. W.; Rushton, N.;  
Macrophages stimulate bone resorption when they phagocytose particles.  
J Bone Joint Surg Br, 72, 1990, 988 – 992
  53. Nakashima, N.; Sun, D.-H.; Maloney, W. J.; Goodman, S. B.; Schurman, D. J.; Smith R. L.;  
Induction of matrix metalloproteinase expression in human macrophages by orthopaedic  
particulate debris in vitro.  
J Bone Joint Surg Br, 80, 1998, 694 – 700
  54. Nayak, N. K.; Mulliken, B.; Rorabeck, C. H.; Robinson, E. J.;  
Osteolysis in Cemented versus Cementless Acetabular Components.  
J Bone Joint Surg Am, 11, 1996, 135 - 139

- 
55. Nizegorodcew, T.; Gasparini, G.; Maccauro G.; Todesca, A.; De Santis, E.;  
Massive osteolysis induced by high molecular weight polyethylene wear debris.  
Int Orthop, 21, 1997, 14 – 18
  56. Pazzaglia, U. E.; Dell'Orbo, C.; Wilkinson, M. J.;  
The Foreign Body Reaktion in Total Hip Arthroplasty.  
A Correlated Light – Mikroskopy , SEM, and TEM Study.  
Arch Orthop Trauma Surg, 106, 1987, 209 - 219
  57. Pazzaglia, U.E.; Pringle, J.A.S.;  
The Role of Macrophages and Giant Cells in Loosening of Joint Replacement.  
Arch Orthop Trauma Surg, 107, 1988, 20 - 26
  58. Plitz, W.;  
Biomechanische Aspekte zur Prothesenlockerung an der Hüfte.  
Orthopade, 18, 1989, 344 – 349
  59. Postel, M.;  
Prothesenwechsel an der Hüfte.  
Orthopade, 18, 1989, 382 – 387
  60. Puhl, W.; Kessler, S.;  
Which Factors Influence the Long Term Outcome of Total Hip Replacement.  
Rieker, Oberholzer, Wyss; World Tribology Forum in Arthroplasty;  
Hans Huber; Bern, Göttingen, Toronto, Seattle, 2001
  61. Priemel, M. H.; Hahn, M.; Delling, G.;  
Reaktionen am Interface zementfreier Endoprothesen; Qualitative und quantitative histologische  
Untersuchung an Autopsie- und Revisionspräperaten.  
Orthopädische Praxis, 35, 5(1999), 263 - 269
  62. Pschyrembel  
Klinisches Wörterbuch; 258. Auflage  
De Gruyter; Berlin, New York; 1998

- 
63. Rader, C. P.; Hendrich, C.; Löw, S.; Walther, M.; Eulert, J.;  
5- bis 8- Jahres – Ergebnisse nach Hüfttotalendoprothese mit der Müller-Geradschaftprothese ( zementierter TiAlNb – Schaft ).  
Unfallchirurg, 103, 2000, 846 - 852
64. Robinson, R. P.; Deysine, G. R.; Green, T. M.;  
Uncemented Total Hip Arthroplasty Using the CLS Stem: A Titanium Alloy Implant With a  
Corundium Blast Finish.  
J Arthroplasty, 11, 1996, 286 – 192
65. Romeis;  
Mikroskopische Technik;  
17. Auflage; Herausgegeben von P. Böck;  
Urban & Schwarzenberg 1989 ; München – Wien - Baltimore
66. Salvati, E. A.; Betts, F.; Doty, S.;  
Particulate Metallic Debris in Cemented Total Hip Arthroplasty.  
Clin Orthop, 293, 1993, 160 - 173
67. Schmalzried, T. P.; Guttman, D.; Grecula, M.; Amstutz, H. C.;  
The Relationship between the Design, Position, and Articular Wear of Acetabular Components  
Inserted without Cement and the Development of Pelvic Osteolysis.  
J Bone Joint Surg Am, 76, 1994, 677 – 688
68. Schöll, E.; Egli, S.; Ganz, R.;  
Osteolysis in Cemented Titanium Alloy Hip Prosthesis.  
J Arthroplasty, 15, 2000, 570 – 575
69. Semlitsch, M.; Willert, H.G.;  
Clinical wear behaviour of ultra-high molecular weight polyethylene cups paired with metal and  
ceramic ball heads in comparison to metal-on-metal pairings of hip joint replacements.  
Proc Inst Mech Eng [H], 211 (1), 1997, 73 - 88
70. Shih, C.-H.; Lee, P.-C.; Chen, J.-H.; Tai, C.-L.; Chen, L.-F.; Wu, J. S.-S.; Chang, W. H.;  
Measurement of polyethylene wear in cementless total hip arthroplasty.  
J Bone Joint Surg Br, 79, 1997, 361 – 365

- 
71. Sochart, D. H.;  
Relationship of Acetabular Wear to Osteolysis and Loosening in Total Hip Arthroplasty.  
Clin Orthop, 363, 1999, 135 – 150
72. Sychterz, C.; Topoleski, L.; Sacco, M.; Engh, C.;  
Effekt of femoral stiffness on bone remodeling after uncemented arthroplasty.  
Clin Orthop, 389, 2001, 218 - 227
73. Tompkins, G. S.; Lachiewicz, P. F.; DeMasi, R.;  
A Prospective Study of a Titanium Femoral Component for Cemented Total Hip Arthroplasty.  
J Arthroplasty, 9, 1994, 623 – 630
74. Tucci, M.; Tsao, A.; Hughes Jr., J.;  
Analysis of capsular tissue from patients undergoing primary and revision total hip arthroplasty.  
Biomed Sci Instrum, 32, 1996, 119 – 125
75. Vannini, P.; Ciavarella, A.; Olmi, R.; Flammini, M.; Moroni, A.; Galuppi, V.; Giunti, A.;  
Diabetes as pro-infektive risk faktor in total hip replacement.  
Acta Diabetol Lat, 21, 1984, 275 - 280
76. von Knoch, M.; von Knoch, F.;  
Die Abhängigkeit der Größe mononukleärer Makrophagen von der Polyethylen-beladung und  
interindividueller Vergleich der intrazellulären Partikelgröße bei aseptischer Lockerung von  
zementfreien Hüftendoprothesen.  
Orthopädische Praxis, 35, 1999, 661 – 665
77. von Ziller, R.;  
Zur Geschichte des künstlichen Gelenkersatzes.  
Orthop Traumatol, 31, 1984, 526 – 532
78. Wagner, M.; Wagner, H.;  
Vergleich der Ergebnisse von zementierten Hüftprothesenschäften aus Titan und Kobalt-Chrom-  
Legierungen.  
Orthopädische Praxis, 33, 1997, 589 - 593

- 
79. Weber, B.G.; Fiechter, Th.;  
Polyäthylen – Verschleiß und Spätlockerung der Totalprothese des Hüftgelenkes.  
Orthopade, 18, 1989, 370 – 376
80. Willert, H.-G.;  
Prothesenverankerung, Was geschieht am Interface?, Vortrag: „ Comparison of the Interface of  
Cemented an Cementless Prosthesis “ .
81. Willert, H.-G.; Bertram, H.; Buchhorn, G.H.;  
Osteolysis in Alloarthroplasty of the Hip, The Role of Bone Cement Fragmentation.  
Clin Orthop, 258, 1990, 108 – 121
82. Willert, H.-G.; Bertram, H.; Buchhorn, G.H.;  
Osteolysis in Alloarthroplasty of the Hip, The Role of Ultra – High Molecular Weight  
Polyethylene Wear Particles.  
Clin Othop, 258, 1990, 95 – 107
83. Willert, H.-G.; Brobäck, L.-G.; Buchhorn, G.H.; Jensen, P.H.; Köster, G.; Lang, I.; Ochsner, P.;  
Schenk, R.;  
Crevice Corrosion of Cemented Titanium Alloy Stems in Total Hip Replacements.  
Clin Orthop, 333, 1996, 51 – 75
84. Willert, H.G.; Buchhorn, G.H.; Hess, T.;  
Die Bedeutung von Abrieb und Materialermüdung bei der Prothesenlockerung an der Hüfte.  
Orthopade, 18, 1989, 350 – 369
85. Willert, H.-G.; Buchhorn, G.H.H.; Göbel, D.; Köster, G.; Schaffner, S.; Schenk, R.; Semlitsch,  
M.;  
Wear Behaviour and Histopathologie of Classic Cemented Metal on Metal Hip Endoprosthesis.  
Clin Orthop, 329S, 1996, 160 - 186
86. Willert, H.-G.; Semlitsch, M.;  
Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses.  
J Biomed Mater Res, 11, 1977, 157 - 164

- 
87. Willert, H.-G.; Semlitsch, M.;  
Tissue Reaktionen to Plastic and Metallic Wear Products of Joint Endoprotheses.  
Clin Orthop, 333, 1996, 4 – 14
88. Wirth, M.; Agrawal, M.; Mabrey, J.; Dean, D.; Blanchard, C.; Miller, M.; Rockwood, C.;  
Isolation an Characterization of Polyethylene Wear Debris Associated with Osteolysis Following  
Total Shoulder Arthroplasty.  
J Bone Joint Surg Am, 81, 1999, 29 – 37
89. Wroblewski, B. M.;  
Das Problem der Prothesenlockerung an der Hüfte.  
Orthopade, 18, 1989, 388 – 396
90. Zichner, L.; Lindendorf, T.;  
In-vivo-Verschleiß der Gleitpaarungen Keramik - Polyethylen gegen Metall – Polyethylen.  
Orthopade, 26, 1997, 129 – 134

---

# 8. Anhang

## 8.1. Lebenslauf

<b>Name :</b>	Christoph Mehren
<b>Adresse :</b>	Zentnerstr. 15 D - 80798 München Tel : 089 / 185804 Email : chmehren@hotmail.com
<b>Geburtsdatum :</b>	11.05.1976
<b>Geburtsort :</b>	München
<b>Familienstand :</b>	Ledig
<b>Eltern :</b>	Vater : OStR    Mutter : OStR'in
<b>Nationalität :</b>	deutsch

### Schulbildung :

<b>1982 – 1986</b>	Grundschule Neubiberg
<b>1986 – 1995</b>	Gymnasium Ottobrunn
<b>1995</b>	Abitur

---

**Berufsausbildung :**

<b>1996 - 1998</b>	Vorklinisches Studium an der LMU - München
<b>03/1998</b>	Ärztliche Vorprüfung
<b>1998 - 2002</b>	Klinisches Studium an der TU - München
<b>03/1999</b>	Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<b>03/2001</b>	Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<b>23.04.2001 – 10.08.2001</b>	Erstes Tertial des PJ auf der allgemeinchirurgischen Abteilung der Sanitätseinheit Mitte – Süd Bozen
<b>13.08.2001 – 30.11.2001</b>	Zweites Tertial des PJ auf der Orthopädie in der Schulthess Klinik Zürich
<b>03.12.2001 – 22.03.2002</b>	Drittes Tertial des PJ auf der Inneren Abteilung des Conradie Hospital Kapstadt
<b>5/2002</b>	Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung
<b>Seit 01.08.2002</b>	Tätigkeit als AIP in der Chirurgischen Klinik Dr. Rinecker München

---

## 8.2.Danksagung

Mein erster Dank geht an meine Eltern, die mich während meiner ganzen Ausbildung so fantastisch unterstützt haben.

Ein besonderer Dank geht auch an Frau Dr. Kerschbaumer, die mich in die Kunst des Mikroskopieren mit vorbildlichem Engagement eingeführt hat. Auch die Tatsache, dass Sie jederzeit für Rückfragen zur Verfügung stand hat mir sehr geholfen.

Im gleichen Atemzug ist auch Frau Tübel zu nennen, die mir in technischen Fragen mit Rat und Tat zur Seite stand.

Zuletzt Herrn Prof. Dr. Gradinger, der sich glücklicherweise zusätzlich zum Doktorvater auch als Betreuer zur Verfügung stellte.