

UNIVERSITÄTSKLINIKUM HAMBURG-EPPENDORF

Zentrum für Diagnostik / Institut für Pathologie m. Molekularpathologie und
Zytopathologie

Direktor Professor Dr. med. Guido Sauter

Nekrobiose und T-Lymphozyten-Infiltration bei aseptischen Lockerungen bei Metall/ Polyäthylen Prothesen

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin /Zahnmedizin
an der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

vorgelegt von:

Jens- Peter Rosenberg

aus Lüneburg

Hamburg 2014

(wird von der Medizinischen Fakultät ausgefüllt)

Angenommen von der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 08.08.2014

Veröffentlicht mit Genehmigung der

Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. Jozef Zustin

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: PD Dr. Andreas Marx

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in:

1	Inhaltsverzeichnis	
2	Einführung.....	4
2.1	Indikationen und Häufigkeiten endoprothetischer Eingriffe.....	4
2.2	Probleme der Endoprothetik	5
2.3	Formen der Lockerung.....	6
2.4	Die periprothetische Lockerungsmembran	7
2.5	Histologische Diagnostik der Endoprothesenlockerung.....	8
2.6	Histologische Charakterisierung des Abriebmaterials	9
2.6.1	Polethylenpartikel:	9
2.6.2	Metallabrieb:.....	10
2.6.3	Knochenzementfragmente (Polymethylacrylat, PMMA):.....	10
2.6.4	Keramikpartikel:.....	11
2.6.5	Fibrinoide Nekrosen:	11
2.6.6	Hypersensitivitätsreaktionen:	12
3	Thema.....	12
4	Patienten und Methoden.....	13
4.1	Patientenrekrutierung und Präparatbearbeitung.....	13
4.2	Die untersuchten Antigene.....	16
4.2.1	CD3-Antigen.....	16
4.2.2	CD4-Antigen.....	16
4.2.3	CD8-Antigen.....	17
5	Ergebnisse	17
6	Diskussion.....	20
6.1	Nekrobiose des periprothetischen Weichteilgewebes	22
6.2	Lymphozytäre Infiltration des periprothetischen Weichteilgewebes .	23
6.3	Limitierungen der Studie	25
7	Zusammenfassung	26
8	Anhang.....	27
9	Literaturverzeichnis.....	35
10	Danksagung.....	40
11	Lebenslauf	41
12	Eidesstattliche Versicherung.....	43

2 Einführung

2.1 Indikationen und Häufigkeiten endoprothetischer Eingriffe

Sowohl degenerative, als auch primär entzündliche Gelenkerkrankungen führen zu einer Schädigung des Gelenkknorpels und im fortgeschrittenen Stadium zu einer Destruktion der darunter liegenden Knochendeckplatte. Die Regenerationsfähigkeit des Gelenkknorpels ist äußerst limitiert (Andreas et al., 2008).

Daher ist die Implantation einer Endoprothese die Standardtherapie bei Befall der Knie- oder Hüftgelenke (Berry et al., 2002). Hierbei werden die artikulierenden Gelenkflächen vollständig durch eine Prothese aus Metall, Keramik oder Kunststoff ersetzt und mittels eines Metallschaftes und einer Metallpfanne im Knochen verankert. Seit den wegweisenden Verbesserungen der in den 1930er Jahren eingeführten Prothesenmodelle durch Charnley in den 1960er Jahren ist der Einsatz von künstlichen Gelenken zu einer häufigen Operation avanciert (Charnley, 1960). Es wurden in Deutschland 2009 210.000 Hüftprothesen und 175.000 Knieprothesen eingesetzt, hinzu kommen noch jeweils mehrere tausend Schulter-, Ellenbogen- und Sprunggelenksprothesen (Schnabel et al., Dtsch. Arztebl 2011; 108(48): A-2598 / B-2170 / C-2142). Es werden weit über 50 % der Prothesen bei fortgeschrittener Arthrose implantiert. Frakturen stehen an zweiter und rheumatische Erkrankungen an dritter Stelle der Indikationen (Lohmander et al., 2006). Weitere Gründe sind die aseptische Hüftkopfnekrose und die Rekonstruktion nach Entfernung von Knochentumoren oder schweren destruierenden Osteomyelitiden. Bei der

primären Implantation sind die Patienten durchschnittlich 60 Jahre alt (Furnes et al., 2007).

Prinzipiell können die Endoprothesen mit Knochenzement aus Polymethylmethacrylat (PMMA) fixiert werden, was eine frühere postoperative Mobilisierung ermöglicht, oder sie werden unzementiert eingesetzt, mit dem Nachteil einer längeren Rehabilitationsphase und dem Vorteil eines festeren und längeren Haltes (Krückhans und Dustmann, 2004).

2.2 Probleme der Endoprothetik

Das wesentliche Problem der Endoprothetik ist die sogenannte Endoprothesenlockerung. 5 bis 12 % der Prothesenträger entwickeln im Laufe von 10 Jahren Beschwerden des operierten Gelenkes, welche unter diesem Begriff zusammengefasst werden. Die Prothesen erscheinen äußerlich kaum locker, vielmehr leiden die Patienten unter Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und gegebenenfalls unter allgemeinen Entzündungszeichen (Berry et al., 2002; Kißlinger und Wessinghage, 1995).

Prinzipiell ist eine stetige Zunahme der durchschnittlichen Funktionsdauer von Hüftendoprothesen zu verzeichnen, da Materialien und Operationstechniken kontinuierlich verbessert werden. Da Endoprothesen aber auch zunehmend jungen Menschen implantiert werden und die Lebenserwartung allgemein steigt, ist damit zu rechnen, dass immer mehr Patienten eine Endoprothesenlockerung erleben werden.

Nach 20 Jahren sinkt die Funktionsrate der Endoprothesen auf etwa 75 % (Furnes et al., 2007)

2.3 Formen der Lockerung

Prothesen die Schmerzen hervorrufen, werden klinisch und radiologisch untersucht (Bozic und Rubash, 2004).

Bei gelockerten Endoprothesen sind osteolytische Spalträume zwischen Implantat und Knochen zu sehen (Fink et al., 1991). Diese Spalten sind ein Zeichen dafür, dass die feste Verankerung zwischen Knochen und Prothese aufgehoben sind. Man geht davon aus, dass dadurch Mikroschwingungen der Prothese ermöglicht werden und diese Schwingungen für die Schmerzen verantwortlich sind (Wirtz et al., 1998). Je nachdem, ob darüber hinaus auch Entzündungszeichen wie Rötung oder Überwärmung des Gelenkes, subfebrile Temperaturen, erhöhtes C-reaktives Protein im Serum oder ein erhöhter Lymphozytengehalt im Blutbild bestehen, wird der Begriff der „aseptischen“ oder „septischen“ Lockerung verwendet. Eindeutige Kriterien einer sogenannten septischen Lockerung sind die Aspiration eitrigem Material oder der Nachweis ausreichender Keimmengen bei der Punktion des Gelenkes (Bernard et al., 2004).

Die aseptische Lockerung tritt mit über 80 % wesentlich häufiger auf (Mohr, 2000).

Zwei Pathogenesemechanismen werden für die aseptische Lockerung verantwortlich gemacht: Zum einen entstehen bei der Belastung der Prothese Abriebprodukte aus Polyethylen (PE), PMMA- Zement, Keramik,

oder Metall, die eine Stimulation von Makrophagen auslösen, welche zu periprothetischen Osteolysen führen (Gehrke et al., 2003). Zum anderen können ein Mangel an initialer Stabilität des Implantates und eine inadäquate Belastung die suffiziente Osteointegration der Prothese verhindern, was besonders bei unzementierten Prothesen ein wesentliches Problem darstellen kann (Krismer et al., 1996).

Die septische Lockerung ist die Folge einer bakteriellen Infektion des periprothetischen Gewebes. Dies kann entweder durch eine direkte Kontamination während der Operation entstehen, oder es kommt zu einer sekundären hämatogenen Keimbesiedelung einer primär keimfrei implantierten Prothese im Rahmen einer Bakteriämie, wie sie z. B. bei einer Zahnextraktion oder bei chronischen Hautulzerationen erfolgen kann (Burton und Schurman, 1975). Von einer hämatogenen Infektion wird ausgegangen, wenn die Beschwerden später als 2 Jahre nach der Primärimplantation eintreten.

2.4 Die periprothetische Lockerungsmembran

Beide Formen der Prothesenlockerung können letztlich nur durch eine Revisionsoperation behandelt werden, bei der die alte Endprothese entfernt und der Bereich zwischen altem Implantat und Knochen ausgeschabt wird, bevor eine neue Prothese eingebaut wird (Bos, 2001). Sowohl bei der aseptischen, als auch bei der septischen Prothesenlockerung hat sich ein unterschiedlich breiter Bindegewebssaum zwischen Knochen und Prothese gebildet, welcher als periprothetische Membran bezeichnet wird (Goldring et al., 1983). Dieses Gewebe wird im Rahmen der Wechseloperation zur histopathologischen Untersuchung

übersandt und zeigt je nach Ätiologie unterschiedliche Veränderungen, die zur Klärung der Lockerungsursache herbeigezogen werden könnten. Von der periprothetischen Membran muss die sogenannte Neokapsel oder Neosynovialis abgegrenzt werden, welche sich um das künstliche Gelenk herum bildet. Diese besitzt zwar auch Kontakt zur Prothese, aber nicht zum Knochen, und ist daher nicht direkt für Osteolysen verantwortlich. Das Neokapselgewebe kann ebenfalls diagnostisch genutzt werden, da es mit dem periprothetischen Raum kommuniziert (Urban et al., 1994) und die histologischen Veränderungen bei einem Patienten in beiden Geweben ähnlich sind.

2.5 Histologische Diagnostik der Endoprothesenlockerung

In älteren Publikationen wurde oft kein einheitlicher Begriff für das bei einer Endoprothesenwechseloperation entnommene periprothetische Gewebe verwendet. Ohne genauere Definition wurden Ausdrücke wie Granulationsgewebe, Lockerungsmembran, periprothetische Membran, Abriebmembran oder Neosynovialis verwendet, wobei manche Orthopäden oder auch Pathologen mit der Bezeichnung „Lockerungsmembran“ implizieren wollten, dass kein Abriebmaterial vorhanden sei, während andere Mediziner den Begriff „Abriebmembran“ selbst dann benutzten, wenn kein Abriebmaterial vorhanden war (Gallo et al., 2002; Pizzoferrato et al., 1994). Um Missverständnissen vorzubeugen, sollten nur zwei Begriffe verwendet werden: „Neosynovialis“ bezeichnet die Kapsel um das künstliche Gelenk und „periprothetische Membran“ das Gewebe, das sich zwischen Implantat und künstlichem Knochen gebildet hat (Morawietz et al., 2004). Beide Gewebe können routinemäßig zur histopathologischen

Untersuchung übersandt werden, wobei die Neosynovialis im Rahmen einer präoperativen Arthroskopie biopsiert wird und der Befund möglicherweise auf das weitere operative Procedere Einfluss hat, während die periprothetische Membran nur im Rahmen der Endoprothesenwechseloperation entfernt werden kann und dann der Diagnosesicherung dient (Muller et al., 2008). Zur standardisierten Einteilung empfiehlt sich die nachfolgend dargestellte Konsensus-Klassifikation, welche sowohl auf die periprothetische Membran, als auch auf die Biopsate der Neosynovialis angewendet werden kann. Es ist zu berücksichtigen, dass die Veränderungen sehr heterogen ausgeprägt sein können, weshalb bei kleinen Biopsaten mit einer erniedrigten Sensitivität zu rechnen ist. Bei größeren Gewebeproben lässt sich eine optimale Sensitivität erzielen, indem möglichst viel Gewebe eingebettet wird. Das Anfertigen von mindestens 3 Paraffinblöcken ist empfehlenswert. Die Reproduzierbarkeit des Klassifikationssystems beträgt 95 % und der intraclass correlation coefficient ICC = 0,840, was die Anwendbarkeit dieses Systems in der Praxis unterstreicht (Morawietz et al., 2004).

2.6 Histologische Charakterisierung des Abriebmaterials

2.6.1 Polyethylenpartikel:

Größere Polyethylenpartikel sind oft länglich, spangenartig und teilweise bizarr geformt. Bei oberflächlicher Betrachtung eines HE- Schnittes sind sie zunächst kaum zu erkennen und imponieren als optisch fast leere Lücken in multinukleären Riesenzellen. Sie zeigen einen hellen, leicht bunten Schimmer und können am einfachsten in der polarisationsoptischen Untersuchung anhand ihrer starken Doppelbrechung identifiziert werden.

Große Partikel können auch aus dem Gewebe herausgerissen sein. PE-Partikel können auch sehr klein ($< 1 \mu\text{m}$) und dann auch nicht mehr polarisationsoptisch darstellbar sein. Charakteristisch finden sich dann dichte Ansammlungen von Makrophagen mit einem leicht bläulichen Zytoplasma, welches eine positive Reaktion in der Öl-Rot-Färbung zeigen kann (Gallo et al., 2002)

2.6.2 Metallabrieb:

Metallische Partikel (Titan, Eisen, Kobalt, Chrom, Molybdän) zeigen sich als kleinste, in seltenen Fällen auch größere, völlig schwarze Partikel (Willert et al., 1996). Bei genauerer Betrachtung zeigt sich, dass sie nicht perfekt rund, sondern leicht scharfkantig sind. Die Berliner-Blau-Reaktion ist keine geeignete Methode zum Nachweis von prothetischem Metallabrieb, da Prothesenmetall zum einen nicht zwingend Eisen enthält und zum anderen das eventuell vorhandene Eisen oft nicht in dreiwertiger Form vorliegt und daher nicht reagieren kann. Vielmehr kann die Berliner-Blau-Reaktion zum Erkennen von Hämosiderin als nicht abriebbedingte Ablagerung verwendet werden. Metallische Partikel können auch in den regionären Lymphknoten nachgewiesen werden und klinisch als Lymphadenitis imponieren.

2.6.3 Knochenzementfragmente (Polymethylacrylat, PMMA):

Größere Knochenzementpartikel werden bei histologischer Aufarbeitung und Anfertigung der Schnitte oft herausgebrochen und hinterlassen meist polyzyklische, optisch leere Räume (Bos, 2001). PMMA werden Kontrastmittelkörnchen aus Zirkondioxyd oder Bariumsulfat beigegeben, die einen Durchmesser von 0,5 bis $2 \mu\text{m}$ besitzen und häufig traubenförmige Konglomerate bilden. Sie sind im Gegensatz zu

Metallabrieb kreisrund, dunkelgrau und haben charakteristischerweise einen dunklen Rand und ein aufgehelltes Zentrum. Eine diskrete polarisationsoptische Doppelbrechung lässt sich beobachten, Zementpartikel sind in geringerer Quantität auch bei suffizienten Endoprothesen nachweisbar.

2.6.4 Keramikpartikel:

Keramikpartikel werden nur in seltenen Fällen in periprothetischen Membranen gefunden, was an der selteneren Verwendung von Keramikköpfen und an der Widerstandsfähigkeit dieser Materialien liegt. Die polygonalen Keramikpartikel weisen eine Größe von 0,5 bis 10 µm auf und sind meist bräunlich bis schwarz. Ihre Doppelbrechung ist, je nach Orientierung, von unterschiedlicher Intensität. Die heute mehrheitlich eingesetzten Prothesen basieren meist auf einer Al₂O₃- Keramik (Hansen et al., 2002). Wesentlich seltener gelangen die neueren Zirkonoxid-Keramiken mit Zusatz von Yttriumoxid zu Einsatz. Die Partikel sind durch eine graubraune bis schwarze Farbe charakterisiert; dies kann eine Abgrenzung zu metallischem Abrieb erschweren.

2.6.5 Fibrinoide Nekrosen:

In unterschiedlichem Ausmaß stellen sich fibrinoide Nekrosen in der Typ-I-Membran dar (Hansen et al., 2002). In den Nekrosen können sich Abriebpartikel finden, daher lohnt sich eine polarisationsoptische Untersuchung nekrotischer Gewebeabschnitte. In der histopathologischen Diagnostik sollte auf das Ausmaß der Nekroseflächen (Angabe des prozentualen, semiquantitativ ermittelten Flächenanteils) eingegangen werden. Es wird vermutet, dass Nekrosen einen wesentlichen Faktor für die

Protheseninstabilität darstellen und eine Assoziation zu periprothetischen Osteolysen besteht. Eine Abgrenzung zu infektiösen Granulomen vom Typ des Tuberkulosegranuloms ist in der Regel möglich. Bei Verdacht auf eine mykobakterielle oder mykotische Infektion sollte jedoch eine PCR-Analyse des Gewebes erfolgen.

2.6.6 Hypersensitivitätsreaktionen:

Die pathologische Bedeutung einer allergischen Reaktion (Hypersensitivitätsreaktion, Typ-4- Reaktion) auf Implantatmaterialien wird seit Langem diskutiert.

3 Thema

Die Wiedereinführung von Metall/Metall – Prothesenpaarungen ist verbunden mit biologischen Abwehrreaktionen, die mit Metallunverträglichkeiten vergleichbar erscheinen. Solide periprothetische Gewebestücke, sowohl nekrotische granulomatöse Pseudotumoren (Pandit et al., 2008);(Mahendra et al., 2009), Nekrobiose (Doorn et al. 1996, Pandit et al. 2008b, Mahendra et al. 2009, Campbell et al. 2010), vergrößerte Bursen (Fang et al., 2008), und prädominant T-Lymphozytäre entzündliche Infiltrate (Willert et al. 2005, Pandit et al., 2008a, Mahendra et al. 2009, Thomas et al. 2009, Zustin et al. 2009) sind im periartikulären Gewebe von gelockerten Prothesen beobachtet worden und wurden als charakteristisch für eine Unverträglichkeit gegen Metall vom verzögerten Typ (Metall-Allergie) eingestuft. Obwohl spezifische Labor- oder klinische Tests weiterhin nicht verfügbar sind, wurden sowohl Nekrobiose (Willert et al. 2005, Aroukatos et al.2011), als auch T-Lymphozyteninfiltration (Willert et al. 2005) ebenso in anderen Fällen beobachtet, in denen andere

Prothesenoberflächenkombinationen als Metall/Metall benutzt wurden. In ähnlicher Weise beobachtet man Nekrobiose und Lymphozyteninfiltrationen in periprothetischem Synovialgewebe und kann sie als für Metallunverträglichkeit unspezifisch bewerten. Hier wird behauptet, dass Nekrobiose und T-lymphozytäre Infiltrationen unspezifisch für Synoviale Veränderungen in der periprothetischen Synovia bei Metall/Metall – Prothesenpaarungen sind.

Es wird hier gefragt, wie oft die histopathologischen Funde, die verdächtig auf Metall/Metall- Unverträglichkeit vom verzögerten Typ sind, ebenso in der Synovia von aseptisch gelockerten Gelenken bei Metall/PE – Prothesen gefunden werden können:

- (1) Wie ist die Häufigkeit und morphologische Nachweisbarkeit von Nekrobiose in diesen Fällen und
- (2) wie hoch ist die Prävalenz und Zahl von periartikulären Weichgewebs- T-Lymphozyten in diesen Proben?

4 Patienten und Methoden

4.1 Patientenrekrutierung und Präparatbearbeitung

Es wurden retrospektiv 28 aufeinander folgende Synovialbiopsien analysiert, gewonnen aus Wechseloperationen bei aseptisch gelockerten Metall/ PE- Prothesen, die in der Pathologie des UKE von Januar bis Juni 2008 biopsiert wurden. Alle Implantate wurden bei Vorliegen von primärer Arthrose eingesetzt, Patienten mit bekannter Metallunverträglichkeit (Kontakt- Dermatitis) und / oder rheumatischer Vorerkrankung wurden ausgeschlossen. 11 Patienten waren Männer (Mittleres Alter 69 Jahre, IQR

66-73) und 17 Patienten waren Frauen (Mittleres Alter 71 Jahre, IQR 63-74). 19 Proben waren von der Hüfte (mittlere Standzeit 120 Monate, IQR 77-174), und 9 vom Kniegelenk (mittlere Standzeit 51 Monate, IQR 20-156). Alle OP waren unilateral, Infektionen wurden weder klinisch (negative Röntgen- oder Laborbefunde), noch mikroskopisch (negative Funde von polymorphen neutrophilen Leukozyten in den Biopsien) vermutet.

Unmittelbar nach der Gewebsentnahme wurden die Proben in Formalin fixiert und zum Labor zur histopathologischen Analyse gesandt. Die Proben wurden makroskopisch analysiert, fotografiert, in einer Ebene senkrecht zur synovialen Oberfläche geschnitten und in Paraffinwachs eingebettet. Die histopathologischen Schnitte wurden mit Hämatoxylin-Eosin und Elastica van Gieson und Chloracetat-Esterase Methoden gefärbt. Alle Proben wurden ebenfalls unter polarisiertem Licht analysiert. Gleichzeitig wurde eine immunhistochemische Färbung mit monoklonalem Antikörper gegen den T-Lymphozytenmarker CD3 (clone F7.2.38, Dako M7254, Verdünnung 1:25) durchgeführt. Die immunhistochemische Analyse wurde mit positiven (Tonsille) und negativen Kontrollen validiert.

Nekrobiose wurde definiert als regressive Weichteilveränderung mit Schattenhüllen der Makrophagen in Regionen mit überwiegenden Kollagenstrukturen. Unter polarisierendem Licht zeigten sich doppelbrechende Abnutzungspartikel in den Läsionen, oft in oder nahe bei den Schattenhüllen von vorher vitalen Histozyten, und /oder verbunden mit dem Verlust der alten Zellhüllen. Beide, Histozyten und Fibroblasten zeigten degenerierte oder verlorene Kerne (Doorn et al. 1996). Gefärbte Schnitte wurden durch 2 unabhängige Beobachter analysiert auf die Anwesenheit von

Nekrobiose. Eine gewichtete Kappa-Analyse wurde benutzt, um die Reliabilität der Übereinstimmung der Untersucher für die Nekrobiose-Diagnostik zu kalkulieren. Die Übereinstimmung der Untersucher in der Diagnose von Vorhandensein oder Abwesenheit von Nekrobiose wurde in 89% ($\kappa=0,70$) beobachtet.

Villöse Nekrobiose wurde diagnostiziert in den Gebieten, die komplette Nekrobiose der villösen Proliferation auf der synovialen Oberfläche abbildeten.

Oberflächliche Nekrobiose war charakterisiert durch eine flache Zone von Nekrobiose, welche parallel zur Geweboberfläche verlief und in lockerem Kontakt zu dieser war. Die am meisten repräsentativen Gebiete wurden ausgewählt für die spätere Messanalyse. Es wurde die maximale Höhenausdehnung der Nekrobiose aufgenommen, benutzten hierzu eine ZEISS AxioCam Mrc Kamera (Carl Zeiss MicroImaging GmbH, Germany) und AxioVision Release 4.6.3 Software (Carl Zeiss Imaging Solutions GmbH, Germany).

Tiefe Weichteilnekrobiose wurde definiert als das Vorkommen von Weichteil- Nekrobiose ohne direkten Kontakt mit der Gelenkinnenhautoberfläche in den untersuchten Schnittebenen.

Um T-Lymphozyten zu identifizieren und zu zählen, wurden Gebiete mit maximalem Vorkommen von immunohistochemischen CD3+ Zellen ausgewählt und alle positiven Zellen pro HPF ausgezählt.

Die Ergebnisse wurden als Mediane und Durchschnittsverteilung dargestellt (IQR). Zum Vergleich mit der Normalverteilung wurde Fishers- Exakt - Test

verwendet. Die Tiefe der Nekrobiose und die Anzahl der T-Lymphozyten waren nicht normal verteilt und wurden mit dem nicht gewichteten Mann-Whitney-Test analysiert. Korrelationen wurden als signifikant angesehen, wenn der p-Wert niedriger als 0,05 war. Alle Daten wurden mit SPSS-Software, Version 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL) analysiert.

4.2 Die untersuchten Antigene

4.2.1 CD3-Antigen

CD3 ist ein mit dem T-Zell-Rezeptor assoziiertes Oberflächenantigen auf Thymozyten, peripheren T-Lymphozyten und dendritischen epidermalen T-Zellen. Die CD3-Molekülgruppe besteht aus einer Reihe von wichtigen membranständigen Molekülen, die eng mit dem TCR verknüpft sind. Nur in Verbindung mit diesen Molekülen kann eine Signaltransduktion nach Kontakt mit den MHC-Molekülen stattfinden, die dann zur eigentlichen T-Zell-Aktivierung führt (Naper et al., 1995; Aoe und Saito, 1995).

Über MHC-Moleküle wird das Antigenpeptid nach Prozessierung der spezifischen T-Zelle präsentiert. Es kommt zur Bildung eines trimolekularen Komplexes zwischen TCR, Antigen und MHC-Molekülen. Die eigentliche Signaltransduktion, die über die Aktivierung verschiedener Tyrosinkinase in einer Genaktivierung, (u.a. der Transkription von IL-2) mündet, findet über andere Proteinketten des CD3-Moleküls statt.

4.2.2 CD4-Antigen

CD4-Antigen wird u.a. auf Thymozyten, MHC-Klasse-II assoziierten T-Lymphozyten, Monozyten, Makrophagen, dendritischen Zellen und eosinophilen Granulozyten exprimiert. Das CD4-Molekül hat ein Molekulargewicht von 55 kDa und ist auf dem Chromosom 12 lokalisiert

(Bierer et al., 1989). CD4 ist ein Antigen-Co-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Lymphozyten, der mit den MHC-Klasse-II Molekülen antigenpräsentierender Zellen interagiert. In Abhängigkeit der Bindung an CD4 in Verbindung mit dem T-Zell-Rezeptorkomplex kommt es zur Signaltransduktion der p56lck Tyrosinkinase zur Aktivierung von T-Zellen.

4.2.3 CD8-Antigen

Die alpha- und beta-Kette des CD8-Antigens bilden ein Heterodimer auf der Oberfläche der meisten Thymozyten, auf MHC-Klasse-I restringierten T-Zellen, einschließlich T-Suppressor- und zytotoxischen T-Zellen.

Das CD8-Molekül besteht aus einer $\alpha\beta$ -, bzw. $\gamma\delta$ -Kette. Das Molekulargewicht einer einzelnen Kette beträgt 33 kD. Die Gene beider Ketten liegen auf Chromosom 2. Viele intestinale, intraepitheliale Lymphozyten, CD8-positive T-Zellen von Ratten ohne Thymus, aktivierte T-Zellen und natürliche Killerzellen exprimieren nur CD8a und nicht CD8b (Torres-Nagel et al., 1992).

CD8 ist ein Antigen-Co-Rezeptor auf der Oberfläche von T-Zellen, der mit dem MHC-Klasse I-Molekül Antigen-präsentierender Zellen interagiert.

Diese Bindung führt in Verbindung mit dem T-Zell-Rezeptorkomplex zur Aktivierung der T-Zellen über Tyrosinkinase zur Aktivierung von T-Zellen.

5 Ergebnisse

Nekrobiose wurde in 23/28 Synovialbiopsien gefunden: 13 Proben zeigten Nekrobiose der synovialen Zotten, 17 Fälle demonstrierten oberflächliche Nekrobiosen und 8 Biopsien zeigten tiefe Nekrobiosen der synovialen Weichteilgewebe. Nekrobiose der synovialen Zotten war in 6 Fällen ohne koexistierende oberflächliche Nekrobiosen zu finden ($p=0.4$, $r=-0.13$).

Nekrobiose der tiefen synovialen Weichteilgewebe wurden dagegen bei 8 Proben gefunden, die alle ebenso oberflächliche Nekrobiosen zeigten ($p=0.008$, $r=0.51$). Das Vorkommen von Nekrobiosen bei Männern (9/11 Männer) war gleich dem bei Frauen (14/17 Frauen, $p=0.7$, $r=0.007$). Ähnlich unterscheidet sich auch die Tiefe der Nekrobiose bei Männern (mittlere vertikale Ausdehnung der Nekrobiose $209\mu\text{m}$, IQR 0 bis 443) nicht substantiell von der von Frauen (mittlere vertikale Ausdehnung der Nekrobiose $327\mu\text{m}$, IQR 0 bis 1327, $p=0.3$). Darüber hinaus gibt es auch keinen Unterschied in der Ausdehnung der Nekrobiose zwischen gelockerten Hüften (mittlere vertikale Ausdehnung der Nekrobiose $327\mu\text{m}$, IQR 0-982) und gelockerten Knieprothesen (mittlere vertikale Ausdehnung der Nekrobiose $0\mu\text{m}$, IQR -841, $p=0.3$). In 7 Fällen entdeckten wir Makrophagen mit einigen eingesprengten Metallteilchen, welche als Schieferblaue Histiocyten (Doorn et al. 1996) klassifiziert werden konnten. Metallose war vertreten in 4/19 eingebrachten Hüften und 3/9 aseptisch gelockerten Knieprothesen ($p=0.7$, $r=0.13$). Weiterhin fanden wir keine Übereinstimmung von Anwesenheit von Metallose und oberflächlicher ($p=0.2$, $r=0.30$), villöser ($p=0.7$, $r=0.12$) und tiefer Nekrobiose ($p=1$, $r=0.13$), aber die Ausdehnung der Nekrobiose war in Fällen mit Metallose größer (mittlere vertikale Ausdehnung der Nekrobiose $1163\mu\text{m}$, IQR 310 bis 1491), als in Fällen ohne mikroskopisch nachweisbare Metallteilchen (mittlere vertikale Ausdehnung der Nekrobiose $209\mu\text{m}$, IQR 0 bis 481, $p=0.04$).

CD3+ Lymphozyten wurden in jeder Probe entdeckt (mittlere Anzahl CD3+-Zellen

auf einem HPF: 176, IQR 129-260). Während keiner der Patienten weniger als 50 CD3+ Lymphozyten pro Messfeld und nur 2 Patienten weniger als 100 CD3+ Lymphozyten pro Messfeld zeigten, bildeten 4 Proben mehr als 300 CD3+ Lymphozyten pro Messfeld ab. 3 dieser 4 Proben, die mehr als 300 CD3+ Lymphozyten pro Messfeld zeigten, waren Männer. Die Anzahl der CD3+ Lymphozyten differiert nicht so sehr zwischen Fällen ohne oberflächliche Nekrobiosen (mittlere Anzahl CD3+ Zellen pro HPF: 203, IQR 136-277) und Fällen mit positivem Fund (mittlere Anzahl CD3+ Lymphozyten pro HPF: 164, IQR 127-242, $p=0.4$). In Zusammenschau war ihre Anzahl bei Männern (mittlere Anzahl CD3+ Lymphozyten pro HPF: 185, IQR 102-363) ähnlich der bei Frauen (mittlere Anzahl der CD3+ Lymphozyten pro HPF: 166, IQR 135-249, $p=0.8$). 1 der 4 –Gewebeproben mit mehr als 300 CD3+ Lymphozyten pro Gesichtsfeld zeigte sich nicht mit Nekrobiose. Im Vergleich mit gelockerten Hüften (mittlere Anzahl CD3+ Lymphozyten pro HPF: 163, IQR 127-228) zeigen Weichteilgewebeproben von KG mit aseptisch gelockerten Metall/ PE Prothesen keine substantiell differente Anzahl von T-Lymphozyten (mittlere Anzahl CD3+ Lymphozyten pro HPF: 193, IQR 144-274, $p=0.5$). Es ist bemerkenswert zu erwähnen, dass oberflächliche Nekrobiose histopathologisch in 16 Fällen gesehen wurde, die sich gleichzeitig mit mehr als 100 CD3+ Lymphozyten präsentierten. Schließlich fanden sich keine relevanten Differenzierungen in der Zahl der Lymphozyten in den Fällen mit Metallose (mittlere Anzahl von CD3+ Lymphozyten pro HPF: 185, IQR 134-270) im Vergleich zu den Fällen ohne Fund (mittlere Anzahl CD3+ Lymphozyten pro HPF: 166, IQR 127-253, $p=0.9$).

6 Diskussion

An gelenkbildenden Endoprothesen führen Korrosion und Abriebpartikel zu Metallfreisetzung, sodass neben Makrophagen-abhängigen „Fremdkörper-Gewebereaktionen“ ebenso Metallallergie-bedingte Komplikationen denkbar sind. Als Auslöser stehen Nickel, Chrom und Kobalt im Vordergrund. Auch wenn eine Implantatallergie als ein seltenes Ereignis angesehen wird, so gibt es hierzu schon Berichte aus den 1960er- und 1970er Jahren. Zu Metall-Metall-gepaarten Hüftendoprothesen wurden neben signifikanter Kobalt- und Chromfreisetzung eine Metallallergie in Assoziation mit Implantatlockerung beschrieben.

Die klinische Relevanz von Kontaktallergien gegen Metalle als potenzielle Beschwerdenursache bei komplikationsbehafteter Endoprothetik wird allerdings kontrovers diskutiert. Oft werden trotz kutaner Metallallergie die entsprechenden implantierten Metalle symptomlos vertragen. So berichteten Carlsson und Möller (1989), dass nur einer von 18 Patienten mit bekannter Metallallergie und Implantation des allergieauslösenden Metalls eine Komplikation – nämlich ein Ekzem durch Stahldrahtcerclage – entwickelt hatte. Dass vermutlich nur wenige Patienten mit kutaner Kontakt-(Metall-) Allergie auch Komplikationen nach Endoprothetik entwickeln, wird auch aus den Studien von Rau et al. (2008) und Thyssen et al. (2009) deutlich. Bei retrospektiver Fragebogen-gestützter Untersuchung von Endoprothesenträgern bzw. bei Nachuntersuchungen Metall-allergischer Ekzempatienten war kein erhöhtes Revisionsrisiko in Assoziation mit Metallallergie gesehen worden. Dies unterstreicht, dass eine im Epikutantest identifizierte Metallallergie nur bedingt Aussagen über eine

vermutete periimplantäre Überempfindlichkeitsreaktion zulässt und zusätzliche Diagnostikschritte – speziell die Histopathologie des periimplantären Gewebes - sinnvoll sind.

Beeinträchtigte Wund- und Frakturheilungen wurden in Assoziation mit einer Metallallergie beschrieben. Speziell bei Knieendoprothetik wurden aber rezidivierende Schmerzen, Bewegungseinschränkungen und Ergüsse ohne Infektnachweis im Kontext einer Metallallergie beobachtet. Auch bei Hüftendoprothetik – speziell Metall-Metall-Paarung sind Patienten beschrieben, die rezidivierende Schmerzen und/oder Endoprothesenlockerung ohne klassische Auslöser aufwiesen. In Zusammenschau von gefundener Metallallergie und lymphozytär geprägter Entzündung wurden solche Fälle als Metallimplantatallergie interpretiert. Das Zusammentreffen von lymphohistiozytären Infiltraten, Lockerung, teilweise Ergussbildung und weitgehend fehlender Riesenzell-Fremdkörperantwort wurde von mehreren Autoren als Hinweis auf lokale Überempfindlichkeitsreaktionen interpretiert.

Noch ist unklar, ob Metallallergie auch eine Rolle spielt bei a) manchen Fällen von aseptischer Endoprothesenlockerung mit Implantat nahen Osteolysen, b) persistierenden Leisten-/ Hüftschmerzen und zystischen „Pseudotumoren“ nach Metall-Metall-Oberflächenersatz und c) Patienten mit Arthrofibrose.

Obwohl Nekrobiose und T-Lymphozyteninfiltration, die in Fällen von gelockerten Metall/Metall-Prothesen gesehen wurden, als Andeutung von Überempfindlichkeiten des verzögerten Typs gesehen werden, sind die Einzelheiten beider Funde noch nicht sicher durchdacht. Tatsache ist, die

meisten dieser so beschriebenen Fälle beschreiben Einzelfälle, oder kleine Fallgruppen und enthalten selten Kontrollgruppen von nicht Metall/ Metall-Prothesen. In den hier untersuchten Routine- Diagnose- Fällen ließ sich beides beobachten, Nekrobiose und lymphozytäre Infiltration von periprothetischem Weichteilgewebe. Deswegen war es der Ansatz dieser Arbeit, die morphologischen Muster von Nekrobiose und Anstieg von T-Lymphozyten Infiltration bei gewechselter Metall/ PE-Prothesen herauszufinden, die bei aseptischer Lockerung revidiert wurden und die Begründung für die Durchführung der laufenden retrospektiv beobachtenden Studie.

6.1 Nekrobiose des periprothetischen Weichteilgewebes

Es war in der Mehrzahl der Studienfälle eine Nekrobiose zu beobachten. Obwohl die Diagnose von Nekrobiose innerhalb von villösen Zotten oder tiefen lokalen Läsionen nicht problematisch zu sein scheint, war es doch ein Problem in einigen wenigen Fällen innerhalb von Regionen mit fibrinöser Ausstrahlung, angeheftet an die synoviale Oberfläche, ebenso vergesellschaftet mit dem Verlust von Synoviozyten. In diesen Fällen ist eine Van Gieson Färbung hilfreich zur Differenzierung von fibrinösen Exsudaten und nekrotischem Gewebe. Da alle Fälle mit tiefer Weichteilnekrobiose sich ebenso mit oberflächlicher Nekrobiose abbildeten, stellte sich die Hypothese auf, dass solche Regionen möglicherweise Falten der oberflächlichen Synovia repräsentieren mit großer, oder irregulär tief eingepresster oberflächlicher Nekrobiose, begünstigt durch lokale anatomische Varianten in der Struktur und Elastizität des angrenzenden Weichteilgewebes. Es kann nur vermutet werden, dass eine solche Vermehrung von oberflächlicher Nekrobiose

ebenso eine substantielle Rolle in der Pathogenese der vorne lokalisierten granulomatösen Weichteil- Pseudotumoren (Pandit et al. 2008a, Pandit et al. 2008b) im Anschluss an Metall/ Metall- Prothesen spielt, letztendlich scheinen die histopathologischen Funde im wesentlichen identisch zu sein (Fujishiro et al. 2011). In der Studienkohorte mit Synovialbiopsien nach aseptischen Lockerungen bei Metall/ PE- Prothesenpaarungen, gab es keinen Zusammenhang zwischen Metallose und vorherrschender Nekrobiose, wenn auch die vertikale Ausdehnung der Nekrobiose in Fällen mit Metallose größer war.

6.2 Lymphozytäre Infiltration des periprothetischen Weichteilgewebes

Obwohl lymphozytäre Infiltration des periprothetischen Gewebes an biologische Reaktionen in der Folge von Metall/Metall-Arthoplastiken gebunden ist, ist da eine steigende Zahl von Daten über das Vorkommen von lymphozytärer Infiltration bei Nicht-Metall/ Metall Versagern. Willert et al. (2005) beobachteten lymphozytäre Infiltrate in 4 von 11 Metall/PE-Kontrollgruppenfällen. Aroukatos et al. (2010) fand T-Lymphozyten innerhalb von kaum entzündeten Infiltrationen in der Neokapsel bei gelockerten Keramik/PE-Prothesenpaarungen. Diese Gruppe legte mehr als 50 Lymphozyten pro HP- Gesichtsfeld als exzessive Infiltration (Doorn et al. 1996, Aroukatos et al. 2010) fest, und Willert et al. (2005) beschrieben mehr als 100 Lymphozyten pro HPF in diffusen entzündlichen Infiltraten oder 10 perivaskuläre Lymphozyten- Aggregationen als exzessiv, wenn sie unter LP (originale Verstärkung: x4) gefunden wurden. Schließlich berichteten Fujishiro et al. (2010) über perivaskuläre Infiltrate in 53% und diffuse lymphozytäre Infiltrationen in 62% von 107 Patienten mit aseptischer Lockerung. In Kontrast

zu der vorigen Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen Metallose und der Höhe der CD3+ Lymphozyten Infiltration der periprothetischen Synovialmembran. Ng et al. (2011) berichteten über höhere Frequenzen von perivaskulären Infiltraten in Proben von revidierten Knieprothesen, als in Hüftprothesen, gleichwohl mit keinem Unterschied in deren Stärke. In der hier erstellten Kohorte fand sich kein Unterschied in der Frequenz oder Stärke der CD3+ Lymphozyten Infiltrate zwischen den Proben der Synovia bei aseptischen Knie- oder Hüftprothesen.

Für das Ergebnis der gelaufenen Studie wurde nicht differenziert zwischen diffusen oder perivaskulär lokalisierten Lymphozyten, sondern die Anzahl von CD3+ Lymphozyten pro HPF in Regionen mit maximaler Infiltration gezählt, um die Einschränkungen des Einteilungssystems zu überwinden. Basierend auf diese Resultate, ist es realistischer, dass ein Abschnitt mit 100 Lymphozyten pro HPF ein relativ zu niedriger Wert ist, um die lymphozytäre Infiltration als exzessiv zu beschreiben. Tatsächlich fanden wir in einer früheren Studie über morphologische Veränderungen bei Metall/ Metall Hüft-Revisionen zur Schmerzentstehung (Zustin et al. 2009) bis zu 260 intraossäre Lymphozyten in der Kontrollgruppe bei Patienten mit Gelenkarthritis zur Zeit der Erstimplantation. Deswegen wurde ein eher konservatives Kriterium von 300 intraossären Lymphozyten zur Definition von exzessiver lymphozytärer Infiltration (Zustin et al. 2009, Zustin et al. 2010)genutzt.

Obwohl der Fokus speziell auf die Anzahl von T-Lymphozyten gelegt wurde, war diese Teilpopulation von entzündlichen Zellen in allen Zellen präsent. Wie auch immer, selbst wenn man spekuliert, dass einige dieser Patienten eine asymptomatische Metallunverträglichkeit haben, war dieses Ergebnis ziemlich

unerwartet und es fand sich dafür keine andere Erklärung, außer dem Fact, dass T-Lymphozyten einen gut etablierten Player im Orchester der periprothetischen Immunantwort repräsentieren bei Patienten mit gelockerten Metall/ PE- Prothesenpaarungen ohne rheumatische Ursache oder Metallunverträglichkeit.

6.3 Limitierungen der Studie

Es werden einige Limitierungen der Studie anerkannt. Zuerst, da die exakte Lokalisation der Biopsie nicht im Nachhinein beurteilt werden kann, wurden mögliche anatomische Variabilitäten in der Schicht der Synovialmembran ignoriert, beides innerhalb jedes Gelenkes und zwischen Knie- und Hüftgelenk. Ebenso ist es möglich, dass die Ausdehnung der Nekrobiose und die Weichteileinwanderung von Abnutzungspartikeln substantiell beeinflusst wird von der wechselnden Dicke von lockerem Weichgewebe zwischen den weniger elastischen fibrösen Gelenkkapseln und der synovialen Oberfläche. Aus demselben Grund konnte eine Kompression oder Einklemmung von periartikulärem Weichteilgewebe nicht ausgeschlossen werden, welche möglicherweise zu ischiämischen Veränderungen in den Synovialzotten beiträgt.

Zweitens, weil es generell akzeptiert ist, dass T-Lymphozyten pathogenetisch verlinkt sind mit Überempfindlichkeitsreaktionen vom verzögerten Typ (Skoglund and Egelrud 1991, Schmid et al. 2006, Mahendra et al. 2009, Thomas et al. 2009, Zustin et al. 2009) wurde die Anwesenheit von B-Lymphozyten und deren Anzahl oder die anderer entzündlicher Zellen nicht

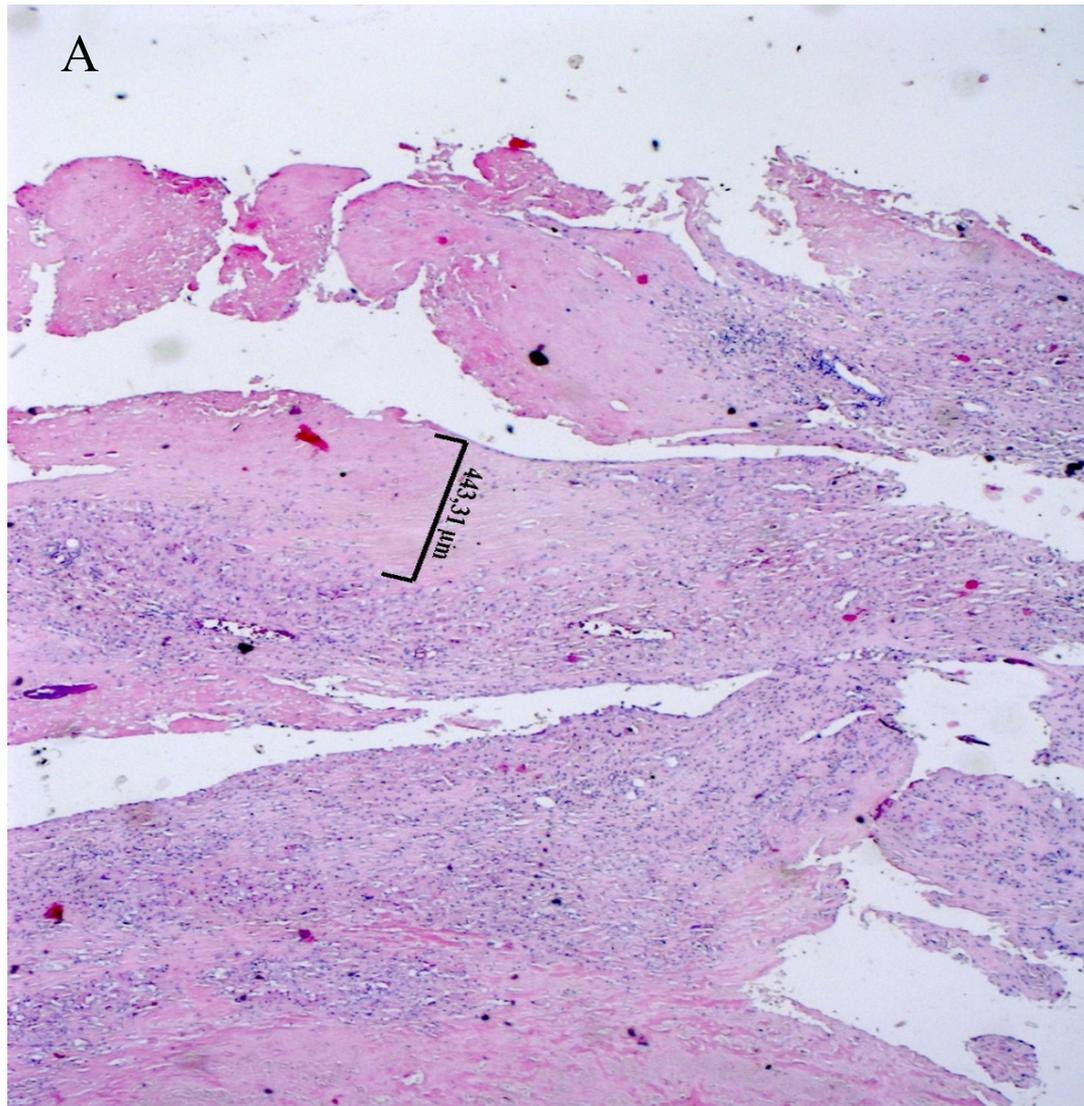
analysiert. Drittens wurden in 7 Fällen Metall- Partikel unter dem Lichtmikroskop beobachtet, trotzdem wurden weder Metall- Ionen- noch Oberflächen- Abrieb- Messungen durchgeführt, um die Menge an mikroskopisch nicht zu entdeckenden Metall-Partikeln zu beurteilen. Obwohl die Polyethylen Abriebpartikel in jeder Probe klar unter polarisierendem Licht klar zu sehen waren, wurde makroskopisch massiver Metallabrieb in jedem Studienfall gefunden. Viertens, auch wenn Patienten mit einer positiven Metallallergie in der Vorgeschichte nicht eingeschlossen wurden, konnte die Möglichkeit nicht ausgeschlossen werden, dass Fälle mit einer asymptomatischen latenten Hypersensibilität unter den Patienten versteckt waren. Schließlich haben Thyssen et al. (2009) die Prick- Test Datenbank analysiert und keine höherer Anzahl von Prothesen-Wechseln bei Patienten mit Metallallergien festgestellt. Außerdem war auch das Risiko einer Metallallergie in den operierten Fällen nicht erhöht (Thyssen et al. 2009).

7 Zusammenfassung

In Zusammenschau der Studien-Resultate wird folgendes unterstellt, sowohl synoviale Nekrobiose als auch T-Lymphozyteninfiltration sind gemeinsame Funde in Gewebe um aseptisch gelockerte Metall/ PE- Prothesenpaarungen ohne klinischen Verdacht auf Metallunverträglichkeiten zu repräsentieren. Deshalb sollte beides, sowohl die Nekrobiose, als auch die T-Lymphozyteninfiltration als unspezifisch für gelockerte Metall/ Metall-Paarungen und Metallunverträglichkeiten betrachtet werden.

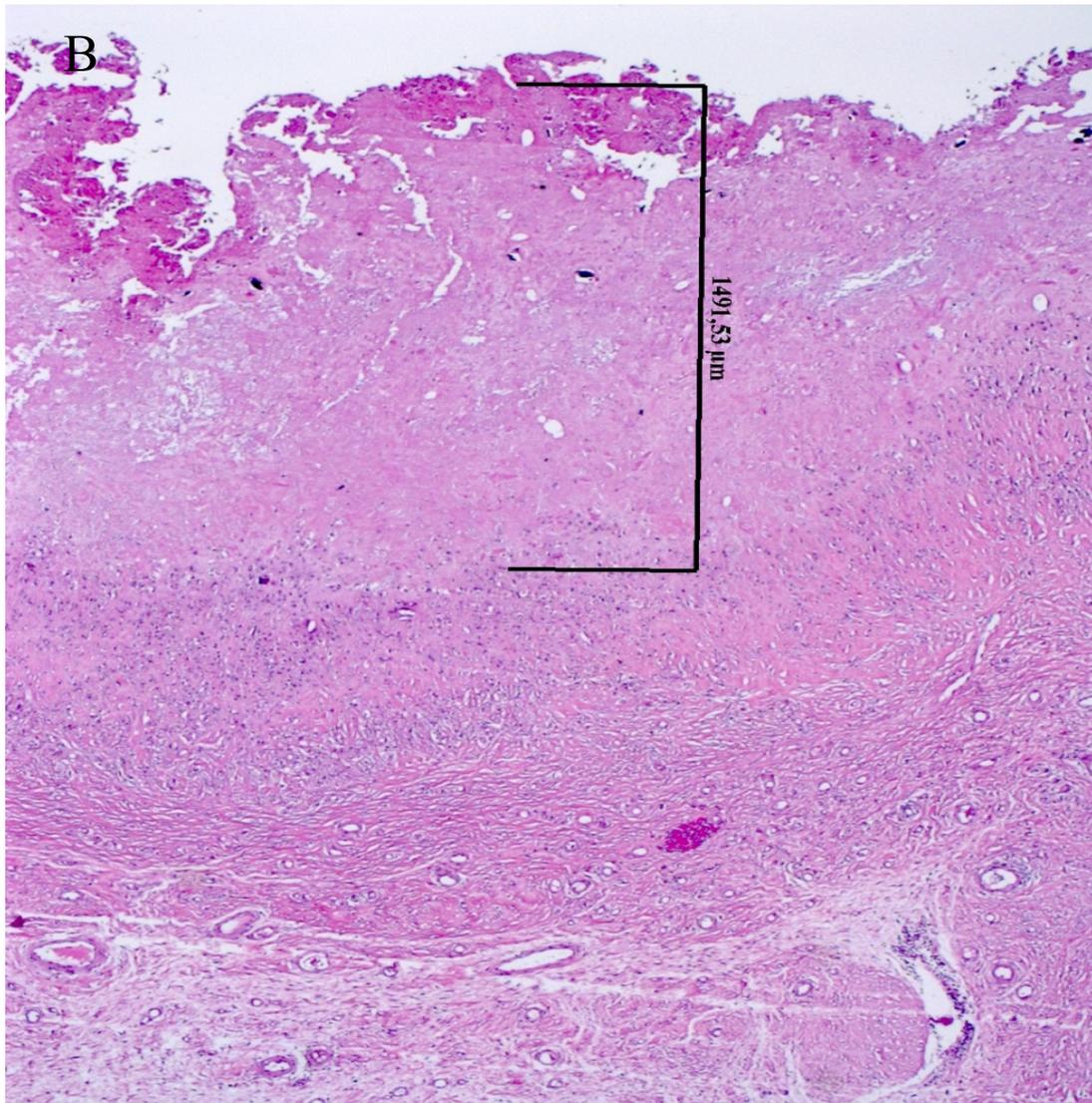
8 Anhang

Abbildung 1.



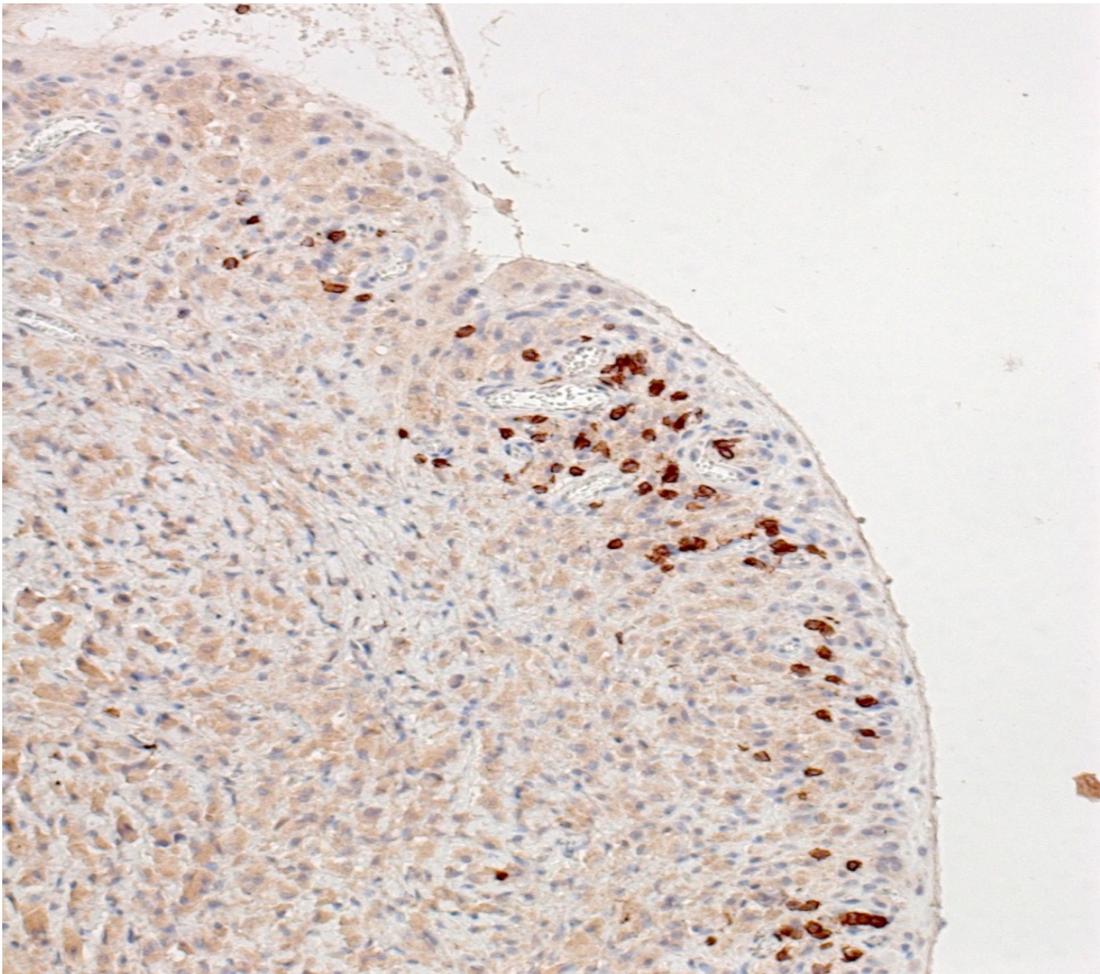
Histomorphometrie. (A) Lediglich fokale oberflächliche Nekrobiosen in der Synovialmembran.(Paraffineinbettung, Hämatoxylin-Eosin Färbung, Vergrößerung: ×50)

Abbildung 2.



Histomorphometrie. Ausgeprägte band-förmige Nekrobiose in den oberen Regionen der Synovialmembran. Beachte dichtes Makrophageninfiltrat von tieferen Abschnitten der Gelenkmembran. (Paraffineinbettung, Hämatoxylin-Eosin Färbung, Vergrößerung: ×50)

Abbildung 3.



Immunohistochemie. (A) Spärliches Infiltrat der Gelenkinnenhaut durch T-Lymphozyten.(Paraffineinbettung, Immunohistochemie, anti-CD3-Antikörper, Vergrößerung: $\times 100$)

Diagramm 1. Patientenkollektiv. Demographische Charakteristiken der Studienkohorte.

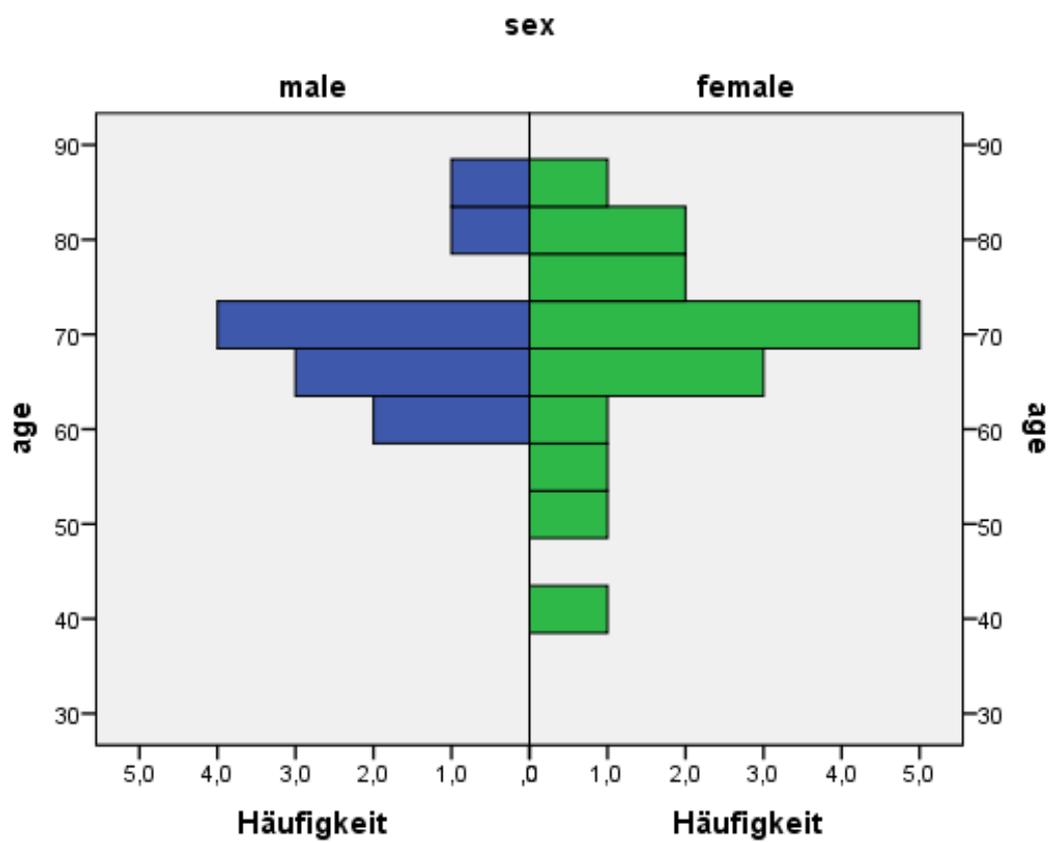


Diagramm 2. Verteilung von Hüft und Knieprothesen mit Implantationsdauer

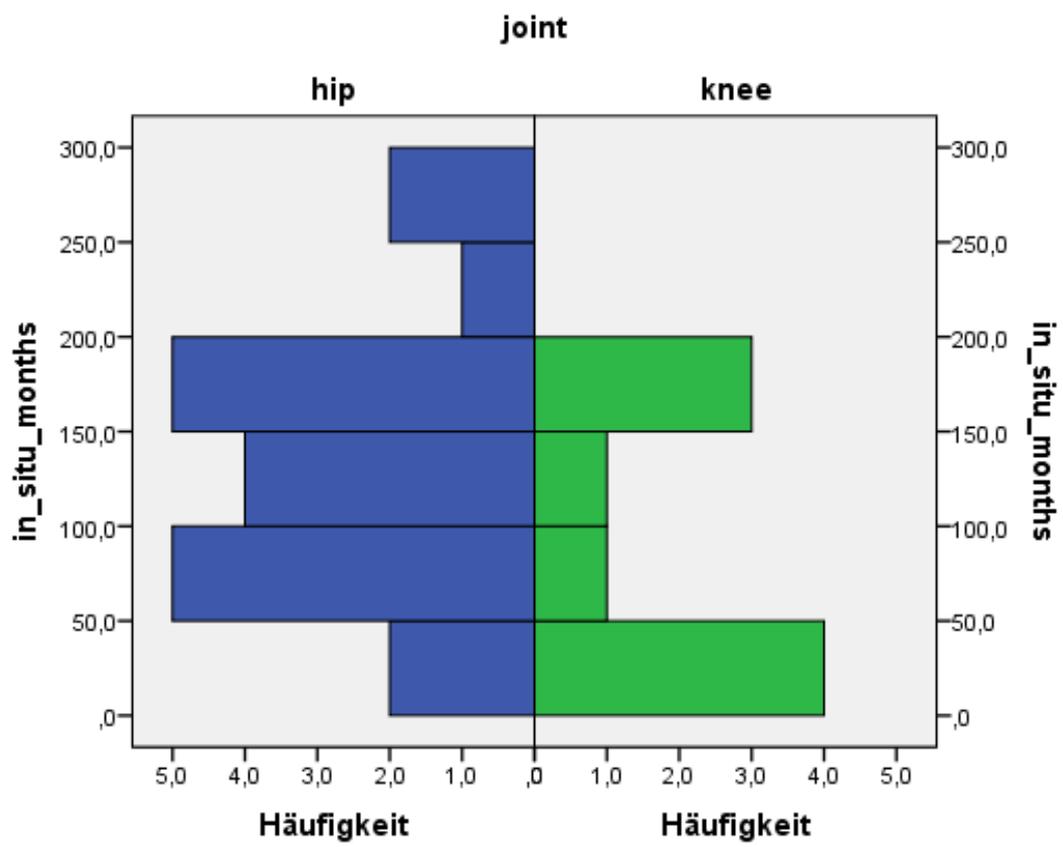


Diagramm 3. Häufigkeit von Männer und Frauen mit Standzeiten der Prothesen.

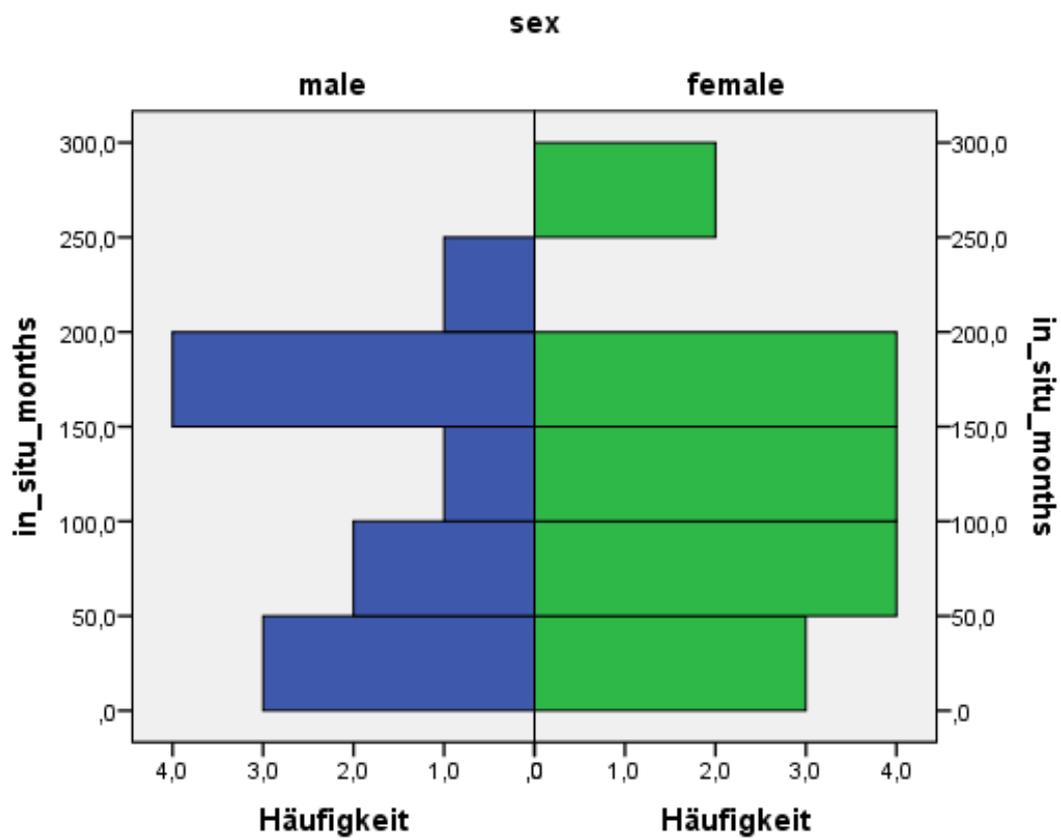


Diagramm 4. Balkendiagramm für tiefe vs. superfizielle Nekrobiose

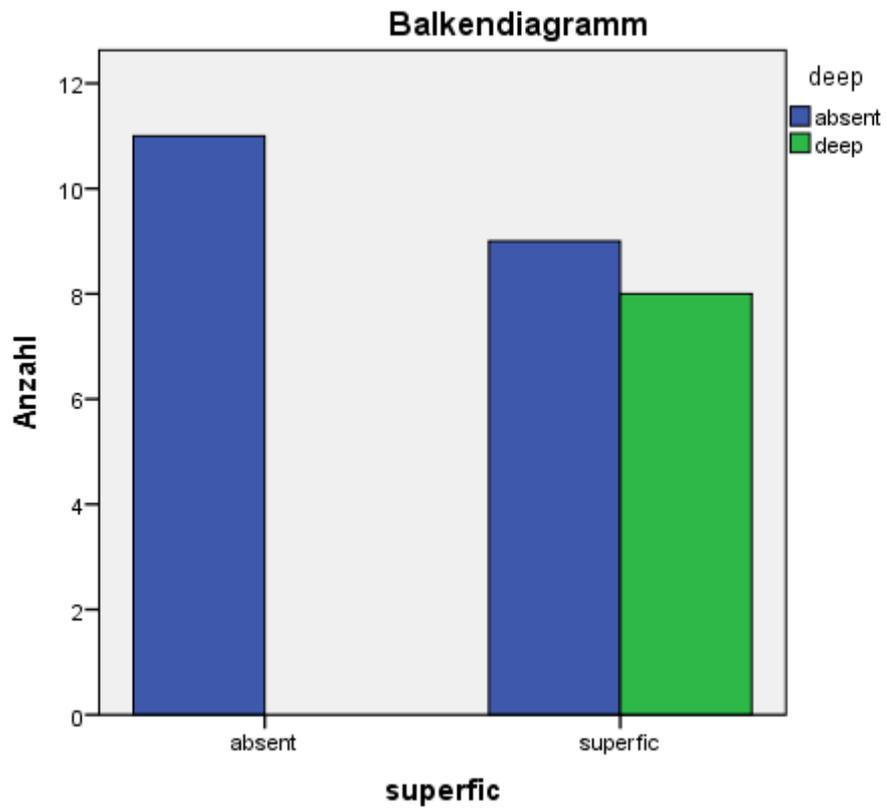
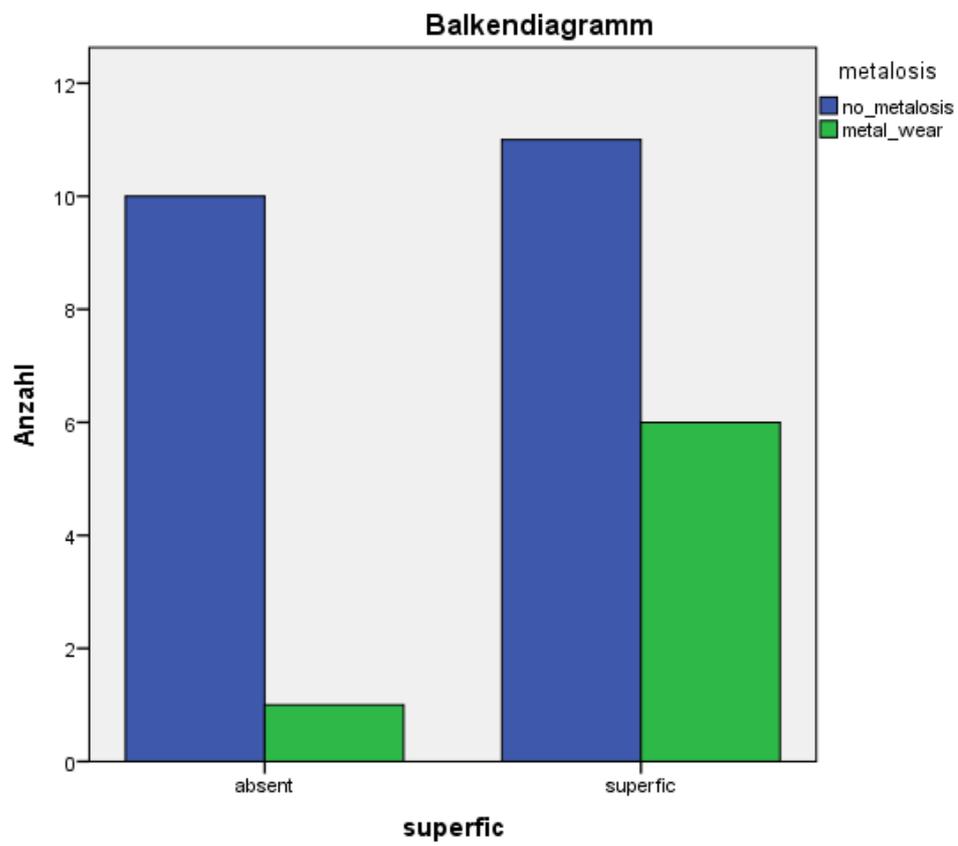


Diagramm 5. Zusammenhang von Metallose und oberflächlicher Nekrobiose.



9 Literaturverzeichnis

- Andreas, K., Lubke, C., Haupl, T., Dehne, T., Morawietz, L., Ringe, J., Sittinger, M. (2008). Key regulatory molecules of cartilage destruction in rheumatoid arthritis: an in vitro study. *Arthritis Res Ther*, 10(1), R9. doi: 10.1186/ar2358
- Aoe, T., & Saito, T. (1995). [Towards immuno-modulation through the molecular mechanism of lymphocyte activation]. *Nihon Rinsho*, 53(9), 2331-2339
- Aroukatos, P., Repanti, M., Repantis, T., Bravou, V., & Korovessis, P. (2010). Immunologic adverse reaction associated with low-carbide metal-on-metal bearings in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res*, 468(8), 2135-2142. doi: 10.1007/s11999-009-1187-x
- Bernard, L., Lubbeke, A., Stern, R., Bru, J. P., Feron, J. M., Peyramond, D., Groupe D'Etude Sur, L. O. (2004). Value of preoperative investigations in diagnosing prosthetic joint infection: retrospective cohort study and literature review. *Scand J Infect Dis*, 36(6-7), 410-416.
- Berry, D. J., Harmsen, W. S., Cabanela, M. E., & Morrey, B. F. (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-A(2), 171-177
- Bierer, B. E., Sleckman, B. P., Ratnofsky, S. E., & Burakoff, S. J. (1989). The biologic roles of CD2, CD4, and CD8 in T-cell activation. *Annu Rev Immunol*, 7, 579-599. doi: 10.1146/annurev.iy.07.040189.003051
- Bos, I. (2001). [Tissue reactions around loosened hip joint endoprotheses. A histological study of secondary capsules and interface membranes]. *Orthopade*, 30(11), 881-889.
- Bozic, K. J., & Rubash, H. E. (2004). The painful total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res*(420), 18-25.
- Burton, D. S., & Schurman, D. J. (1975). Hematogenous infection in bilateral total hip arthroplasty. Case report. *J Bone Joint Surg Am*, 57(7), 1004-1005.
- Campbell, P., Ebramzadeh, E., Nelson, S., Takamura, K., De Smet, K., & Amstutz, H. C. (2010). Histological features of pseudotumor-like tissues from metal-on-metal hips. *Clin Orthop Relat Res*, 468(9), 2321-2327. doi: 10.1007/s11999-010-1372-y
- Charnley, J. (1960). Anchorage of the femoral head prosthesis to the shaft of the femur. *J Bone Joint Surg Br*, 42-B, 28-30.

- Doorn, P. F., Mirra, J. M., Campbell, P. A., & Amstutz, H. C. (1996). Tissue reaction to metal on metal total hip prostheses. *Clin Orthop Relat Res*(329 Suppl), S187-205. (Fujishiro, Moojen, Kobayashi, Dhert, & Bauer, 2011)
- Fang, C. S., Harvie, P., Gibbons, C. L., Whitwell, D., Athanasou, N. A., & Ostlere, S. (2008). The imaging spectrum of peri-articular inflammatory masses following metal-on-metal hip resurfacing. *Skeletal Radiol*, 37(8), 715-722. doi: 10.1007/s00256-008-0492-x
- Fink, B. K., Fink, U., Hansen, M., Kirsch, C. M., & Pfahler, M. (1991). [The methods and place of digital subtraction arthrography of the hip in detecting endoprosthesis loosening]. *Rofo*, 155(3), 255-259. doi: 10.1055/s-2008-1033257
- Fujishiro, T., Moojen, D. J., Kobayashi, N., Dhert, W. J., & Bauer, T. W. (2011). Perivascular and diffuse lymphocytic inflammation are not specific for failed metal-on-metal hip implants. *Clin Orthop Relat Res*, 469(4), 1127-1133. doi: 10.1007/s11999-010-1649-1
- Furnes, O, Havelin, LI, Espehaug, B, Steindal, K, Soras TE. Bergen: Report of the Norwegian Arthroplasty Register 2007: 1-50
- Gallo, J., Kaminek, P., Ticha, V., Rihakova, P., & Ditmar, R. (2002). Particle disease. A comprehensive theory of periprosthetic osteolysis: a review. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 146(2), 21-28.
- Gehrke, T., Sers, C., Morawietz, L., Fernahl, G., Neidel, J., Frommelt, L., & Krenn, V. (2003). Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand is expressed in resident and inflammatory cells in aseptic and septic prosthesis loosening. *Scand J Rheumatol*, 32(5), 287-294
- Goldring, S. R., Schiller, A. L., Roelke, M., Rourke, C. M., O'Neil, D. A., & Harris, W. H. (1983). The synovial-like membrane at the bone-cement interface in loose total hip replacements and its proposed role in bone lysis. *J Bone Joint Surg Am*, 65(5), 575-584.
- Hansen, T., Otto, M., Buchhorn, G. H., Scharnweber, D., Gaumann, A., Delank, K. S., Kirkpatrick, C. J. (2002). New aspects in the histological examination of polyethylene wear particles in failed total joint replacements. *Acta Histochem*, 104(3), 263-269.
- Kißlinger, E, Wessinghage, D. Überlegungen zum Einsatz der Überlebens-Analyse in der Medizin, dargestellt an Langzeitergebnissen von 544 vollzementierten Müller-Bogenschaft-Hüftendoprothesen. *Aktuel Rheumatol* 1995;20:239-45

- Krismer, M., Stockl, B., Fischer, M., Bauer, R., Mayrhofer, P., & Ogon, M. (1996). Early migration predicts late aseptic failure of hip sockets. *J Bone Joint Surg Br*, 78(3), 422-426.
- Kruckhans, A. R., & Dustmann, H. O. (2004). Indications, methods, and results of cemented, hybrid, and cement-free implantation of THR. *Surg Technol Int*, 12, 253-257
- Lohmander, L. S., Engesaeter, L. B., Herberts, P., Ingvarsson, T., Lucht, U., & Puolakka, T. J. (2006). Standardized incidence rates of total hip replacement for primary hip osteoarthritis in the 5 Nordic countries: similarities and differences. *Acta Orthop*, 77(5), 733-740. doi: 10.1080/17453670610012917
- Mahendra, G., Pandit, H., Kliskey, K., Murray, D., Gill, H. S., & Athanasou, N. (2009). Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties. *Acta Orthop*, 80(6), 653-659. doi: 10.3109/17453670903473016
- Morawietz, L., Gehrke, T., Classen, R. A., Barden, B., Otto, M., Hansen, T., Krenn, V. (2004). [Proposal for the classification of the periprosthetic membrane from loosened hip and knee endoprostheses]. *Pathologe*, 25(5), 375-384. doi: 10.1007/s00292-004-0710-9
- Muller, M., Morawietz, L., Hasart, O., Strube, P., Perka, C., & Tohtz, S. (2008). Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res*, 3, 31. doi: 10.1186/1749-799X-3-31
- Naper, C., Vaage, J. T., Lambracht, D., Lovik, G., Butcher, G. W., Wonigeit, K., & Rolstad, B. (1995). Alloreactive natural killer cells in the rat: complex genetics of major histocompatibility complex control. *Eur J Immunol*, 25(5), 1249-1256. doi: 10.1002/eji.1830250518
- Ng, V. Y., Lombardi, A. V., Jr., Berend, K. R., Skeels, M. D., & Adams, J. B. (2011). Perivascular lymphocytic infiltration is not limited to metal-on-metal bearings. *Clin Orthop Relat Res*, 469(2), 523-529. doi:10.1007/s11999-010-1570-7
- Pandit, H., Glyn-Jones, S., McLardy-Smith, P., Gundle, R., Whitwell, D., Gibbons, C. L., Murray, D. W. (2008). Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br*, 90(7), 847-851. doi: 10.1302/0301-620X.90B7.20213
- Pandit, H., Vlychou, M., Whitwell, D., Crook, D., Luqmani, R., Ostlere, S., Athanasou, N. A. (2008). Necrotic granulomatous pseudotumours in bilateral resurfacing hip arthroplasties: evidence for a type IV immune

response. *Virchows Arch*, 453(5), 529-534. doi: 10.1007/s00428-008-0659-9

- Pizzoferrato, A., Stea, S., Savarino, L., Granchi, D., & Ciapetti, G. (1994). Histomorphometric evaluation and pathogenesis of prosthetic loosening. *Chir Organi Mov*, 79(4), 245-255
- Schmid, D. A., Depta, J. P., & Pichler, W. J. (2006). T cell-mediated hypersensitivity to quinolones: mechanisms and cross-reactivity. *Clin Exp Allergy*, 36(1), 59-69. doi: 10.1111/j.1365-2222.2006.02402.x
- Schnabel, P, Borelli, S : Endoprothesenregister: Höchsten Anforderungen Genügen, *Dtsch Arztebl* 2011; 108(48): A-2598 / B-2170 / C-2142
- Skoglund, A., & Egelrud, T. (1991). Hypersensitivity reactions to dental materials in patients with lichenoid oral mucosal lesions and in patients with burning mouth syndrome. *Scand J Dent Res*, 99(4), 320-328
- Strube, P., Perka, C., & Tohtz, S. (2008). Diagnosis of periprosthetic infection following total hip arthroplasty--evaluation of the diagnostic values of pre- and intraoperative parameters and the associated strategy to preoperatively select patients with a high probability of joint infection. *J Orthop Surg Res*, 3, 31. doi: 10.1186/1749-799X-3-31
- Thomas, P., Braathen, L. R., Dorig, M., Aubock, J., Nestle, F., Werfel, T., & Willert, H. G. (2009). Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation. *Allergy*, 64(8), 1157-1165. doi: 10.1111/j.1398-9995.2009.01966.x
- Thyssen, J. P., Jakobsen, S. S., Engkilde, K., Johansen, J. D., Soballe, K., & Menne, T. (2009). The association between metal allergy, total hip arthroplasty, and revision. *Acta Orthop*, 80(6), 646-652. doi: 10.3109/17453670903487008
- Torres-Nagel, N., Kraus, E., Brown, M. H., Tiefenthaler, G., Mitnacht, R., Williams, A. F., & Hunig, T. (1992). Differential thymus dependence of rat CD8 isoform expression. *Eur J Immunol*, 22(11), 2841-2848. doi: 10.1002/eji.1830221113
- Urban, R. M., Jacobs, J. J., Gilbert, J. L., & Galante, J. O. (1994). Migration of corrosion products from modular hip prostheses. Particle microanalysis and histopathological findings. *J Bone Joint Surg Am*, 76(9), 1345-1359.
- Willert, H. G., Broback, L. G., Buchhorn, G. H., Jensen, P. H., Koster, G., Lang, I., Schenk, R. (1996). Crevice corrosion of cemented titanium alloy stems in total hip replacements. *Clin Orthop Relat Res*(333), 51-75.

- Willert, H. G., Buchhorn, G. H., Fayyazi, A., Flury, R., Windler, M., Koster, G., & Lohmann, C. H. (2005). Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am*, 87(1), 28-36. doi: 10.2106/JBJS.A.02039pp
- Wirtz, D. C., Heller, K. D., & Niethard, F. U. (1998). [Biomechanical aspects of load-bearing capacity after total endoprosthesis replacement of the hip joint. An evaluation of current knowledge and review of the literature]. *Z Orthop Ihre Grenzgeb*, 136(4), 310-316. doi: 10.1055/s-2008-1053743
- Zustin, J., Amling, M., Krause, M., Breer, S., Hahn, M., Morlock, M. M., Sauter, G. (2009). Intraosseous lymphocytic infiltrates after hip resurfacing arthroplasty : a histopathological study on 181 retrieved femoral remnants. *Virchows Arch*, 454(5), 581-588. doi: 10.1007/s00428-009-0745-7
- Zustin, J., Hahn, M., Morlock, M. M., Ruther, W., Amling, M., & Sauter, G. (2010). Femoral component loosening after hip resurfacing arthroplasty. *Skeletal Radiol*, 39(8), 747-756. doi: 10.1007/s00256-009-0862-z

10 Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Sauter, der es mir ermöglicht hat, an seinem Institut eine externe Doktorarbeit durchzuführen.

Herzlich danke ich meinem Doktorvater Herrn Privatdozent Dr. Jozef Zustin für die Überlassung des Themas, für seine fachliche Begleitung und das stete Interesse am Voranschreiten dieser Arbeit.

11 Lebenslauf

Name	Jens- Peter Rosenberg
Wohnort	21339 Lüneburg, Lupmerfeld 25
Geburtsdatum	21.08.1961 in Lüneburg
Familienstand	verheiratet seit 16.08.1989 mit Angelika Rosenberg, geb. Evers
Kinder	Ingmar, geboren 1980, Tilman und Kilian geboren 1990
Eltern:	Jürgen Rosenberg, Polizeibeamter i.R. Inge Rohr-Rosenberg, geb. Garbers Verwaltungsangestellte i.R.
Schulische Bildung	
1968 bis 1971	Grundschule Heiligengeistschule Lüneburg
1971 bis 1980	Gymnasium Johanneum Lüneburg
Abschluss	Abitur
1980 bis 1980	Grundwehrdienst Teil I
1980 bis 1986	Studium Universität Hamburg
1986 bis 1987	Praktisches Jahr in Wilhelmshaven und Lüneburg
20.05.87 Berufliche Tätigkeit	Approbation in Hannover
1987	Pflegediensthelfer Städt.KH Lüneburg
1987 bis 1988	Restgrundwehrdienst als Truppenarzt an der Führungsakademie der Bundeswehr in Hamburg
1988	Wehrübung als Brigadearzt in Lüneburg
1988 bis 1992	Truppenarzt PzBtl 84 in Lüneburg
1992 bis 1993	Assistenzarzt Radiologie Bundeswehrkrankenhaus Hamburg

1993 bis 1994	Assistenzarzt Orthopädie Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
1994 bis 1995	Assistenzarzt Chirurgie Bundeswehrkrankenhaus Hamburg
1995 bis 1999	Assistenzarzt Orthopädie Kreiskrankenhaus Winsen/Luhe
10.06.1998	Facharztprüfung Orthopädie in Hannover
Seit 1999	Niederlassung als Facharzt für Orthopädie in Gemeinschaftspraxis in Seevetal-Maschen

12 Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Unterschrift: