HISTOPATHOLOGISCHER GELENK-ENDOPROTHESEN-PARTIKELALGORITHMUS

V. KRENN¹, P. THOMAS², M. THOMSEN³, J.P. KRETZER⁴, S. USBECK⁵, L. SCHEUBER⁵, W. RÜTHER⁶, R. v. WELSER⁷, F. HOPF¹, M. HUBER⁸

- 1. MVZ-Zentrum für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik, Trier
- ^{2.} Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie, Ludwig-Maximilians-Universität, München
- 3. DRK Klinik, Baden-Baden
- 4. Labor für Biomechanik und Implantatforschung, Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie, Universitätsklinikum Heidelberg
- ^{5.} CeramTec GmbH, Abteilung Wissenschaft, Plochingen
- 6. Klinik und Poliklinik für Orthopädie, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
- 7. Zentrum für Endoprothetik, Krankenhaus Schongau, Weilheim-Schongau
- ^{8.} Pathologisch-bakteriologisches Institut, Otto Wagner Spital, Wien, Österreich

Abstract

Materials from joint endoprothesis are the source for particle induced reactions in the SLIM (Synovia Like Interface Membrane) which are relevant for endoprosthetic pathologies especially in aseptic prosthesis loosening. The identification of wear particles in the SLIM is due to the heterogeneity of implant materials, due to the complexity of particle genesis and its differential diagnosis to non prosthesis-material particles a great challenge for histopathologists. This "particle algorithm" is based on 1) conventional transmitted light microscopy with a guide to sizing, shaping and coloring 2) polarization optical criteria and 3) enzyme-histochemical properties (oil red O staining and Prussian blue reaction). Based on these criterias the complete spectrum of particles in the SLIM may be defined including non-ferrous metals and metal alloys, ferrous metals, wear particle corrosion, ceramic particles, bone cement (polymethyl methacrylate, PMMA) particles, PMMA additives such as X-ray contrast medium (zirconium dioxide or barium sulfate), and non-metallic and non-ceramic materials (polyethylene particles, carbon particles, silicon). The most relevant non prosthesis-material particles include calciumpyrophosphate, urate, calciumcarbonates and hemosiderin. Since in principle all wear particles may exert inflammatory or immunological properties, the diagnosis of particle induced inflammatory or immunological reactions should be carried out in the context of the Consensus-Classification of the SLIM leading to a definite SLIM type classification. In respect of the particle heterogeneity an open web based "particle algorithme" would be helpful which could include all material particles in a rapid changing field of material science. For histopathological diagnosis a "particle score" for the SLIM is recommended evaluating 1) the predominant prosthesis-material particle type in respect to micro-, and macroparticles, 2) the existence of non prosthesis-material particles and 3) the quantification of particle induced necrosis and lymphocytosis.

Keywords: joint prosthesis, aseptic prosthesis loosening, wear particles, SLIM, particle algorithm

Corresponding author: Prof. Dr. med. Veit Krenn, krenn@patho-trier.de

Einleitung

Ein weitreichendes klinisches und sozioökonomisches Problem stellen Gelenk-Endoprothesen assoziierte Pathologien dar. Die kontinuierlich steigende Anzahl von Primärimplantationen ist mit einer Zunahme von orthopädisch-chirurgischen Re-Interventionen und Prothesenwechseln verbunden. Amerikanische und Europäische Studien zeigen bei einer Zehn-Jahres-Standzeit eine Überlebensrate der Hüftendoprothesen zwischen 88% und 94% [1, 8, 30, 31]. Die



deutsche Bundesgeschäftsstelle für Qualitätssicherung gGmbH konnte für das 2008 **Jahr** in Deutschland 22.628 Hüftendoprothesen /Komponenten-Wechsel und 10.376 Knieendoprothesen/Komponenten-Wechsel registrieren (info.bqs-online.de). Dieser Entwicklung Rechnung tragend wurde das Deutsche Endoprothesenregister (EPRD) 2010 gegründet (www.eprd.de), welches sich derzeit in einer Erprobungsphase befindet [30].

Bei Prothesenrevisionen (Revisonsendoprothetik) und bei arthroskopischer Voruntersuchung ("Prärevisionsdiagnostik") ist als Beitrag zur Ursachenklärung des Endoprothesenversagens eine histopathologische Diagnostik empfohlen [69].

Dazu bietet sich die histopathologische Klassifikation gemäß der Konsensus-Klassifikation der SLIM, Synovia-Like Interface Membrane [44, 56, 58, 59,61] an, die als Qualitätsstandard für die Diagnostik vorgeschlagen wurde [59, 69].

Die Konsensus-Klassifikation der SLIM (Synovia Like Interface Membrane) bildet die Gesamtheit der entzündlichen [33, infektiösen [19, 22, 24, 40, 43, 52, 63, 65, 78], 77], [75, fibrotischen, immunologischen 29, 42] funktionellen [12, und ossären /metabolischen Erkrankungen [5, 15, 16, 23, 86, 64] durch histopathologische Kriterien ab. Insbesondere durch den SLIM Typ I und den SLIM Typ III sind die Prothesenpartikelinduzierten Erkrankungen beschrieben.

Durch Prothesenpartikel induzierte Reaktionen stellen ein wesentliche Ursache ein Gelenkimplantat-Versagen dar [2, 4, 6, 32, 35, 38, 46, 50, 53, 60, 73]. In der histopathologischen Begutachtung kommt sowohl der

Partikelidentifikation als auch der Diagnostik Partikel-induzierter Reaktionen ein hoher Stellenwert zu. Die Vielfalt der Endoprothesenmaterialien und die Unterschiedlichkeit der Partikelentstehung erklären die morphologische Heterogenitiät der Partikel, die eine Partikelcharakterisierung verlangt. Aus diesen Gründen wurde ein "Histopathologischer Partikelalgorithmus" entwickelt (Diagramm 1), der mit geringem methodischem Aufwand eine orientierende Partikel-Identifikation in der SLIM und eine Abgrenzung zu Nicht-Prothesenmaterial-Partikel ermöglicht und dadurch zur Abklärung des Prothesenversagen beiträgt.

Eine vollständige Abklärung von Gelenk-Endoprothesen-Pathologien basiert auf einer interdisziplinären Kooperation und beinhaltet SLIMneben der histopathologischen Klassifikation Partikeliden-tifikation, und biomechanische, klinische [3], mikrobiologische [47, 51], allergologische [75, und radiologische /bildgebende 77] Befunde Idealfall [9] sowie im eine physikalische Partikelidentifikation z.B.: energy dispersive x-ray (EDX) und/oder der **Fourier** transform infrared microspe-Somit sollte ctroscopy, FTIR [46].endgültigen histopathologischen Befund einer SLIM-Klassifikation/Diagnose zusammenfassende Bewertung erfolgen. Eine Begutachtung makroskopische des Endoprothesen-Explantates den Pathologen wäre wünschenswert hat sich aber noch nicht als ein diagnostischer Standard durchgesetzt.

Unter dem Begriff "Partikel" versteht man im histopathologischen Kontext anorganische

kleinst-Materialien. "Prothesenpartikel" gehen von jenen Materialien aus, die die Prothese komponieren, und von jenen Materialien, die der Befestigung der Prothese am Knochen dienen. Als "nicht-Prothesen-Partikel" werden solche Partikel verstanden, die im Zusammenhang mit der Prothesenoperation aber unabhängig von der Endoprothese eingebracht wurden (z.B. metallische Bohr-/Sägeabriebe, Fadennähte) oder die von anderen Implantaten als der Endoprothese herrühren (z.B. Residuen von Vorimplantaten, Osteosynthesen, Knochenersatzmaterial) oder die nach bzw. vor der Implantation unabhängig von der Endoprothese vor Ort, endogen aufgekommen sind (z.B. Blutungsfolgen, Kalzifikationen, Uratkristalle).

Partikelgenese von Gelenkprothesen-Materialien

Die Gelenkprothesen-Material-Partikel entstehen durch physikalisch/ mechanisch Mechanismen [46, 60] wobei folgende Pathogenese-Wege unterschieden werden: Der adhäsive Abrieb entsteht durch eine vorübergehende Bindung der artikulierten Oberfläche unter mechanischer Last im Sinne einer mechanischen Fragmentierung und Herauslösung der Partikel von der Oberfläche. Als abrasiver Abrieb wird eine Partikelentstehung bei Vorliegen unterschie-dlicher Härtegrade der Materialien verstanden. Insbesondere wird bei weichen Oberflächen eine Ablösung von Partikeln begünstigt. Unter dem sogenannten Ermüdungsabrieb wird eine Anhäufung von mechanischem Stress an der Gelenkendoprothesen-Oberfläche des Implantates verstanden. Folgende weitere Faktoren werden für die Freisetzung von Partikeln diskutiert [46, 60].

Die Zusammensetzung und die physikalischen Eigenschaften des Materials; Zugfestigkeit des Materials (insbesondere bei nicht metallischen Materialien,) die Art der sog. Komponentenverarbeitung; die Dicke der Komponenten; Sterilisationsverpackungs- und alterungsbedingte Faktoren [46, 60]. Im Hinblick auf das Endoprothesendesign sind folgende Qualitäten entscheidend [46, 60]: Die Beschaffenheit der Artikulationsoberfläche, die Materialzusammensetzung, die Anpassung der Prothese an physiologische und pathologische Bedingungen.

Durch Impingement (Funktionsbeeinträchtigung der Gelenk/Prothesen-beweglichkeit) und Dislokation der Prothese kann ein Verschleiß nicht nur an den eigentlichen artikulierenden Grenzflächen der Prothese stattfinden, sondern es können neue nichtartikulierende Kontaktflächen im Sinne eines Drittkörperabrieb Pathogenese-relevant werden [46]. Dies beinhaltet beispielsweise auch das periimplantäre Kompartiment bei zementierten Prothesen, oder bei Mehrfachrevisionen die Materialresiduen der Erstimplantates bzw. der Vorimplantate.

Exogene Faktoren umfassen Gewicht, körperliche Aktivität, Alter und Geschlecht des Patienten. Formal pathogenetisch wird durch die Freisetzung von Partikeln in das periimplantäre Kompartiment eine Abfolge von inflammatorischen Reaktionen herbeigeführt, welche die Ansammlung von Partikeln in den Makrophagen mit Partikelphagozytose, eine mögliche Granulombildung sowie die Freisetzung von knochendestruierenden Interleukinen / inflammatorischen Mediatoren umfasst [26, 27, 37, 46, 60,62].



Material und Methoden

Kriterien für die Histopathologische Partikelidentifikation in der SLIM

Der hier vorgestellte Partikel-Identifikations-Prozess von Gelenkprothesen-Materialien (Diagramm 1) bezieht sich auf bereits bekannte lichtmikroskopische Kriterien zur Partikel-Charakterisierung [9, 10, 11, 13, 33, 34, 45, 60, 80] und basiert zusätzlich auf Anwendung und Abgleich dieser Kriterien auf definierte endoprothetische Revisions-Fälle (n=10)Kenntnis des mit Prothesentypus/Hersteller, Prothesen-Materialzusammensetzung, der Materialkombination, der Standzeit und des klinischen Verlaufes.

HE-Färbung, Berliner-Blaureaktion, Öl-Rot-Färbung

Die HE-Färbung und Berliner-Blaureaktion wurde vollautomatisch mit dem Leica ST 4040 Färbemodul durchgeführt. Mit Xylol wurden die Untersuchungsmaterialien deparaffiniert, anschlie-ßend in einer Ethanolreihe behandelt und mit Leitungswasser gespült. Es folgte die Kernfärbung, bei der viermal für jeweils zwei Minuten die Objektträger in Hämatoxylin nach Harris (Hämatoxylin nach Harris, Surgipath, Richmond, Illinois, USA) anschließend wurden die Objektträger in 70%-iges Ethanol unter Zusatz von 25%-iger Salzsäure eingetaucht und die verbleibende Lösung mit Leitungswasser abgespült. Die Hintergrundfärbung erfolgte viermal mit Eosin (Eosin Y, Sigma-Aldrich, St. Louis, Missouri, USA) für jeweils zwei Minuten. Schließlich wurden die Schnittpräparate mit einer aufsteigenden Ethanolreihe behandelt, woraufhin erneutes dreimaliges Eintauchen in Xylol für jeweils zwei Minuten erfolgte. Die Öl-Rot-Färbung wurde gemäß des publizierten Färbeprotokolls [33] nicht automatisiert sondern per Hand durchgeführt. Die Eindeckung aller Präparate erfolgte mittels eines Eindeckautomaten (Eindeckautomat CV5030, Leica, Wetzlar) unter Verwendung des Eindeckmittels Fixogum.

Partikel-Größendefinitionen

Prothesenmaterial-Partikel-Die Größenangaben basieren mehrheitlich auf tierexperimentelle Daten [45]. Eine einheitliche Größen-Definition von Makropartikel und Mikropartikel von Prothesenmaterialien hat sich aufgrund der Methodenvielfalt und des dadurch bestimmten Auflösungsvermögen für die Partikelidentifikation nicht durchgesetzt. Die histopathologische Partikelidentifikation in der SLIM ist durch das Auflösungsvermögen des Lichtmikroskopes bestimmt. Mikrobis Nano-Partikel und Metallionen werden folglich nicht detektiert. Aus Gründen der histopathologischen Diagnostik wird vorgeschlagen zwischen Mikropartikel (in Makrophagen phagozytiert, \leq 5 μm) Makropartikel (extrazellulär oder in multinukleären Riesenzellen phagozytiert, ≥ 5 µm bis mehrere mm) zu unterscheiden. Die Partikel-Größen wurden durch einer Computergestützten morphometrischen Analyse (Leica DM 2005, microsystems framework 2007) ermittelt.

Partikel-Algorithmus

Prothesen-Abriebpartikel in der SLIM sind aufgrund der Vielzahl von Implantatmaterialien und aufgrund der hohen Variabilität der Partikelgenese und der damit verbundenen geweblichen Antwort heterogen ausgebildet



[13, 33, 34, 38, 45, 50, 54, 66, 67, 79, 82, 83, 84, 85]. Im histopathologischen Partikel-Algorithm sind die lichtmikroskopischen und enzymhistochemischen Qualitäten der Partikel im HE-Schnittpräparat für die Wertigkeit einer Prothesenabrieb-Partikel-Identifikation sowie die Abgrenzung zu nicht-Abriebpartikeln in der SLIM zusammengefasst (Diagramm 1).

Dadurch ist eine orientierende histopathologische Partikel-identifikation möglich.

Um die Anschaulichkeit der Partikel-Morphologie in der SLIM zu vereinfachen wurden sämtliche Partikel in gleicher (Balken: $100\mu m$) Vergrößerung und mehrheitlich unter gleichen Konditionen (HE einfache **Durchlicht-Analyse**) Färbung, dargestellt.

Die Partikelund Abriebpartikel-Charakterisierung in der SLIM erfolgt in konventionell gefärbten HE-Paraffinbasiert Schnittpräparaten und auf drei Kriterien: 1) Lichtmikroskopischmorphologische Charakteristika mit einer orientierenden Bestimmung von Größe, Form und Farbe 2) Polarisationsoptische Eigenschaften und 3) auf enzymhistochemischen Charakteristika, in der Öl-Rot-Färbung [33] und der Berliner-Blau-Reaktion (Diagramm 1). Es sind neben den lichtmikroskopischen, enzymhistochemischen Eigenschaften und Größenangaben Abriebpartikeln auch die Differentialdiagnose zu nicht-Abriebpartikeln (z.B.: endogenen Kristall-Depositionen, Blutungsresiduen) erläutert.

Diese histopathologische Prothesenmaterial-Partikel-identifikation ist eine orientierende Identifikation in der SLIM. Die definitive, physikalische Materialiden-tifikation von Abriebpartikeln, insbesondere von Metall- und Keramik-Partikeln ist nur durch physikalische, hochauflösende Verfahren, beispielsweise der energy dispersive x-ray (EDX) und/oder der Fourier transform infrared microspectroscopy (FTIR) möglich [46].

Histologische Partikel-Charakterisierung in der SLIM

Polyethylen-Partikel

Lichtmikroskopischer Partikelbefund

Polyethylen (PE) ist ein synthetisches, organisches Polymere (sog. Kettenpolymerisat von Ethen), Niederdruck- PE (HD-PE oder Hart -PE) zeigt eine hohe Konsistenz und ist abriebfester als Weich-PE und findet daher in der Endoprothetik Anwendung. PE gelangt in unterschiedlichen Modifikationen Einsatz: In Abhängigkeit des Vernetzungsgra-(PE-hochvernetzt XL-PE, = nichthochvernetzt = PE), der Länge (UHMW-PE, crosslinked, ultrahochmolekular-gewichtiges Polyethylen) und durch Zusatzstoffbeimengung (z.B.: Karbonbeimengung; CFR-PEEK (carbonfaserverstärktes Polyetheretherketon) liegen unterschiedliche PE-Typen vor. In Abhängigkeit des PE-Typus, der Materialkombination und des mechanischen Prothesenbelastungsmodus liegen unterschiedliche Partikelformen vor [60, 85]. Hochvernetzte Polyethylene sind mehrheitlich mikropartikulär, nicht-hochvernetzte Polyethylene mehrheitlich makropartikulär, wobei der mechanische Belastungsmodus auch einen Einfluss auf die Partikelgröße besitzt. In Abhängigkeit der Partikelgröße ist eine lichtmikroskopische Unterscheidung von PE-Makropartikeln (> 5 µm bis mehrere mm) und



PE-Mikropartikeln (< 5 μm) möglich. Sehr auffällig und markant sind die polarisationsoptisch doppelbrechenden spangenförmigen Polyethylen-Makropartikeln multinukleären Riesenzellen vom Fremdkörper-Typ (Abb 1a). Diese können durch den mechanischen Schneidevorgang auch partiell herausgerissen werden. In der HE-Färbung sind Polyethylen- Mikropartikeln (hochvernetztes PE) nur indirekt in Makrophagen durch eine auffällige, grenzwertig erkennbare, granuläre, gering basophile zytoplasmatische Reaktivität nachweisbar, die Öl-Rot-Färbung [33,60] ermöglicht die eindeutige Detektion von intrazytoplasmatischen, mikropartikulären Polyethylen.

Silikon-Partikel

Lichtmikroskopischer Befund

Silikone sind synthetische Polymere aus Silicium und Sauerstoff und nehmen eine Zwischenstellung zwischen anorganischen und organischen Verbindungen ein. Der Silikonspacer nach Swanson stellt nach wie vor den Goldstandard in der Endoprothetik des MCP- und PIP-Gelenks dar. Der Spacer wächst nicht fest im Knochen ein, sondern wird bindegewebig, periimplantär umhüllt. Es verbleibt auch im Falle eines Implantat-Aufbrauches oder einer Implantat-Fragmentierung eine fibröse Reststabilität. In der sog Silikonsynovialitis [71] stellen sich intrasynoviale oder intrakapsuläre, polyzyklische, zum Teil rectanguläre Makro-Partikel (bis mehrere mm) dar. Diese sind schwach weis-farben und/oder teilweise herausgelöst und sind durch eine geringfügige polarisationsoptisch doppelbrechender Eigenschaft charakterisiert.

Carbonfasern

Lichtmikroskopischer Befund

Kohlenstoff-Fasern) Carbonfasern (sog. sind Fasern aus kohlenstoffhaltigen Ausgangsmaterialien, die in graphitartig angeordneten Kohlenstoff umgewandelt werden. Carbon-Fasern zeigen keine polarisationsoptische Eigenschaft, sind durch eine schwarze Farbe gekennzeichnet, weisen einen Durchmesser von etwa µm 5-8 auf, die Länge der Fasern ist variable: Carbon-Fasern können im nicht-fragmentierten Zustand eine Länge bis zu mehreren mm Länge aufwiesen. Die Verwendung erfolgt in verschiedenen sog. Kohlefaser-Verbundkörper für Gelenk-Bänder und Endoprothesen sowie für Oberflächenbeschichtungen. Carbonfasern sind extrazellulär ohne erkennbare Makrophagenreaktion aber auch mit eine ausgeprägten granulomatösen Epitheloidzell-Reaktion nachweisbar [57]. Möglicherweise besteht ein Zusammenhang Kohlenfaser-Verbundkörper-Typ, zwischen Belastungsmodus und dem auch genetisch Partikelabhängigen inflammatorischen Response.

Metallabrieb-Partikel

Nichteisen-Metalle

Lichtmikroskopischer Partikelbefund

Gelenk-Endoprothetik werden mehrheitlich Nichteisen-Metalle und deren Legierungen und wesentlich Eisenmetalle (Stahl) verwendet. Die wichtigsten Nichteisen-Metalle beinhalten: Chrom, Titan, Tantal, Vanadium, Kobalt, Molybdän, Niob und Nickel. Diese werden in Legierungen und unterschiedlichen Kombinationen verwendet. Metallabrieb-Partikel sind sehr kleine **Partikel** und weisen einen



durchschnittlichen Durchmesser von etwa 0,05 μm bis 3,9 μm auf [45]. Die Form ist variabel variiert in der SLIM von rund bis polygonal, scharfkantig. Die Eigenfarbe ist grau bis intensiv schwarz (Abb. 1b). Metall-Partikel zeigen keine bzw. nur eine minimale, sog. periphere Doppelbrechung. Die metallischen Partikel können aufgrund des geringen Durchmessers in den oberflächlichen und tiefen Kompartimenten der SLIM und auch im periimplantären Gewebe eindringen, seltenen Fällen können Metallabrieb-Partikel auch in den regionalen Lymphknoten nachgewiesen werden [60].

Metallionen

Metallionen und metallische Nanopartikel sind aufgrund der Kleinheit histopathologisch nicht erkennbar und nur mittels physikalischen Methoden nachweisbar [46].

Oberflächenbeschichtung

Hydroxylapatit

Zur effizienten Osteointegration von Metall-Prothesen werden Hydroxylapatit-Oberflächenbeschichtung verwendet welche durch die periprothetische Knochenbildung vollständig ersetzt wird und nur durch Hartschlifftechniken [44] in der frühen Phase nach Implantation nachweisbar ist.

Knochenzement-Partikel (PMMA)

Lichtmikroskopischer Partikelbefund

Endoprothesen-Metallkomponenten nen zementfrei oder mit Knochenzement (Polymethylmetacrylat, PMMA) Knochen-Implantatlager verankert zu werden. Knochenzement stellt ein Polymerisat (Poly-Methyl-Meth-Acryla) dar und wird in der Gelenk-Endoprothetik zumeist als ein mehr-Komponenten-Kunststoff eingesetzt. Es

enthält, mehrheitlich Beimengen von Zusatzstoffen, wie Röntgenkontrastmittel (Zirkondioxid und/oder Bariumsulfat), Antibiotika (z.B. Gentamicin), den Polymerisationsstarter Benzoylperoxid und Stabilisatoren Hydrochinon. Die Zusatzstoffe dienen einer optimierten Gebrauchsfähigkeit (z.B. Härtungszeit, Röntgenkontrast). PMMA-Partikel sind im HE-Schnittpräparat mehrheitlich nicht mehr direkt sichtbar. In der konventionellen histologischen Gewebeaufarbeitung werden PMMA-Partikel aus den Makrophagen und insbesondere multinukleären Riesenzellen chemisch herausgelöst. Es verbleibt im HE-Präparat ein hell-graufarbene Binnenstruktur in einem optisch leeren, zumeist polyzyklischen, vakuolenartigen Hohlraum (Abb. 1c) lokalisiert in den Zytoplasmen von histiozytären, multinukleären Riesenzellen [60].

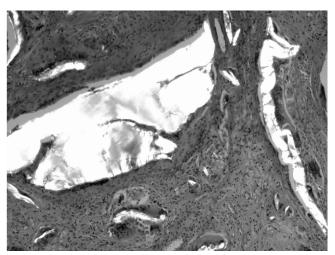


Abb. 1a. Polyethylen Makropartikel (Polarisationsoptischen Analyse, konventionelle Paraffineinbettung Färbung) in einer periprothetischen Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I) mit intensiver Doppelbrechung in der polarisationsoptischen Analyse

Bariumsulfat und Zirkonoxid

Auffällig sichtbar sind in den Vakuolen des chemisch herausgelösten PMMA die Residuen Knochenzementzusätze Bariumsulfat und/oder Zirkonoxid (Abb 1c). Diese sind als



intensiv schwarze traubenförmige [60] teils grob-mikropartikuläre Depositionen sichtbar. Eine lichtmikroskopische Unterscheidung von Bariumsulfat und Zirkonoxid ist nicht möglich.

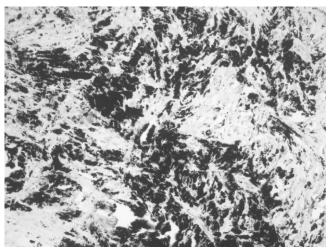


Abb. 1b. **Metallabrieb** (Konventionelle Paraffineinbettung und HE-Färbung) in einer periprothetischen Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I). Der Metallabrieb (**Titan**) ist feinstgranulär, rund und bis kantig mit intensiver schwarzer Eigenfarbe. Als makroskopischer Befund besteht eine sog. Metallose: Intensiv schwärzlich gefärbte Gewebeproben

Keramik-Partikel

Lichtmikroskopischer Partikelbefund

In der Gelenkendoprothetik finden Keramiken in unterschiedlichen Kombinationen Anwendung (z.B.: Keramik/Polyethylen- oder Keramik/Keramik

Gleitpaarung). Die Keramiken stellen zumeist Aluminiumoxidkeramik (Al₂O₃),Zirkonoxidkeramik (ZrO2) oder Mischkeramik weiteren Bestandteilen Yttriumoxid (Y₂O₃), Strontiumoxid (SrO) oder Chromoxid [24] dar. Die Partikelgröße ist variabel: Abrieb-bedingte Keramik-Partikel treten im Größenbereich von 20-100nm auf. Der Nachweis erfolgt mittels hochauflösender Rasterelektronenmikroskopie (z.B. FEG-SEM) oder Transmissionselektronenmikroskopie (TEM). Bei Keramik-Prothesen-Bruch sind sog.

Makropartikel mit einer Größe bis zu einigen der **SLIM** nachweisbar. mm in Tierexperimentelle Daten zeigen eine Partikelgröße bis zu 3,9 µm [45]. Es besteht in polarisationsoptischen Analyse sogenannte in der Partikel-Peripherie nachweisbare schwache bis sehr schwache Doppelbrechung. Die Mikro-Partikel sind farblich variabel, zumeist gelblich-bräunlich oder graubraun bis schwärzlich. Die Farbe sowie der Partikeldurchmesser erschwert insbesondere bei grauschwarz-farbenem Aspekt die histopathologische Abgrenzung zu metallischen Abriebpartikeln. Hier sind physikalische Verfahren, wie beispielsweise die energy dispersive x-ray (EDX) und/oder Fourier transform infrared (FTIR), microspectroscopy zur definitiven Identifikation erforderlich [46].Keramik-Makro-Partikel finden sich typischerweise bei Prothesenbruch.

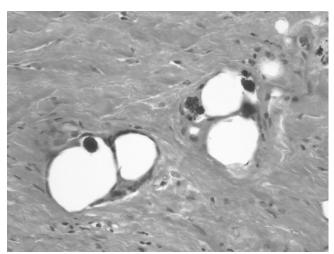


Abb. 1c. PMMA (Konventionelle Paraffineinbettung und HE-Färbung): Optische leere, intrazytoplasmatische Vakuolen in sog. Riesenzellen vom Fremdkörper Typ: Intrazytoplasmatische Vakuolen sind durch Xylol heraugelöste PMMA-Partikel entstanden. **Röntgenkontrastmittel:** Vakuolenrandständige, granuläre, traubenartige, grauschwärzlichfarbene Partikel (Bariumsulfat oder Zirkonoxid).

Korrosions-Partikel

Lichtmikroskopischer Partikelbefund

Unter Korrosion wird die Reaktion eines zumeist metallischen Implantatwerkstoffes mit seiner Umgebung verstanden [46]. Solide Kobalt-Chrom-Korrosionsprodukte von Molybdän Legierungen bestehen beispielsweise aus Chrom Orthophosphat [36]. Diese sind größenvariabel und farblich variabel (<1 μm bis 500 μm, gelblich bis und/oder grünlichfarben auch bläulichviolett). Größere Korrosionsprodukte werden von Fremdkörperriesenzellen demarkiert bzw. abgegrenzt und können somit eine extrazelluläre Lokalisation aufweisen. Kleinere Partikel finden sich - gelegentlich untermischt mit Metall-Partikeln - intrazytoplasmatisch in mononukleären Makrophagen [36]. Stahl-Korrosionsprodukte zeigen in der Berlinerblaureaktion eine positive Reaktivität.

Nicht Prothesen-Material-Partikel (Endogenes partikuläres Material)

Hämosiderin

Eisen-Partikel (Hämosiderin-Nachweis in der Berlinerblau-Reaktion):

Hämosiderin stellt eisenhaltige Ferritin-Bruchstücke dar und ist in der Berlinerblaureaktion in allen Typen der SLIM nachweisbar. Es handelt sich um Residuen intrartikulärer Patella-Fehllauf, Blutungen z.B. Gelenk-Impingement und Prothesen-Instabilität, dyslokation [44, 56]. Diese Blutungsresiduen sind endogen und stammen somit nicht von Prothesenmaterialien (mit Ausnahme seltenen Prothesen-Stahl-Korrosion) ab. Bei rezidivierenden Einblutungen in der SLIM können formvariable fibrosierte, Protein-Hämosiderin Komplexe mit unterschiedlichen Abbaustufen von Hämoglobin nachweisbar sein (Gandy-Gamna-Körper). Die Hämosiderin-Ablagerungen in Makrophagen können auch kombiniert in Verbindung mit metallischen und nicht-metallischen Prothesenmaterial-Abriebpartikel vorliegen.

Metallische, eisenhaltige Bohr-/Sägeabriebe: Ob Berlinerblau-positive-Partikel auch Abriebe (metallische, eisenhaltige Bohr-/Sägeabriebe) von chirurgischen, eisenhaltigen Instrumentarium darstellen (z.B.: Sägeblätter, Fräsen, Bohrer, Sägeschablonen) ist nicht definitiv geklärt aber wahrscheinlich.

Kalziumpyrophosphat

Lichtmikroskopischer Partikelbefund

Kalziumpyrophosphat liegt als ein quaderähnliches Kristall eingebettet in eine bräunliche, homogene Matrix (etwa ≤1 μm bis 1 μm) mit intensiver polarisationsoptisch doppelbrechender Eigenschaft vor [23]. Die angrenzende fibrohistiozytäre/multinukleäre Riesenzellreaktion ist Gewebetypus-abhängig und im avaskulären Geweben (z.B.: Knorpel) nicht entwickelt. In der SLIM sind Kalziumpyrophosphat-Kristalle in Makrophagen oft in Nachbarschaft zu Prothesenabriebpartikel nachweisbar. In einzelnen Spezialfärbungen (z.B. Berlinerblau-Reaktion) und auch nach Gewebe-Entkalkungen (EDTA- und Citrat-Entkalkung) kann eine Herauslösung der Kristalle erfolgen bzw. eine reduzierte polarisationsoptisch doppelbrechende Eigenschaft von Kalziumpyrophosphat bestehen hier basiert die Diagnose in Wesentlichen auf der bräunlichen Matrix. Ätiologisch und nicht histopathologisch werden sekundäre Chondrokalzinosen von primären Chondrokalzinosen unterschieden [23]. In der SLIM besteht



zumeist die wesentlich häufigere sekundäre Chondrokalzinosen als lokale Folge einer degenerativen Gelenkerkrankungen (Arthrose).

Urat

Lichtmikroskopischer Partikelbefund

Im HE-Präparat liegen Na-Urat Kristalle als büschelförmige/nadelartige, optisch ("herausgelöste Uratkristalle") Strukturen eingebettet in eine amorphe eosinophile Matrix mit angrenzender multinukleärer/fibrohistiozytärer Reaktion vor [23]. Da Urat-Kristalle wasserlöslich sind können **Urat-Kristalle** doppelbrechende nur Nativpräparat nachgewiesen werden. Im Gegensatz zur Pseudogicht besteht somit im konventionell HEgefärbten Paraffinschnittpräparat kein direkter Kristall-Nachweis da die Kristalle herausgelöst sind. Die fokale Deposition von Na-Urat Kristallen mit angrenzender multinukleärer Reaktion wird als "Gichttophus" bezeichnet. In der SLIM sind zumeist kleinstherdige Na-Urat Kristalle Depositionen im Sinne sog. Microtophi nachweisbar.

Kalk

Lichtmikroskopischer Partikelbefund

Als eine basophile, polarisationsoptisch nicht doppelbrechende schollige Deposition stellt sich Kalziumkarbonat als eine der wichtigsten Form von Kalk in der SLIM [23] dar. Kalziumkarbonat liegt zumeist eingelagert in ein faserreiches Bindegewebe mit geringer, angrenzende fibrohistiozytäre/multinukleäre Riesenzellreaktion vor. Kalziumkarbonat-Depositionen in der SLIM sind auch Folgezustände von Nekrosen bzw. können in bzw. in der Nachbarschaft von abriebinduzierten Nekrosen auftreten.

Fragmentiertes Knochengewebe

Als einen häufigen Befund findet sich in der SLIM fragmentiertes Lamellen-Knochengewebe. Die Knochengewebe-Fragmente, zumeist von Makrophagen und Osteoklasten umgeben, sind Folgeerscheinung des orthopädisch-chirurgischen Eingriffes wo Schneide-Knochen-Fräsungen, sog. Schleifeffekt [49] einen konstanten Bestandteil darstellen.

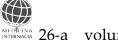
Besondere Reaktionsmuster durch Prothesenmaterial-Partikel

Abriebpartikel bedingte Prothesen-Pathologien in der SLIM

Die Prothesen-Material, partikelinduzierten, inflammatorische/immunologische- und toxizitäts-Reaktionsmodi in der SLIM sind in sehr unterschiedlicher Ausprägung bei allen metallischen und nicht-metallischen Materialien beschrieben und bestimmt durch: Prothesendesigne, Partikelqualität (Partikelmaterial, Partikelgröße, Partikeloberfläche), Partikelquantität und gewebliche und zelluläre Partikel-Permeationsmöglichkeiten [38, 46, 57, 60]. Wahrscheinlich besteht eine zusätzliche genetisch bedingte Basis für das Ausmaß der Entzündungsantwort beziehungsweise den immunologischen Response auf partikuläre Fremdmaterialien. Metallabrieb-Partikeln kommt im Falle der Metall-Korrosion und bei nanopartikulärer Ausprägung eine immunologische und/oder toxische Sonderstellung zu [50].

Abriebpartikel-induzierte Nekrosen

Als Folgeerscheinung von ausgeprägten Abriebpartikel-Deposition von metallischen und nicht-metallischen Materialien können insbesondere in der SLIM Typ I abriebinduzierte Nekrosen (sog. aseptischen Nekrosen)



nachweisbar sein [9, 44, 54, 56, 60]. Atiologische geht man von einem toxischen Effekt in Sinne einer "Partikelüberlastung" des Gewebes aus. Unter Anwendung der Olrot-Färbung sind PE-Mikropartikel in den Nekrosen darstellbar [33]. Bei fokalen abriebinduzierten Nekrosen mit zonalem, granulomartigem Apekt ("Abriebgranulome") kann histopathologisch die Differentialdiagnose zu einer mykobakteriellen- oder auch mykotischen-Infektion bestehen und eine PCR-analytische Abklärung des Gewebes kann erforderlich sein [44]

Metall-Korrosion

Unter Metall-Korrosion wird die Reaktion mit eines Implantatwerkstoffs seiner Umgebung verstanden [36, 46], die mit einer messbaren Veränderung des Implantatmaterials verbunden ist. Solide Korrosionsprodukte Kobalt-Chromvon Legierungen bestehen Molybdän beispielsweise aus Chrom Orthophosphat [36]. In der Literatur werden Korrosionsphänomene in Verbindung mit Metallimplantaten zunehmend häufiger beschrieben [18, 36]. Allerdings gibt es noch keine validen Ubersichtsdaten zur Häufigkeit des Auftretens Korrosion und dadurch bedingte Komplikationen. Unter Korrosion wird die metallischen Reaktion eines zumeist Implantatwerkstoffs mit seiner Umgebung verstanden [46] ist mit einer und Beeinträchtigung der Materialeigenschaften und somit der Endoprothesen-Dysfunktion Spannung-srisskorrosion) verbunden. Metall/Metall-Gleitpaarungen und modulare Prothesen-Konusverbindungen stellen eine wesentliche Korrosionsquelle dar [36, 68, 81,

83, 84]. Allergische Reaktionen auf metallische Implantatmaterialien sind beschrieben [70, 74, 77]. Korrosionsprodukte können Drittkörperverschleiß begünstigen und zu vorzeitigem Implantatversagen führen [36]. Das Auftreten von Korrosionsprodukten in periprothetischen Membranen/Neosynovalis kann Ausdruck einer reduzierten Beständigkeit des Endoprothesenmaterials oder einer mechanischen Überbelastung sein. Es besteht somit eine Abhängigkeit zum Design, zur Positionierung und Belastung der Prothesen. Korrosionsprodukte sind Abhängigkeit des Metalls als Oxide, Chloride und Phosphate nachweisbar.

Mögliche Zusammenhänge mit immunologischen, inflammatorischen und toxischen Mechanismen in der SLIM und nichtsensitive Materialien

Metallische Korrosionsprodukte, Metallionen und insbesondere Metallabrieb-Partikel können in Abhängigkeit der Konzentration eine toxische oder immunologische Reaktion verursachen [14, 28, 38, 46, 74, 75, 76, 77]. Da dieser Zusammenhang bei Prothesendysfunkgesichert ist wurde im Partikel-Algorithmus das gewebliche Reaktionsmuster berücksichtigt (Diagramm 1). In der Hüftendoprothetik wurden erhöhte Metallionenwerte (Chrom, Kobalt) im Blutserum und Vollblut bei Patienten mit Metall/Metall-Gleitpaarungen ("MoM" metal on metal) nachgewiesen und mit persistierenden Schmerzen, unerwünschten lokalen Gewebereaktionen, Funktionsverlust, Osteolysen und Implantatversagen vorzeitigem Verbindung gebracht [12, 32]. Die Bedeutung erhöhter Metallionenwerte im Serum und ihre Korrelation zu lokalen und systemischen



Reaktionen ist noch nicht hinreichend untersucht. Gegenstand aktueller Diskussionen und Untersuchungen ist in vivo resultierender Metallabrieb, der aus modularen Prothesen-Konusverbindungen der Hüftendoprothese (z.B. Hals-Kopf- oder Hals-Schaft-Verbindung) auf Grund von Fretting (Verschleiß Kontaktflächen) bzw, Korrosion resultiert und zu unerwünschten lokalen Gewebereaktionen und Implantatversagen führen kann [17, 28, 48, 55, 80]. Klinisches Erscheinungsbild und Symptome einer Hypersensitivitätsreaktion auf Metallabrieb können ähnlich denen einer Infektion sein, die differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden muss [74]. Histopathologisch wird eine allergische Reaktion durch das Vorliegen eines charakteristischen immunologischen Gewebemusters (Bandbreite der granulomatösen Epitheloidzell-Reaktion; von der sogenannten kleinherdigen Epitheloidzell-Reaktion Granulomatösenbis zur Epitheloidzell-Reaktion) Eine bestimmt. allergische Reaktion auf metallische oder nicht- metallische Antigene ist in Form eines Kontaktekzems (z.B: Nickelallergie) relativ häufige Erkrankung und wird als zellvermittelte Überempfindlichkeitsreaktion vom Spättyp IV angesehen [74]. Metallreakti-T-Lymphozyten kommt dabei eine zentrale pathogenetische Rolle zu. Anhand der kutanen Metall-Kontaktallergie der pathogenetische Zusammenhang zwischen Metallexposition, Lymphozytenaktivierung, Hautinflammation, histopathologischem Befund und Symptomatik gut demonstrierbar [74]: Dies ist kann auch besonders gut bei Osteosynthese-assoziierten Hauterscheinungen hinterfragt werden. So wurde in unmittel-

barer Umgebung einer Osteosynthese ein lokales Ekzem zusammen mit einer periimplantären lymphofollikulären entzündlichen Infiltration bei einer Patientin mit Nickel- und Kobalt-Allergie beschrieben. Es handelte sich Osteosynthesematerial aus Reintitan allerdings wurde bei der Suche nach einer möglichen lokalen Nickel- und/oder Kobaltexposition eine deutliche Nickelfreisetzung im Eluat der Osteosyntheseschrauben gefunden. So ließ sich eine kausale Verbindung mit "Nickel kontaminiertem" Titan und einer metallallergischen periimplantären und kutanen Reaktion zeigen [75]. Reintitan und Titanlegierungen dürfen gemäß Normgebung zulässige Spurenelemente (u.a. Chrom, Kobalt, Nickel, Molybdän, Vanadium) in geringsten Mengen enthalten, gewöhnlich sollten diese Minimalmengen aber die Allergieauslöseschwelle nicht erreichen. Reintitan für die Anwendung chirurgischer Implantate beinhaltet bis zu 0,5 % Eisen. Die Anteile von Nebenbestandslegierungen von TiAl6V4 dürfen bis zu 6,75 % Aluminium, 4,5 % Vanadium und bis zu max. 0,3% Eisen betragen [20, 21].

Da das Organ "Haut" ein immunkompetentes Organ, aufgebaut aus unterschiedlichen Geweben darstellt, die SLIM aber einen vergleichsweise einfachen "nichtorganartigen" Aufbau aufweist, sind die immunologischen Mechanismen wahrscheinlich nicht direkt übertragbar. Anderseits ist aber eine immunologische Sensibilisierung systemisch Organismus zu finden, d.h. nicht auf ein Organ begrenzt [73]. Bei einer retrospektiven Untersuchung von Patienten mit revidierten Metall/Metall-Gleitpaarungen zeigte jedoch, dass bei Vorliegen periimplantärer

lymphozytärer Infiltrate zwei Drittel der Patienten eine Metallsensibilisierung aufwie-[73]. Der Zusammenhang zwischen toxischen, nicht-immunologischen Mechanismen ("Partikelüberladung") und immunologischen Hypersensitivitätsreaktionen ist jedoch unklar. Allerdings gibt es erste Hinweise darauf, dass eine periimplantäre hypererge allergische Reaktion mit speziellen funktionellen T-Zell-Charakteristika (u.a. Zytokinmuster) verknüpft sein dürfte [77]. In einer aktuellen Analyse konnte ein CD3 positives lymphatisches Infiltrat mit einem charakteristischen Zytokinmuster bei Patienten mit Metallprothesen beschrieben werden [77]. In dieser Arbeit und anderen Studien konnte nach einer Revision mit nicht-sensitiven Implantatmaterialien eine signifikante Besserung der Symptomatik erzielt werden [2, 4, 17, 28, 35].

Inflammatorischer Pseudotumor in der SLIM

Bei diesen in der Literatur beschriebenen, histopathologischen Mustern ist eine pathogene Reaktion auf bestimmte Bestandteile von Metallimplantaten wahrscheinlich, endgültige Diagnose ist jedoch durch eine klinische Befunderhebung, mikrobiologische, allergologische-Befunde zu ergänzen. bestimmten Hüftgelenksendoprothesen Metall/Metall-Gleitpaarungen sind reduzierte Standzeiten beschrieben [45, 49]. In der SLIM Metall/Metall-Gleitpaarungen von mit Endoprothesenversagen sind neben Lymphozyten-Infiltraten ausgeprägte, oft subtotale Nekrosen nachweisbar [50, 54]. Die pathologischen Veränderungen sind charakteristisch aber nicht konstant. Offenbar besteht, wie auch bei Korrosionsphänomenen beschrieben [17, 28, 36, 48], eine Abhängigkeit zu unphysiologischer Krafteinleitung (z.B: großer Kopfdurchmesser, Fehlpositionierung der Implantate), Materialzusammensetzung und Aktivitätsgrad des Patienten.

In den typischen pathologischen Fällen von Metall/Metall-Gleitpaarungen sind neben Nekrosen, Makrophagen-Infiltraten (mit intrazytoplasmatischen Mikro-Metall-Partikeln) ausgeprägte, lymphozytäre teils auch lymphofollikuläre entzündliche Infiltrate [54, 81, 84] konstant nachweisbar (Diagramm 1). Bezüglich der lymphozytären Infiltrate sind drei unterschiedliche lymphozytäre Infiltrationsmuster beschrieben. Durch gewebliche Einfaltungen des subtotal nekrotischen Gewebes entstehen granulomartige Strukturen , auffällig bei Metall/Metall-Gleitpaarungen und bei Korrosionsphänomenen, welche klinisch als Pseudotumor imponieren können, und als sog. inflammatorischer Pseudotumor bezeichnet werden sollten [74]. Die Pathogenese des nekrotisch-lymphozytären Musters bzw. des inflammatorischen **Pseudotumors** unvollständig geklärt. Neben einer direkten Toxizität durch Metallabrieb-Partikel im Sinne einer Mikropartikelüberladung des Gewebes wird eine möglicherweise (sekundäre) Hypersensitivitätsreaktion (Typ IV) durch Implantatmaterialien diskutiert [76, 77]. In der Literatur wird bei Endoprothesen-Patienten mit auffälligem Beschwerdebild und Vorliegen positiven Implantatmaterial-Allergie-Status der Wechsel auf keramische oder oberflächenbehandelte **Implantate** (z.B. Nitride, Oxinitride) empfohlen [77], welche gute biologische Voraussetzungen bieten. Eine Besserung des Beschwerdebildes und sinken-



de Metallionenspiegel sind nach Revisionen unter Verwendung von metallfreien Materialien (z.B. Keramik, hochvernetztes Polyethylen) in der Hüftendoprothetik [2, 14, 17, 18, 28, 35, 39, 41, 53, 72, 81, 82] sowie nicht-sensitiven metallischen Materialien (oberflächenbehandelte Implantate) und Keramik in der Knieendoprothetik [4, 6, 7, 25, 75, 77] beschrieben.

Zusammenfassung

Die Prothesen-Material-Vielfalt, die Vielfalt der Materialkombinationen und die Unterschiedlichkeit der Partikel-Pathogenese-Mechanismen erklären die hohe morphologi-Partikel-Heterogenität, welche diagnostische Partikel-Identifikation der SLIM erschwert. Aus diesen Gründen wurde ein "Histopathologischer Partikelalgorithmus" entwickelt welcher mit geringem methodischem Aufwand eine orientierende Partikel-Identifikation in der SLIM und eine Abgrenzung nicht-Prothesenmaterial-Partikel ermöglicht und dadurch zur Abklärung des Prothesenversagen beiträgt. Vorgeschlagen wird eine zusammenfassende Bewertung ("Partikel-Score") für die SLIM-Diagnostik welcher in einer verkürzten Form die wichtigsten Informationen für den klinisch tätigen Orthopäden zusammenfasst: 1) Dominierendes Prothesen-Partikel-Material: Mak-Nicht-Prothesenro/Mikropartikulär, 2) Partikel-Material (vorhanden, nicht-Nekrosen vorhanden) 3) (orientierende Flächenangabe in %), Lymphozytäre Infiltrate/Epitheloidzellreaktionen (vorhanden, nichtvorhanden).

Hierauf basierend ist eine Differentialdiagnose von entzündlichen Veränderungen in der SLIM zulässig, die hilft, pathologische Vorgänge um Endoprothesen besser zu verstehen und diagnostische Aussagen für den klinisch tätigen Orthopäden zu präzisieren. Dies ist entscheidend für die Entwicklung kausaler Behandlungsansätze. Aufgrund der rasch fortschreitenden Entwicklungen von Prothesenmaterialien wäre ein "Web basierter Partikel-Algorithmus" wünschenswert welcher eine ständige Aktualisierung gewährleisten könnte. Die Gesamtproblematik von partikelinduzierten Gelenkerkrankungen und Komplexität der Fragestellungen in der Verwendung von Implantatmaterialien und im Prothesendesign erfordert weitere wissen-Arbeiten im interdisziplinären schaftliche Zusammenwirken der berührten Fachdisziplinen.

Resumo

Reagoj induktitaj per partikloj estas la esenca kialo por la malsukceso de artikaj enplantaĵoj. La identigo de partikloj kaj la diagnozo de tiurilataj inflamaj / imunaj reagoj en la SLIM ("Synovia Like Interface Membrane") tial ludas gravan rolon ene de la histopatologia prijuĝado. La varieco de la protezaj materialoj, la diversaj materialkombinoj kaj la diverseco de la mekanismoj, laŭ kiuj la partikloj originas, komprenigas la konsiderindan morfologian heterogenecon de la partikloj, kiu malfaciligas ilian diagnostikan identigon en la SLIM. Kaŭze de tiu estis evoluiĝinta "Histopatologia Algoritmo por Partikloj", kiu kun malmulta metoda klopodo ebligas orientiĝantan identigon de partikloj en la SLIM kaj distingon de neprotezmaterialaj partikloj. Tiel ĝi kontribuas al klarigo de malsukceso de artikaj enplantaĵoj. La identigo de protezmaterialaj partikloj en la SLIM baziĝas sur jam konataj lummikroskopaj kriterioj por la karakterizado de partikloj. Ĝi fariĝas en konvencie kolorigitaj HEparafino-tranĉpreparaĵoj surbaze de tri kriterioj: 1) lummikroskopiaj-morfologiaj ecoj (difino de grandeco, formo kaj koloro), 2) polarizacioptikaj ecoj kaj 3) enzimhistokemiaj ecoj lau la oleo-ruĝa kolorigo kaj la berlina bluo reakcio. La histopatologia karakterizado de partikloj kaj la diagnoza takso fariĝas lige kun la "Konsentita Klasifikado de la SLIM", kiu ebligas kaŭzan prijuĝadon de la malsukceso de artikaj enplantaĵoj (inflama, bakteria-infekta, imuna, fibra, funkcia kaj metabola). Estas proponita suma takso ("Partikla Poentaro") por la SLIM-diagnozado, kiu resumas en mallongigita maniero la plej gravajn informojn por la klinike laboranta ortopedo: 1) dominanta materialo de la protezpartikloj: makro-/mikropartikla, 2) materialo de

neprotezaj partikloj ĉeestas, ne ĉeestas 3) paterno de la reago, kiun la protezpartikloj induktis: nekrozoj, orientiĝanta deklaro de la arealo per areoprocentoj, limfocitaj infiltraĵoj / makrofagoj, gigantĉeloj, epitelformĉelaj reagoj (ĉeestas, ne ĉeestas).

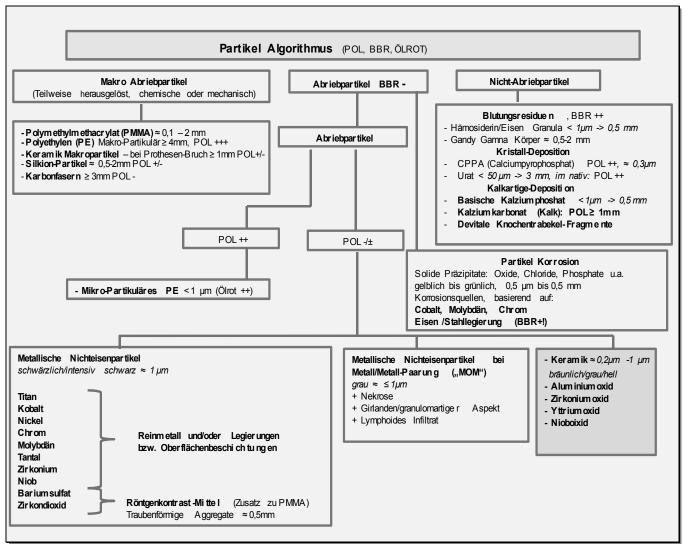


Diagramm 1. "Histopathologischer Partikelalgorithmus"

References:

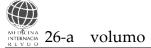
- Aldinger, P. R.; Breusch, S. J.; Lukoschek, M.; Mau, H.; Ewerbeck, V.; Thomsen, M. A.; Ten- to 15-year follow-up of the cementless spotorno stem. J Bone Joint Surg Br 2003, 85:209-14.
- 2 Asencio, G.; Essig, J.; Nourissat, Ch.; Caremeau, C. Abnormal local tissue reaction after total hip arthroplasty with a modular Co-Cr femoral piece. 2011, SOFCOT 269
- 3 Bader, R.; Mittelmeier, W.; Steinhauser, E. Versagensanalyse von Knieendoprothesen: Grundlagen und methodische Ansätze zur

- Schadensanalyse. Orthopäde 2006, 35: 896–903
- 4 Bader, R.; Bergschmidt, P.; Fritsche, A.; Ansorge, S.; Thomas, P.; Mittelmeier, W. Alternative materials and solutions in total knee arthroplasty for patients with metal allergy. Orthopädel 2008,
- Barbato, Adherence to routine use of pharmacological prophylaxis of heterotopic ossification after total hip arthroplasty: results from an Italian multicenter, prospective, observational survey. J Orthopaed Traumatol 2012, 13:63-7.



- 6 Bergschmidt, P.; Bader, R.; Mittelmeier, W. Metal hypersensitivity in total knee arthroplasty: Revision surgery using a ceramic femoral component A case report. Knee 2012, 19:144-147
- 7 Bergschmidt, P.; Bader, R.; Kluess, D.; Zietz, C.; Mittelmeier, W. The All-Ceramic Knee Endoprosthesis - The Gap Between Expectation and Experience with Ceramic Implants. Semin Arthro 2012, 23(4):262-267
- 8 Berry, D. J.; Harmsen, W. S.; Cabanenla, M. E.; Morrey, B. F. Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. J Bone Joint Surg Am 2002, 84:171-7.
- 9 Bertz, S.; Kriegsmann, J.; Eckardt, A.; Delank, K.; Drees, P.; Hansen, T.; Otto, M. Correlation of quantitative histopathological morphology and quantitative radiological analysis during aseptic loosening of hip endoprotheses. J Appl Biomat Biomech 4, 2006, Sep-Dec;4(3):153-64.
- 10 Bos, I. 2001, Gewebereaktionen um gelockerte Hüftgelenksendoprothesen. Orthopäde 30:881-889.
- 11 Bos, I.; Berner, J.; Diebold, J.; Löhrs, U. Histologische und morphometrische Untersuchungen an Femora mit stabilen Hüftgelenksendoprothesen. Z Orthop 1995, 133460-6.
- 12 Bosch, U.; Zeichen, J, Skutek, M, Haeder, L, van Griensven Arthrofibrosis is the result of a T cell mediated immune response. Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc. 2001, 9(5):282-9.
- 13 Campbell, P.; Ma S.; Yeom, B.; McKellop, H.; Schmalzried T. P.; Amstutz H. C. Isolation of predominantly submicron-sized UHMWPE wear particles from periprosthetic tissues. J Biomed Mater Res. 1995, Jan;29(1):127-31
- 14 Campbell, P.; Shimmin, A.; Walter, L.; Solomon, M. Metal Sensitivity as a Cause of Groin Pain in Metal-on Metal Hip Resurfacing. J Arthroplasty 2008, 23:1080-5.

- 15 Cherubino, et al. Total hip arthroplasty and bone fragility. Aging Clin Exp Res 2011, 23:76-7.
- 16 Cohn, R. M.; Schwarzkopf, R.; Jaffe, F.; Heterotopic ossification after total hip arthroplasty. Am J Orthop 2011, 40:E232-5.
- 17 Cooper, H. J.; Della, Valle, C. J.; Berger, R. A.; Tetreault, M.; Paprosky, W.; G.; Sporer, S. M.; Jacobs, J. J.; Corrosion at the Head-Neck Taper as a Cause for Adverse Local Tissue Reactions After Total Hip Arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2012, 94:1655-61
- 18 Cooper, H. J.; Della Valle C. J.; Jacobs J. J.; Biologic Implications of Taper Corrosion in Total Hip Arthroplasty. Semin Arthro 2012, 23(4):273-278
- 19 Del Pozo, J.; Patel, D. Infection Associated with Prosthetic Joints. N Engl J Med, 2009, 361(8):787-94.
- 20 DIN EN ISO 5832-2:2012-08 Chirurgische Implantate Metallische Werkstoffe Teil
 2: Unlegiertes Titan (ISO 5832-2:1999);
 Deutsche Fassung
- 21 DIN EN ISO 5832-3 Chirurgische Implantate Metallische Implantate Teil 3: Titan 6-Aluminium 4-Vanadium Knetlegierung (ISO 5832-3:1996); Deutsche Fassung EN ISO 5832-3:2012
- 22 Feldman, D. S.; Lonner, J. H.; Desai, P.; Zuckerman J. D.; The role of intraoperative frozen sections in revision total joint arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 1995, 77: 1807-113.
- 23 Fuerst, M.; Zustin, J.; Rüther, W.; Crystal arthropathies. Der Pathologe. 2011, May;32(3):193-9
- 24 Gallo, J.; Kolár, M.; Novotný, R.; Riháková, P.; Tichá V. Pathogenesis of Prosthesis-Related Infection. Biomed. Papers 2003, 147(1):27–35.
- 25 Gao, X.; He, R. X.; Yan, S. G.; Wu, L. D.; Dermatitis Associated With Chromium Following Total Knee Arthroplasty. J Arthroplasty 2011, 26(4):665.e13-6
- 26 Gehrke, T.; Sers, C.; Morawietz, L.; Fernahl G.; Neidel, J.; Frommelt, L.; Krenn, VReceptor activator of nuclear factor kappa B lig-



- and is expressed in resident and inflammatory cells in aseptic and septic prosthesis loosening. Scand J Rheumatol. 2003, 32: 287-94.
- 27 Gentzsch, C.; Kaiser, E.; Plutat, J.; Sellckau, R.; Wodtke, J.; Delling G. Zytokin-Expressionsprofil aseptisch gelockerter Femurschaftprothesen Pathologe 2002, 23: 373-78.
- 28 Gill, I. P. S.; Webb, J.; Sloan, K.; Beaver, R. J.; Corrosion at the neck-stem junction as a cause of metal ion release and pseudo-tumour formation. J Bone Joint Surg Br 2012, 94: 895-900.
- 29 Gollwitzer, H.; Burgkart, R.; Diehl, P.; Gradinger, R.; Bühren, V. Therapy of arthrofibrosis after total knee arthroplasty. Orthopäde 2006, 35(2):143-52.
- 30 Gorenoi, V.; Schönermark, M.; Hagen, A. Gelenkendoprothesenregister für Deutschland, DIMDI, Köln 2009. ISSN 1864-9645.
- 31 Grübl, A.; Chiari, C.; Gruber, M.; Kaider, A.; Gottsauner-Wolf, F. Cementless total hip arthroplasty with a tapered, rectangular titanium stem and a threaded cup: a minimum ten-year follow-up. J Bone Joint Surg Am 2002, 84-A: 425-31.
- 32 Haddad, F. S.; Thakrar, R. R.; Hart, A. J.; Skinner, J. A.; Nargol, A. V. F.; Nolan, J. F.; Gill, H. S.; Murray, D. W.; Blom, A. W.; Case, C. P. Metal-on-metal bearings. The Evidence so far. J Bone Joint Surg Br 2011, 93-B:572-579
- 33 Hansen, T.; Otto, M.; Buchhorn, G. H.; Scharnweber, D.; Gaumann, A.; Delank, K. S.; Eckardt, A.; Willert, H. G.; Kriegsmann, J.; Kirkpatrick, C. J. New aspects in the histological examination of polyethylene wear particles in failed total joint replacements. Acta Histochem 2002, 104: 263-9.
- 34 Hirakawa, K.; Bauer, T. W.; Stulberg, B. N.; et al. Comparison and quantitation of wear debris of failed total hip and total knee arthroplasty. J Biomed Mater Res 1996, 31: 257-63.
- 35 Harvie, P.; Giele, H.; Fang, C.; Ansorge, O.; Ostlere, S.; Gibbons, M.; Whitwell, D. The treatment of femoral neuropathy due to

- pseudotumour caused by metal-on-metal resurfacing arthroplasty. Hip Int 2008, 18:313-20.
- 36 Huber, M.; Reinisch, G.; Trettenhahn, G.; Zweymüller, K.; Lintner, F. Presence of corrosion products and hypersensitivity-associated reactions in periprosthetic tissue after aseptic loosening of total hip replacements with metal bearing surfaces. Acta Biomaterialia 2009, 5:172-180.
- 37 Itonaga, I.; Sabokbar, A.; Murray, D. W.; et al. Effect of osteoprotegerin and osteoprotegerin ligand on osteoclast formation by arthroplasty membrane derived macrophages. Ann Rheum Dis 2000, 59: 26-31.
- 38 Jacobs, J. J.; Gilbert J. L.; Urban R. M. Corrosion of metal orthopaedic implants. J Bone Joint Surg Am 1998, 80:268-282.
- 39 Jameson, S.; Ramisetty, N.; Langton, D.; Webb, J.; Logishetty, R.; Nargol, A. ALVAL: Diagnosis, Incidence and Treatment in Contemporary Metal-on-Metal Bearings. Abstract 2008, F11, EFORT
- 40 Jellicoe, P. A.; Cohen, A.; Campbell, P. Haemophilus parainfluenzae complicating total hip arthroplasty: a rapid failure. J Arthroplasty 2002, 17:114-6.
- 41 Kosukegawa, I.; Nagoya, S.; Kaya, M.; Sasaki, K.; Sasaki, M.; Yamashita, T. Revision Total Hip Arthroplasty Due to Pain From Hypersensitivity to Cobalt-Chromium in Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty 2011, 26(6):978.e1-3
- 42 Krenn, V.; Ruppert, M.; Knöß, P.; Kendoff, D.; Poremba, C.; Thomsen, M.; Skutek, M.; Hassenpflug, J.; Ascherl, R.; Krukemeyer, M. G.; Matziolis, G.; Thomas, P.; Gehrke, T. Synovialitis of the arthrofibrotic type: criteria of a new synovialitis type for the diagnosis of arthrofibrosis. Z Rheumatol. 2013, 72(3):270-8.
- 43 Krenn, V. Pathologien nach Implantation von Endoprothesen. In: Krukemeyer, Möllenhoff Leitfaden für Praktiker Endoprothetik, 2nd edn. De Gruyter, Berlin: 2012, 15-28.
- 44 Krenn, V.; Morawietz, L.; Kienapfel, H.; Ascherl, R.; Matziolis, G.; Hassenpflug, J.;



- Thomsen, M.; Thomas, P.; Huber, M.; Schuh C.; Kendoff D.; Baumhoer D.; Krukemeyer M. G.; Perino, G.; Zustin, J.; Berger, I.; Rüther, W.; Poremba, C.; Gehrke, T. Revised consensus classification: Histopathological classification of diseases associated with joint endoprostheses. Z Rheumatol. 2013, 72(4):383-92
- 45 Kubo, T.; Sawada K.; Hirakawa, K.; Shimizu, C.; Takamatsu, T.; Hirasawa, Y. Histiocyte reaction in rabbit femurs to UHMWPE, metal, and ceramic particles in different sizes. J Biomed Mater Res Jun 1999, 15;45(4):363-9.
- 46 Kretzer, J. P.; Zietz, C.; Schröder, C.; Reinders, J.; Middelborg, L.; Paulus, A.; Sonntag, R.; Bader, R.; Utzschneider, S. Principles of tribological analysis of endoprostheses. Orthopäde. 2012, Oct;41(10):844-52
- 47 Laffer, R.; Ruef, C. Diagnose und Therapie von Gelenkprotheseninfektionen. Z Rheumatol 2006, 65:12-17.
- 48 Langton, D. J.; Sidaginamale, R.; Lord, J. K.; Nargol, A. V.; Joyce, T. J. Taper junction failure in large-diameter metal-on-metal bearings. Bone Joint Res 2012, 1:56-63
- 49 Lintner, F.; Böhm, G.; Huber, M. Histologisch-immunhistologische, morphometrische und bakteriologische Untersuchungen des Gelenkkapselgewebes nach Reoperation totaler Hüftendoprothesen unter Verwendung der Metall/Metallpaarung. Osteol 2003, 12: 233-46.
- 50 Mahendra, G.; Pandit, H.; Kliskey, K.; Murray, D.; Gill, H. S.; Athanasou, N. Necrotic and inflammatory changes in metalon-metal resurfacing hip arthroplasties. Acta Orthop. Dec; 2009, 80(6):653-9.
- 51 Marculescu, C. E.; Berbari, E. F.; Cockerill, F. R.; Osmon, D. RFungi, mycobacteria, zoonotic and other organisms in prosthetic joint infection. Clin Orthop Relat Res 2006, 451:64-72.
- 52 Marculescu, C. E.; Berbari, E. F.; Cockerill, F. R.; Osmon, D. R. Unusual aerobic and anaerobic bacteria associated with prosthet-

- ic joint infections. Clin Orthop Relat Res 2006, 451:55-63.
- 53 Maurer-Ertl, W.; Friesenbichler, J.; Liegl-Atzwanger, B.; Kuerzl, G.; Windhager, R.; Leithner, A. Noninflammatory Pseudotumor Simulating Venous Thrombosis After Metal-on-Metal Hip Resufacing. Orthopedics 2011, 34(10):678
- 54 Mehandra, G.; Pandit, H.; Kliskey, K.; Murray, D.; Gill, H. S.; Arthanasou, N. Necrotic and inflammatory changes in metalon-metal resurfacing hip arthroplasties. Acta Orthopaedica 2009, 80 (6): 653–659.
- 55 Meyer, H.; Mueller, T.; Goldau, G.; Corrosion at the cone/taper interface leads to failure of large-diameter metal-on-metal total hip arthroplasties. Clin Orthop Relat Res; 2012, Epub ahead of print.
- 56 Morawietz, L.; Classen, R. A.; Schröder, J. H.; Dynybil, C.; Perka, C. Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane. J Clin Pathol 2006, 59:591-7.
- 57 Mortier, J.; Engelhardt, Foreign body reaction in carbon fiber prosthesis implantation in the knee joint-case report and review of the literature. Z Orthop Ihre Grenzgeb.: 2000, 138(5):390-4
- 58 Morawietz, L.; Tiddens, O.; Mueller, M.; Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. Histopathology 2009, 54(7):847-53.
- 59 Müller, M.; Morawietz, L.; Hasart, O.; Strube, P.; Perka, C.; Tohtz, S. Histopathological diagnosis of periprosthetic joint infection following total hip arthroplasty: Use of a standardized classification system of the periprosthetic interface membrane. Orthopäde 2009, 38(11):1087-96.
- 60 Otto, M.; Kriegsmann, J.; Gehrke, T.; Wear particles: key to aseptic prosthetic loosening? Pathologe 2006, 27(6):447-60.
- 61 Pandey, R.; Drakoulakis, E.; Athanasou, N. A. An assessment of the histological criteria used to diagnose infection in hip revision

- arthroplasty tissues. J Clin Pathol 1999, 52:118-23.
- 62 Pap, G.; Machner, A.; Rinnert, T.; Development and characteristics of a synovial-like interface membrane around cemented tibial hemiarthroplasties in a novel rat model of aseptic prosthesis loosening. Arthritis Rheum. 2001, 44:956-63.
- 63 Parvizi, J.; Zmistowski, B.; New definition for periprosthetic joint infection: from the Workgroup of the Musculoskeletal Infection Society. Clin Orthop Relat Res 2011, 469(11):2992-4.
- 64 Pavlou, G.; Kyrkos, M.; Tsialogiannis, E.; Korres, N.; Tsiridis, E. Pharmacological treatment of heterotopic ossification following hip surgery: an update. Expert Opin Pharmacother 2012, 13:619-22.
- 65 Piper, K. E.; Jacobson, M. J.; Cofield, R. H.; Sperling, J. W.; Sanchez-Sotelo, J. Microbiologic diagnosis of prosthetic shoulder infection by use of implant sonication. J Clin Microbiol 2009, 47(6):1878-84.
- 66 Pizzoferrato, A.; Ciapetti, G.; Savarino, L.; Results of histological grading on 100 cases of hip prosthesis failure. Biomaterials 1988, 9:314-8.
- 67 Plenk, H.; Histomorphology of bone and soft tissues in response to cemented and noncemented prosthetic implants. In: Enneking WF (Hrsg) Limb salvage in muskuloskeletal oncology. Churchill-Livingstone, London: 1987, 30-9.
- 68 Plitz, W.; Veihelmann, A.; Pellengahr, C.; Metal-on-metal pairs for hip prostheses. Orthopäde 2003, 32:17-22.
- 69 Schaumburger, J.; Lechler, P.; Grifka, J.; Fleck, M.; Histological pathological investigations and arthroplasty: do they make sense., Z Rheumatol. 2011, Jun; 70(4):281-3.
- 70 Schäfer, T.; Böhler, E.; Ruhdorfer, S.; Epidemiology of contact allergy in adults. Allergy 2001, 56:1192-1196.
- 71 Siemon, B.; Schubert, T.; Grifka, J.; Borisch, N. Unusual complication of silicon synovitis in the rheumatoid wrist. Z Rheumatol. 2004, 63(3):230-4.

- 72 Shahrdar, C.; Campbell, P.; Mirra, J.; Dorr, L. D. Painful Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty. J Arthroplasty 2006, 21(2):289-293
- 73 Thomas, P.; Braathen, L. R.; Dörig, M.; Auböck, J.; Nestle, F.; Werfel, T.; Willert, H. G. Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and periimplant T-lymphocytic inflammation. Allergy 2009, 64(8):1157-1165
- 74 Thomas, P.; Schuh, A.; Ring, J.; Thomsen, M. Orthopädisch-chirurgische Implantate und Allergien. Der Orthopäde, 2008, 37:75-88.
- 75 Thomas, P.; Thomas, M.; Summer, B.; Dietrich, K.; Zauzig, M.; Steinhauser, E.; Krenn, V.; Arnholdt, H.; Flaig, M. J. Impaired wound-healing, local eczema, and chronic inflammation following titanium osteosynthesis in a nickel and cobalt-allergic patient: a case report and review of the literature. J Bone Joint Surg Am. 2011, Jun 1;93 (11).
- 76 Thomas, P.; Schuh, A.; Ring, J.; Orthopedic surgical implants and allergies: Joint statement by the Implant Allergy Working Group (AK 20) of the DGOOC. Hautarzt 2008, 59:220-9.
- 77 Thomas, P.; von der Helm, C.; Schopf, C.; Thomsen, M.; Frommelt, L.; Schneider, J.; Flaig, M.; Krenn, V.; Mazoochian, F.; Summer, B. Histology and Cytokine Pattern in Metal-Allergic Knee Arthroplasty Patients with Improvement After Revision with Hypoallergenic Materials. Semin Arthro 2012, Periimplant 23(4):268-272
- 78 Trampuz, A.; Piper, K. E.; Jacobson, M. J.; Hanssen, A. D.; Unni, K. K. Sonication of Removed Hip and Knee Prostheses for Diagnosis of Infection. N Engl J Med 2007, 357:654-63.
- 79 Urban, R. M.; Jacobs, J. J.; Gilbert, J. L.; Galante, J. O.; Migration of corrosion products from modular hip prostheses. J Bone Joint Surg Am 1994, 76:1345-59.
- 80 Vundelinckx, B. J.; Luk, A.; Verhelst, L. A.; Schepper, J. D.; Taper Corrosion in Modular Hip Prostheses Analysis of Serum Metal



- Ions in 19 Patients. J Arthroplasty, http://dx.doi.org/10.1016/ j.arth. 2013.01.018 [Epub ahead of print]
- 81 Watters, T. S.; Cardona, D. M.; Menon, K. S.; Vinson, E. N.; Bolognesi, M. P.; Dodd, L. G.; Aseptic lymphocyte-dominated vasculitis-associated lesion: a clinicopathologic review of an underrecognized cause of prosthetic failure. Am J Clin Pathol. 2010, Dec;134(6):886-93.
- 82 Whittingham-Jones, P.; Mann, B.; Coward, P.; Hart, A. J.; Skinner, J. A. Fracture of a ceramic component in total hip replacement. J Bone Joint Surg, 2012, 94-B:570-3.
- 83 Willert, H. G.; Broback, L. G.; Buchhorn, G. H. Crevice corrosion of cemented titanium

- alloy stems in total hip replacements. Clin Orthop Rel Res 1996, 333:51-75.
- 84 Witzleb, W. C.; Hanisch, U.; Kolar, N.; Neocapsule tissue reactions in metal-on-metal hip arthroplasty. Acta Orthopaedica 2007, 78(2):211-20.
- 85 Wolfarth, D. L.; Han, D. W.; Bushar, G.; Parks, N. L. Separation and characterization of polyethylene wear debris from synovial fluid and tissue samples of revised knee replacements. J Biomed Mater Res. 1997, Jan; 34(1):57-61.
- 86 Zustin, J.; Krause, M.; Breer, S.; Hahn, M.; von Domarus, C.; Rüther, W. Morphologic analysis of periprosthetic fractures after hip resurfacing arthroplasty. J Bone Joint Surg 2010, 92(2):404-10.