

L. Morawietz¹ · T. Gehrke² · J. H. Schröder³ · V. Krenn⁴

¹ Institut für Pathologie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

² ENDO-Klinik, Hamburg

³ Klinik für Orthopädie, Charité Universitätsmedizin, Berlin

⁴ Institut für Pathologie, Trier

Histopathologische Diagnostik der Endoprothesenlockerung

In einer Gesellschaft, die aus immer mehr älteren Menschen besteht und einen wachsenden Anspruch an eine uneingeschränkte körperliche Beweglichkeit hat, ist der Einsatz von künstlichen Gelenken eine wichtige therapeutische Maßnahme bei degenerativen Erkrankungen wie der Arthrose. Darüber hinaus spielen Gelenktotalendoprothesen auch bei jüngeren Menschen eine Rolle, die etwa unter rheumatischen Krankheiten oder Knochentumoren leiden. Jedoch entwickeln 5–12% der Prothesenträger im Laufe von 10 Jahren ernsthafte Beschwerden, welche häufig zu einer aufwändigen Revisionsoperation führen.

Der Einsatz von Gelenktotalendoprothesen ist in den vergangenen Jahrzehnten zu einer sehr häufigen Operation avanciert. Bereits 1988 wurden in den USA 1,6 Mio. Prothesenimplantationen durchgeführt [17], in Deutschland werden derzeit etwa 180.000 Hüft- und 100.000 Kniegelenktotalendoprothesen pro Jahr implantiert [13]. Die Häufigkeit der Prothesenimplantation nimmt kontinuierlich zu, vermutlich aufgrund des demographischen Wandels. Der Kostenaufwand beträgt etwa 8.000 EUR pro Eingriff. Die Indikationen sind sehr vielfältig, der häufigste Grund ist die Arthrose mit Schmerzen und Bewegungseinschränkung, gefolgt von traumatischen Ursachen, Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis und

der aseptischen Hüftkopfnekrose. Auch bei der Rekonstruktion nach Entfernung von Knochentumoren oder schweren, destruktiven Osteomyelitiden kommen Endoprothesen zum Einsatz. Bei der primären Implantation sind die Patienten durchschnittlich 60 Jahre alt [18].

Prinzipiell können die Prothesen mit Knochenzement aus Polymethylmethacrylat (PMMA) fixiert werden, was eine frühe postoperative Mobilisation ermöglicht, oder sie werden unzementiert implantiert, mit dem Nachteil einer längeren Rehabilitationsphase und dem Vorteil eines festeren und längeren Haltes. Nebenbei sei bemerkt, dass die Recherche nach verlässlichen Daten zur Häufigkeit der einzelnen Indikationen, Prothesentypen und Epidemiologie schwierig ist; zwar existiert seit 1994 das Deutsche Endoprothesen-Register (DER) als eingetragener Verein, jedoch deckt der Rücklauf an Informationen zum Register nur etwa 5% der tatsächlich durchgeführten Operationen ab, während beispielsweise in Dänemark ein Endoprothesenregister mit Informationen über 81% der Eingriffe besteht. Die Fabrikatvielfalt der Prothesen ist groß, beispielsweise wurden laut DER in der Knieendoprothetik in den vergangenen Jahren 153 verschiedene femorale Komponenten zum Einsatz gebracht. Es wurde der Vorschlag gemacht, die Endoprothesen mit einem so genannten Smart-Chip zu versehen, dessen Daten aus etwa 50 cm Entfernung mittels einer kleinen

Antenne berührungsfrei gelesen und geschrieben werden können [14].

Endoprothesenlockerung

Prinzipiell ist eine stetige Zunahme der durchschnittlichen Funktionsdauer von Hüftendoprothesen zu verzeichnen, da Materialien und Operationstechnik kontinuierlich verbessert wurden. In einer Untersuchung an 2000 amerikanischen Patienten wurde im Jahr 2002 eine durchschnittliche Zehnjahresfunktionsrate von 94% ermittelt [1], in verschiedenen Studien im deutschsprachigen Raum lagen diese zwischen 88 und 95% [9, 11]. Nach 20 Jahren sinkt die Funktionsrate der Endoprothesen auf 63% [6]. Wie mehrere Untersuchungen gezeigt haben, scheint die zur Primärimplantation führende Grundkrankheit, insbesondere im Vergleich von Arthrose gegenüber rheumatoider Arthritis, keinen Einfluss auf die Prothesenstandzeit zu haben [4].

„Aseptische“ und „septische“ Lockerung

Das Kardinalsymptom der Endoprothesenlockerung sind Schmerzen des betroffenen Gelenks, die in erster Linie auf eine Protheseninsuffizienz zurückzuführen sind und in seltenen Fällen Folge einer Nervenläsion, Muskelhernie, Tendinitis oder eines Tumors sind [6]. Stellt sich ein Patient mit Prothesenbeschwerden vor, so sind auf der üblicherweise angefertig-



Abb. 1 ▲ Röntgenaufnahme einer schmerzhaften Hüftendoprothese mit osteolytischem Spaltraum im medialen Schaftbereich (*schmale Pfeile*) und Migration der Pfanne nach kranial (*breite Pfeile*)

ten Röntgenaufnahme meistens osteolytische Spalträume zwischen Prothese und Knochen zu sehen (■ **Abb. 1**), die vermutlich Mikroschwingungen der Prothese ermöglichen, welche zu den Schmerzen führen. Je nachdem, ob zusätzlich Infektionszeichen bestehen, spricht der Kliniker von „aseptischer“ oder „septischer“ Lockerung, wobei nicht genau definiert ist, welche Befundkonstellation (Rötung/Überwärmung des Gelenks, subfebrile



Abb. 2 ◀ Makroskopisches Bild einer strumpfförmig ausgeprägten periprothetischen Membran vom infektiösen Typ. Die Pinzette spannt die Innenseite der Membran auf, in der sich zuvor der Prothesenschaft befunden hat

Temperaturen, erhöhtes C-reaktives Protein im Serum, erhöhter Lymphozytengehalt im Blutbild) die Bezeichnung „septisch“ rechtfertigt. Die aseptische Lockerung tritt mit über 80% wesentlich häufiger auf [16].

Zwei wesentliche Faktoren werden seit langem 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 und deren Produktion von resorptionsstimulierenden Faktoren auslösen, welche zu periprothetischen Osteolysen führen [7]. Zum anderen können ein Mangel an initialer Stabilität des Implantats und eine inadäquate Belastung eine suffiziente Osteointegration der Prothese verhindern [10].

Die septische Lockerung wird als Folge einer bakteriellen Infektion des periprothetischen Spalts angesehen. Diese Infektion kann entweder durch eine Kontami-

nation während der Primäroperation erfolgen oder nach primär keimfreier Implantation im Rahmen einer Bakteriämie, wie sie z. B. nach Zahnextraktion oder bei chronischen Hautulzerationen auftreten kann, sekundär hämatogen entstehen [5]. Von einer hämatogenen Infektion wird ausgegangen, wenn die Beschwerden später als 2 Jahre nach dem Eingriff auftreten.

Periprothetische Lockerungsmembran

Therapie der Wahl ist bei jeder Form von Prothesenlockerung die Revisionsoperation, bei der die alte Endoprothese entfernt und der Interface-Bereich zwischen Implantat und Knochen ausgeschabt wird, bevor eine neue Prothese meist mit PMMA-Zementierung eingesetzt wird. Sowohl bei der aseptischen als auch bei der septischen Prothesenlockerung hat sich ein wechselnd breiter Bindegewebsaum

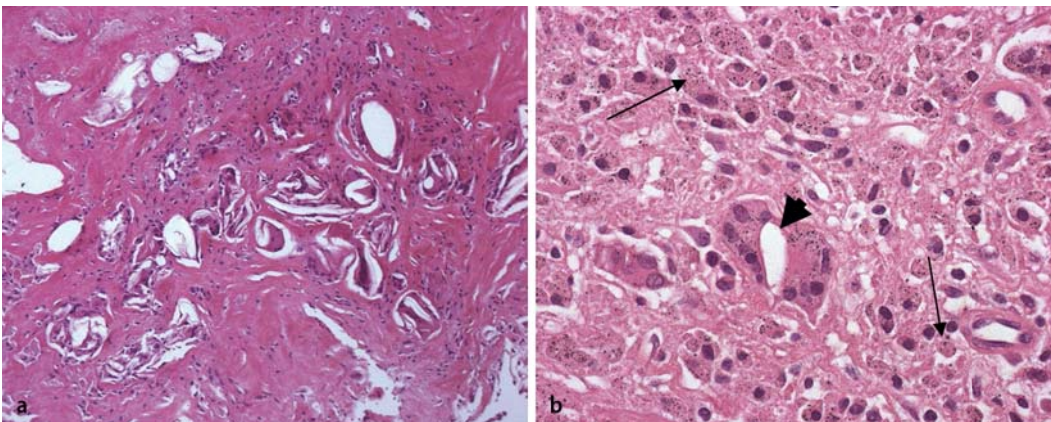


Abb. 3 ▲ Periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ. **a** Die Übersichtsvergrößerung (HE-Färbung, Vergr. 100:1) zeigt die dicht gelagerten Makrophagen und etliche multinukleäre Riesenzellen mit länglichen, polygonal begrenzten, optisch leeren Räumen. **b** In der Detailaufnahme (HE-Färbung, Vergr. 400:1) sind in den Makrophagen multiple dunkelgraue, runde Abriebpartikel zu erkennen (*Pfeile*), während die Riesenzelle einen spindelförmigen optisch leeren Raum zeigt, der einem herausgerissenen PE-Partikel entspricht (*Pfeilspitze*)

– die periprotetische Membran – zwischen Knochen und Prothese gebildet (▣ **Abb. 2**). Auch bei festsitzenden Prothesen entsteht eine, allerdings wesentlich schmalere, Membran, deren Dicke im Femurschaftbereich von 0,1–0,3 mm und im Acetabulumlager mit zunehmender Prothesenstandzeit bis über 1,0 mm beträgt [2].

Von der eigentlichen periprotetischen Membran abzugrenzen ist die Neokapsel, die sich um das künstliche Gelenk herum bildet. Diese besitzt zwar auch Kontakt zur Prothese, aber nicht zum Knochen und kann daher nicht direkt für die Osteolysen der Prothesenlockerung verantwortlich sein. Dennoch kann das Neokapselgewebe diagnostisch genutzt werden, da mehrfach beschrieben wurde, dass der Neogelenkraum mit dem periprotetischen Raum kommuniziert [28] und die histologischen Veränderungen bei einem Patienten in beiden Geweben sehr ähnlich sind.

Es wurden mehrere sehr detaillierte, auf die Anwendung in wissenschaftlichen Studien ausgerichtete Systeme zur Quantifikation der einzelnen Elemente der Lockerungsmembran beschrieben [22]. Für die histopathologische Routinediagnostik wurde von unserer Arbeitsgruppe eine in der Praxis problemlos anzuwendende Konsensusklassifikation vorgeschlagen, die den Bedürfnissen der einsendenden Orthopäden und der Pathologen gerecht werden soll [18].

Klassifikation der periprotetischen Membran

Zur Etablierung einer histopathologischen Klassifikation erstellten wir ein Kollektiv von 370 periprotetischen Membranen, die aus verschiedenen Kliniken des deutschsprachigen Raums eingesandt wurden. Die Patienten waren bei der Revisionsoperation im Mittel 68 Jahre alt (23–92 Jahre); 59% waren weiblich, 41% männlich. In 40% waren die Prothesen unzementiert, in 60% zementiert. 80% stammten von Hüft- und 20% von Kniegelenkersatz, und die durchschnittliche Standzeit betrug 7,4 Jahre (1 Monat bis 30,8 Jahre).

Sämtliche Proben wurden von 3 Pathologen mittels Lichtmikroskopie und Pola-

Pathologe 2006 · 27:439–446 DOI 10.1007/s00292-006-0867-5
© Springer Medizin Verlag 2006

L. Morawietz · T. Gehrke · J. H. Schröder · V. Krenn

Histopathologische Diagnostik der Endoprothesenlockerung

Zusammenfassung

Die Implantation von Gelenktotendoprothesen ist mittlerweile ein routinemäßiger Eingriff, der mit guten Ergebnissen weltweit mindestens 1,5 Mio. Mal pro Jahr durchgeführt wird. Die häufigste Indikation zum Einsatz eines künstlichen Hüft- oder Kniegelenks ist die Arthrose, gefolgt von rheumatischen Gelenkerkrankungen, traumatischen Oberschenkelhalsfrakturen und Knochtumoren. Bei 5–12% der Patienten entwickelt sich nach 10 Jahren eine so genannte Prothesenlockerung, die mit Schmerzen und Funktionseinschränkungen einhergeht und häufig eine Revisionsoperation erfordert. Dabei findet sich zwischen Knochen und der gelo-

ckerten Endoprothese eine bindegewebige Membran, welche in pathogenetischem Zusammenhang mit dem Lockerungsgeschehen steht und eine histopathologische Aussage über die Ätiologie des Lockerungsmechanismus ermöglicht. Ziel dieses Beitrags ist die Erläuterung definierter histomorphologischer Kriterien zur standardisierten Beurteilung der periprotetischen Membran auf Basis einer neuen Typisierung.

Schlüsselwörter

Endoprothese · Prothesenlockerung · Aseptische Lockerung · Septische Lockerung · Periprotetische Lockerungsmembran

Histopathological diagnostics in endoprosthesis loosening

Abstract

The implantation of total joint endoprosthesis has become a routine procedure, being executed about 1.5 million times per year worldwide. The indications are osteoarthritis, rheumatic diseases, trauma and bone neoplasia. However, about 5–12% of patients develop pain and impaired function of the endoprosthesis within 10 years, necessitating revision surgery. During this operation, the so-called periprotetic membrane between bone and prosthesis is removed. This connective tissue membrane has a pathogenetic im-

pact on the loosening process and can be evaluated by histopathology. This article aims at elucidating the defined histomorphological criteria for the standardized diagnostics of periprotetic membranes using a recently established classification system.

Keywords

Endoprosthesis · Prosthesis loosening · Aseptic loosening · Septic loosening · Periprotetic membrane

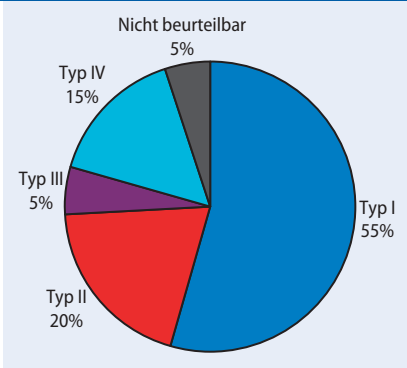


Abb. 4 ▲ Prozentuale Verteilung der histopathologischen Typen im Untersuchungsgut (n=370)

risationsoptik untersucht. Der überwiegende Teil der Proben (94%) erwies sich im Sinne der histologischen Klassifikation als gut verwertbar. Eine mikrobiologische Untersuchung mit aeroben und anaeroben Kulturen vom unfixierten Operationsmaterial wurde in 65% der Fälle (n=242) durchgeführt.

Typ I – periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ

Das Bindegewebe der Membran ist meist dicht durchsetzt von Makrophagen und/

oder multinukleären Riesenzellen, welche Abriebpartikel phagozytiert haben. Größere Fragmente ab etwa 5 µm² finden sich eher in multinukleären Riesenzellen, während kleinere Partikel von Makrophagen aufgenommen werden [10]. Teilweise wird der Prothesenabrieb bei der Anfertigung der Schnittpräparate herausgelöst oder herausgerissen, sodass optisch leere Räume zurückbleiben (■ **Abb. 3 a,b**). Das Material der Abriebpartikel lässt sich histopathologisch anhand von Form, Größe, Farbe und polarisationsoptischen Eigenschaften gut identifizieren. In Zweifelsfällen können Sonderfärbungen (Eisen, Ölrot) zur Klärung beitragen. Ein gesonderter Artikel in diesem Themenheft erläutert detailliert die histomorphologischen Charakteristika der einzelnen Materialien.

Gelegentlich enthalten die Membranen größere nekrotische Abschnitte, die durch PE-Abrieb hervorgerufen werden können, weshalb auch solche Areale polarisationsoptisch untersucht werden sollten.

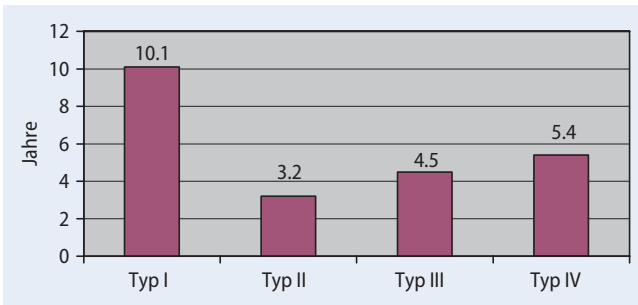


Abb. 5 ◀ Mittlere Prothesenstandzeit der histopathologischen Typen der Lockerungs-membran

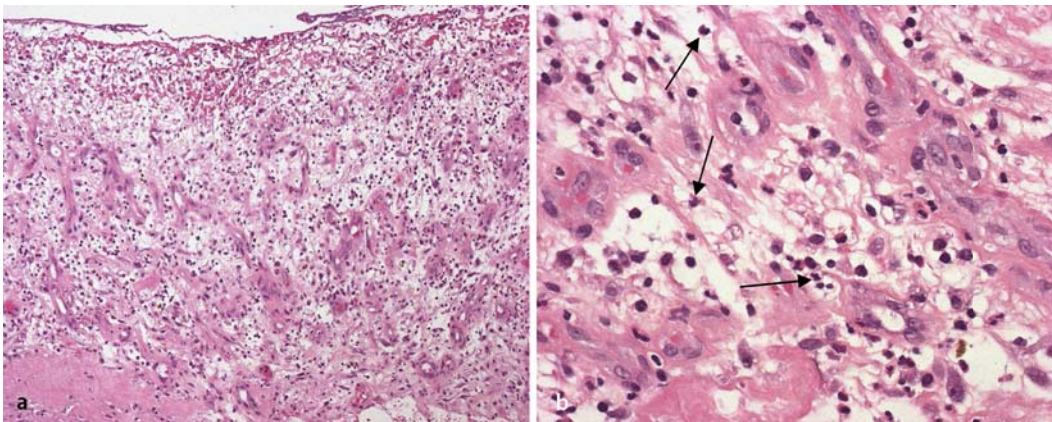


Abb. 6 ◀ Periprothetische Membran vom infektiösen Typ. **a** Die Übersichtsvergrößerung (HE-Färbung, Vergr. 100:1) zeigt ein kapillarreiches, ödematöses Granulationsgewebe. **b** Im High-power-field (HE-Färbung, Vergr. 400:1) sind etliche neutrophile Granulozyten zu erkennen (Pfeile)

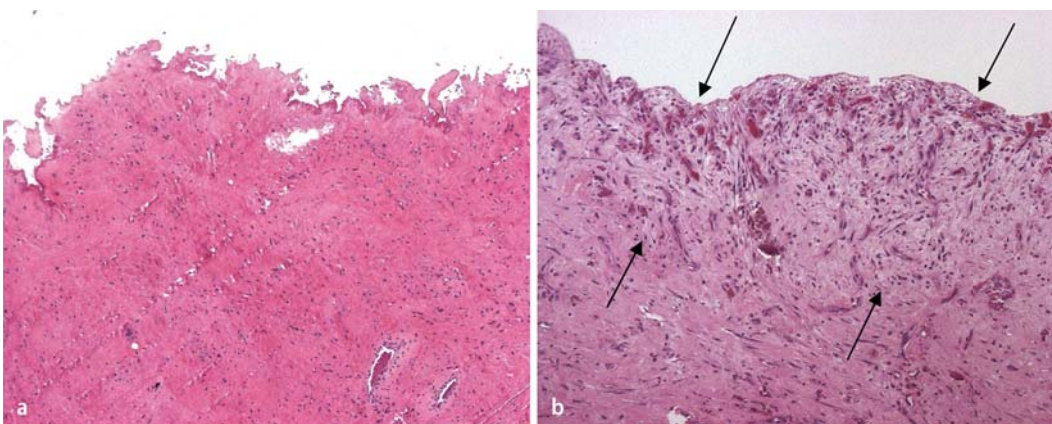


Abb. 7 ◀ Periprothetische Membran vom Indifferenztyp. **a** Ein Teil der Fälle imponiert als zellarmes Narbengewebe (HE-Färbung, Vergr. 50:1) mit einer ange-deutet villös konfigurierter Oberfläche. **b** In anderen Fällen bildet sich zur Oberfläche ein Granulationsgewebe aus (Pfeile; HE-Färbung, Vergr. 100:1), welches im Gegensatz zum infektiösen Typ fast keine neutrophilen Granulozyten enthält

Dieser Typ stellte in unserer Untersuchung mit einem Anteil von 54,3% (n=201) den häufigsten Befund dar (■ **Abb. 4**). Er kam bei den unzementierten Prothesen seltener (51%) vor als bei den zementierten (71%). Die Standzeit bei diesem Typ betrug im Mittel 10,1 Jahre und war damit länger als bei allen anderen Membrantypen (■ **Abb. 5**).

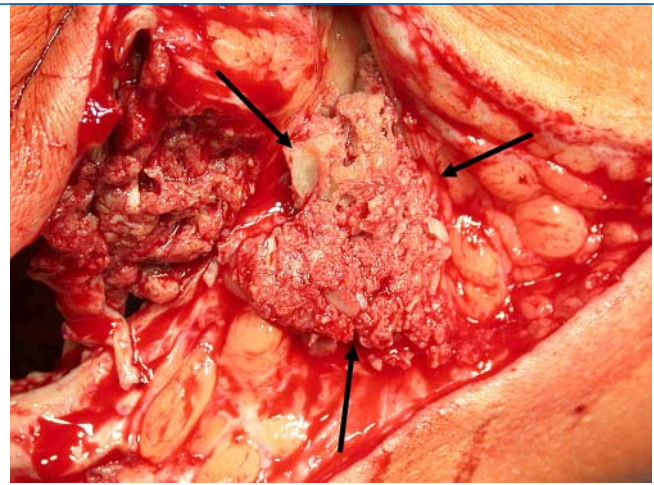
Typ II – periprothetische Membran vom infektiösen Typ

Eine periprothetische Infektion kann unter dem Bild einer eitrigen, phlegmonösen oder abszedierenden Entzündung verlaufen, welche meist schon klinisch eindeutig zu diagnostizieren ist und auch histomorphologisch keine Probleme bereitet. Oft tritt sie allerdings als „Low-grade-Infekt“ auf, der klinisch und makroskopisch ein ähnliches Bild wie eine aseptische Prothesenlockerung hervorruft [16]. Histologisch findet sich jedoch keine nennenswerte Abriebreaktion, sondern eine chronisch-granulierende Entzündung mit aktivierten Fibroblasten, Gefäßproliferaten und Ödem.

Diagnostisch entscheidend sind die neutrophilen Granulozyten, die nicht nur vereinzelt an der Oberfläche, sondern auch in tieferen Schichten der Membran zu finden sind. Daneben kommen gelegentlich Plasmazellen sowie kleinere Lymphozytenaggregate vor (■ **Abb. 6 a,b**). Verschiedene Studien haben unterschiedliche Grenzwerte für die Diagnose einer Low-grade-Infektion vorgeschlagen, die von 1–10 Neutrophilen pro „high power field“ reichen [20, 26]. Um die Detektion der Granulozyten bei Low-grade-Infektionen zu erleichtern, kann man eine PAS-Färbung oder besser eine CD 15-Immunhistologie benutzen.

Bakterielle Erreger konnten in unserem Untersuchungsgut histologisch nicht direkt dargestellt werden, jedoch fielen in einem Fall verkäsende Granulome auf, in denen mittels PCR mykobakterielles Genomäquivalent nachgewiesen wurde. Eine periprothetische Infektion durch Mykobakterien ist selten. In einzelnen Fällen wurden Pilze als Erreger beschrieben, weshalb sich gelegentlich Sonderfärbungen für die Untersuchung einer infektiösen Membran empfehlen. Der generelle

Abb. 8 ▶ Operations-situs einer Prothesen-revision mit tumorartigen Verkalkungen in der Gelenkregion (Pfeile)



Einsatz der PCR zur Detektion einer bakteriellen oder mykobakteriellen Infektion ist nicht empfehlenswert, da der Anteil falsch-positiver Befunde zu hoch ist [19]. Der Aspekt verkäsender Granulome kann gelegentlich von einer abriebinduzierten Membran vorgetäuscht werden, da die Fremdkörpergranulome, wenn sie einen hohen Anteil an PE-Abrieb enthalten, ebenfalls zentrale Nekrosen ausbilden können. Daher ist es sinnvoll, auch nekrotische Areale polarisationsoptisch zu untersuchen.

In 10% der bei uns untersuchten Fälle bestand eine Diskordanz zwischen pathologischem und mikrobiologischem Befund. Diese Diskrepanz wirft die Frage auf, welche Untersuchungsmethode die höhere Sensitivität und Spezifität aufweist. Falsch-negative mikrobiologische Befunde können durch eine kurze Bebrütungszeit entstehen, falsch-positive durch eine Kontamination des Probenmaterials. Die dadurch eingeschränkte Aussagekraft der mikrobiologischen Untersuchung wird in verschiedenen Arbeiten hervorgehoben [20]. Um eine in Bezug auf Infektionen falsch-negative histologische Diagnose zu vermeiden, ist es notwendig, das Material möglichst vollständig einzubetten, um kein infektiöses Areal zu übersehen.

Typ III – periprothetische Membran vom abriebinduzierten und infektiösen Typ (Mischtyp)

In einigen Fällen finden sich in derselben Membran sowohl abriebinduzierte als auch eindeutige infektiöse Areale mit ähnlichem Flächenanteil, sodass nicht

entschieden werden kann, welcher Aspekt das histologische Bild dominiert. Für diese Fälle schlagen wir vor, die Membran als „Mischtyp“ zu klassifizieren.

Typ IV – periprothetische Membran vom Indifferenztyp (nichtabrieb-induziert, nichtinfektiös)

Die Membran besteht aus einem zellarmen, kollagenfaserreichen Bindegewebe, dessen Oberfläche oft von einem zarten Fibrin saum oder einer synovialisähnlichen Lage aus Makrophagen begrenzt ist. Licht- und polarisationsoptisch lassen sich nur sehr wenige Abriebpartikel erkennen. Eine Fremdkörperreaktion nimmt nur einen geringen Flächenanteil ein. Gelegentlich besteht die Oberfläche der Membran aus einem recht frischen Granulationsgewebe mit Fibroblasten und Kapillarproliferaten sowie einigen Lymphozyten und *sehr wenigen* neutrophilen Granulozyten, welche *nur oberflächennah* lokalisiert sind (■ **Abb. 7 a,b**). Diese Granulozyten rechtfertigen *nicht* die Klassifikation einer solchen Membran als infektiöser Typ.

Die Membran vom Indifferenztyp konnte in 18% der Fälle diagnostiziert werden, wobei sie bei unzementierten Prothesen 3-mal so häufig auftrat wie bei zementierten. Zur Pathogenese der Typ-IV-Membran gibt es mehrere Hypothesen. Möglicherweise ist sie Folge einer insuffizient fixierten Prothese. Wenn diese nicht von Beginn an fest im Knochen eingepasst ist, entstehen Mikrobewegungen, wodurch nie eine feste Verbindung zustande kommen kann. Diese Instabilität führt zu kleinen periprothetischen Trau-

matisierungen mit Frakturen der Knochen trabekel, Quetschungen des Knochenmarks und Entwicklung von Hämatomen. Die Membran vom Indifferenztyp könnte einem Narbengewebe entsprechen, das als Residuum dieser initialen Mikrotraumen verbleibt. Durch eine physikalisch ungünstige Prothesenimplantation kann es außerdem zu einer unausgewogenen Belastung kommen, bei der im Prothesenlager an umschriebener Stelle Druckspitzen auftreten, welche zu Osteolysen führen können [25]. Die Typ-IV-Membran könnte Ausdruck einer solchen fehlbelastungsbedingten Osteolyse sein. Ein weiterer Faktor könnte eine Störung der Knochenneubildung in der postoperativen Phase sein, welche durch Medikamente wie Ibuprofen hervorgerufen werden kann [21].

Um eine Typ-IV-Membran diagnostizieren zu können, muss genügend periprothetisches Gewebe vorliegen und eingebettet werden. Bei einer zu kleinen, nicht repräsentativen Gewebeprobe besteht die Möglichkeit, dass eine abriebinduzierte oder infektiöse Lockerung vorliegt, deren histopathologisch charakteristischen Areale nicht erfasst wurden.

Hypersensitivität gegenüber Prothesenmaterialien

Da Metalle und Metallverbindungen wie Nickelsulfat, Kobaltchlorid oder Chromsalze häufige Auslöser von Kontaktallergien sind [23] und das Prothesenmaterial eine großflächige und enge Beziehung zum Körper einnimmt, ist die Vermutung nahe liegend, dass allergische Reaktionen gegenüber Endoprothesen eine bedeutende Rolle bei der Lockerung spielen. Für die Mehrzahl der Fälle scheint diese Theorie jedoch nicht zuzutreffen, zumindest wurde bisher kein signifikanter Zusammenhang zwischen einer Metallallergie und Prothesenlockerungen gefunden [15, 24]. Allerdings ist davon auszugehen, dass das Implantatmaterial lokalisierte und generalisierte Hautreaktionen in Form von Ekzemen oder Urtikaria auslösen kann [27], so dass das Thema nach wie vor kontrovers diskutiert wird.

In 2 aktuellen Studien wurde erstmals eine besondere Reaktionsweise der periprothetischen Membran beschrieben,

die nur bei Metall-Metall-Gleitpaarungen auftritt [3, 29]. Charakteristisch hierfür sind perivaskuläre Aggregate von Lymphozyten und Plasmazellen in den tieferen Schichten der Lockerungsmembran sowie Makrophagen mit tropfenförmigen Einschlüssen, eosinophile Granulozyten, „high endothelial venules“, Fibrinexsudate und Nekrosen. In Lockerungsmembranen von Metall-PE- und Metall-Keramik-Gleitpaarungen trat dieses histologische Bild nicht auf. Darüber hinaus wurde beobachtet, dass periprothetische Schmerzen durch den Ersatz einer Metall-Metall- durch eine andere Gleitpaarung erfolgreich behandelt wurden, während die Revision mittels erneuter Metall-Metall-Gleitpaarung nicht erfolgreich war. Diese Befunde sprechen dafür, dass hier eine Hypersensitivitätsreaktion vorliegt, die über die bloße Abwehr von Fremdkörperpartikeln hinausgeht.

Raumforderungen im Bereich der Prothese

Im Gegensatz zu früheren Befürchtungen konnte bisher keine erhöhte Inzidenz maligner Tumoren im Bereich einer Endoprothese konstatiert werden. Obwohl in Tierversuchen Sarkome durch Fremdmaterialien induziert werden konnten, treten diese bei menschlichen Prothesenträgern nicht gehäuft auf [8, 16]. Offenbar ist die Tumorigenität des Implantatmaterials speziesspezifisch und abhängig von Form und Größe der Partikel, wobei besonders die feinsten Nanopartikel eine maligne Entartung hervorrufen. Dennoch ist es möglich, dass inzidentell eine maligne Neoplasie im Rahmen einer Prothesenrevision entdeckt wird. Beschrieben sind in erster Linie Fälle von malignen fibrösen Histiozytomen und von Osteosarkomen [16]. In unserem Kollektiv wurde bisher kein solcher Fall beobachtet.

Gelegentlich treten im Bereich der Neosynovialis auch Verkalkungen und Verknocherungen auf, die in seltenen Fällen große Ausmaße annehmen und die Funktion des Gelenks beeinträchtigen können, sodass sie reseziert und unter Tumordverdacht zur histologischen Beurteilung eingeschickt werden (■ **Abb. 8**). Mohr diskutiert eine durch Knochenfragmente induzierte Osteoneogenese in Analogie zur

Detritussyndrom [16] als Pathomechanismus.

Fazit für die Praxis

Die standardisierte histopathologische Untersuchung der periprothetischen Membran ist ein unerlässlicher Bestandteil der Revisionsendoprothetik, da sie eine Abklärung der Ursachen einer Protheseninsuffizienz ermöglicht und die klinische Entscheidung über einen ein- oder zweizeitigen Prothesenwechsel und über die Intensität der Antibiose unterstützen kann. Anhand morphologischer und polarisationsoptischer Charakteristika werden 4 Typen der periprothetischen Membran definiert:

Abriebinduzierter Typ (Typ I), infektiöser Typ (Typ II), Mischtyp (Typ III) und Indifferenztyp (Typ IV).

Zur Diagnostik reichen HE-Schnittpräparate und eine polarisationsoptische Untersuchung meistens aus, in Zweifelsfällen können Sonderfärbungen (EvG, Eisen, Ölrot, CD 15) zur Klärung beitragen. Die diagnostische Sicherheit steigt mit der Menge an übersandtem und eingebettetem Gewebe.

Die Entnahmelokalisation (Neokapsel oder periprothetische Membran, Schaft- oder Pfannenbereich) sollte vom Orthopäden eindeutig angegeben werden, und weitere Angaben zur Prothese (Standzeit, Gleitpaarung, Zementierung, mikrobiologische Vorbefunde) erleichtern die Einordnung des Befundes.

Korrespondierender Autor

Dr. L. Morawietz

Institut für Pathologie, Charité Universitätsmedizin
Schumannstraße 20/21, 10117 Berlin
lars.morawietz@charite.de

Danksagung. Für technische Assistenz möchten wir Frau Gabriele Fernahl, Janine Karle und Marie Friedrich herzlich danken.

Diese Arbeit entstand mit freundlicher Unterstützung durch den Gemeinnützigen Verein ENDO-Klinik e. V. und den SFB 421 (Teilprojekt Z3).

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

1. Berry DJ, Harmsen WS, Cabanela ME, Morrey BF (2002) Twenty-five-year survivorship of two thousand consecutive primary Charnley total hip replacements: factors affecting survivorship of acetabular and femoral components. *J Bone Joint Surg Am* 84: 171–177
2. Bos I, Berner J, Diebold J, Löhns U (1995) Histologische und morphometrische Untersuchungen an Femora mit stabilen Hüftgelenkendoprothesen. *Z Orthop* 133: 460–466
3. Davies AP, Willert HG, Campbell PA et al. (2005) An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J Bone Joint Surg Am* 87: 18–27
4. Ito J, Koshino T, Okamoto R, Saito T (2003) 15-year follow-up study of total knee arthroplasty in patients with rheumatoid arthritis. *J Arthroplasty* 18: 984–992
5. Jellicoe PA, Cohen A, Campbell P (2002) Haemophilus parainfluenzae complicating total hip arthroplasty: a rapid failure. *J Arthroplasty* 17: 114–116
6. Kalicke T, Wick M, Frangen TM et al. (2005) Iliopsoas tendinitis-rare cause of pain following implantation of a total hip endoprosthesis. *Unfallchirurg* 108: 1078–1082
7. Kinov P, Leithner A, Radl R et al. (2006) Role of free radicals in aseptic loosening of hip arthroplasty. *J Orthop Res* 24: 55–62
8. Kirkpatrick CJ, Alves A, Kohler H et al. (2000) Biomaterial-induced sarcoma: a novel model to study preneoplastic change. *Am J Pathol* 156: 1455–1467
9. Kißlinger E, Wessinghage D (1995) Überlegungen zum Einsatz der Überlebens-Analyse in der Medizin, dargestellt an Langzeitergebnissen von 544 vollzementierten Müller-Bogenschäft-Hüftendoprothesen. *Akt Rheumatol* 20: 239–245
10. Knoch M v, Buchhorn G, Knoch F v et al. (2001) Intracellular measurement of polyethylene particles. A histomorphometric study. *Arch Orthop Trauma Surg* 121: 399–402
11. König A, Grussung J, Kirschner S (2001) Ergebnisse der Press-Fit-Condylar-Prothese (PFC). In: Eulert J, Hassenpflug J (Hrsg) *Praxis der Knieendoprothetik*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, Bewertung S 226–233
12. Krismser M, Stockl B, Fischer M et al. (1996) Early migration predicts late aseptic failure of hip sockets. *J Bone Joint Surg Br* 78: 422–426
13. Kruckhans AR, Dustmann HO (2004) Indications, methods, and results of cemented, hybrid, and cement-free implantation of THR. *Surg Technol Int* 12: 253–257
14. Lob G, Jentsch K (2003) Einheitliches Endoprothesen-Register mittel Smart-Chip-Technologie. 89. Tagung der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und orthopädische Unfallchirurgie. Berlin, 11. bis 16.11.2003
15. Milavec-Puretic V, Orlic D, Marusic A (1998) Sensitivity to metals in 40 patients with failed hip endoprosthesis. *Arch Orthop Trauma Surg* 117: 383–386
16. Mohr W (2000) Folgen artikulärer Therapie. In: Mohr W (Hrsg) *Gelenkpathologie*. Springer, Berlin Heidelberg New York Tokyo, S 550–588
17. Moore RM, Hamburger S, Jeng LL, Hamilton PM (1991) Orthopedic implant devices: prevalence and sociodemographic findings from the 1988 national health interview survey. *J Appl Biomat* 2: 127–131
18. Morawietz L, Gehrke T, Classen RA et al. (2004) Proposal for the classification of the periprosthetic membrane from loosened hip and knee endoprotheses. *Pathologie* 25: 375–384
19. Panousis K, Grigoris P, Butcher I et al. (2005) Poor predictive value of broad-range PCR for the detection of arthroplasty infection in 92 cases. *Acta Orthop* 76: 341–346
20. Peersman G, Laskin R, Davis J, Peterson M (2001) Infection in total knee replacement: a retrospective review of 6489 total knee replacements. *Clin Orthop* 392: 15–23
21. Persson PE, Nilsson OS, Berggren AM (2005) Do non-steroidal anti-inflammatory drugs cause endoprosthetic loosening? A 10-year follow-up of a randomized trial on ibuprofen for prevention of heterotopic ossification after hip arthroplasty. *Acta Orthop* 76: 735–740
22. Pizzoferrato A, Ciapetti G, Savarino L et al. (1988) Results of histological grading on 100 cases of hip prosthesis failure. *Biomaterials* 9: 314–318
23. Schopf R, Auer T, Freitag M et al. (1998) Allergie, Atopie, Ekzeme, Unverträglichkeitsreaktionen. In: Altmeyer P, Dirschka T, Hartwig R (Hrsg) *Klinikleitfaden Dermatologie*. Fischer, Ulm Stuttgart Jena Lübeck, S 363–421
24. Shahrdrar C, Campbell P, Mirra J, Dorr LD (2006) Painful metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 21: 289–293
25. Skripitz R, Aspenberg P (2000) Pressure-induced periprosthetic osteolysis: a rat model. *J Orthop Res* 18: 481–484
26. Spangehl MJ, Younger ASE, Masri BA, Duncan CP (1997) Diagnosis of infection following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 79: 1578–1588
27. Thomas P (2003) Allergien durch Implantatwerkstoffe. *Orthopäde* 32: 60–64
28. Urban RM, Jacobs JJ, Gilbert JL, Galante JO (1994) Migration of corrosion products from modular hip prostheses. Particle microanalysis and histopathological findings. *J Bone Joint Surg Am* 76: 1345–1359
29. Willert HG, Buchhorn GH, Fayyazi A et al. (2005) Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 87: 28–36

Nierenerkrankungen mit Proteinurie

Neues Modell zur Integrität der glomerulären Membran
 Aktuelle Erkenntnisse über den molekularen Aufbau und die Regulation der glomerulären Membran können möglicherweise in der Zukunft helfen, häufige Nierenerkrankungen wie die diabetische Nephropathie, Glomerulonephritis und hypertensive Nephropathie zu therapieren.

Forscher der Universität Bochum entdeckten einen Regulationsmechanismus, bei dem durch Phosphorylierung des zentralen Strukturproteins Nephtrin die Filterfunktion der glomerulären Schlitzmembran stabilisiert wird. Fehlt die Phosphorylierung, bindet Nephtrin an ein zweites Eiweiß (β946/-arrestin2) und wird durch Endozytose aus dem Filterverbund gelöst. Es entsteht ein Loch in der Schlitzmembran, und Proteine gehen mit dem Harn verloren. Wird Nephtrin wieder phosphoryliert, wird das Loch wieder geschlossen. Beim Gesunden regulieren Kinasen ein Fließgleichgewicht zwischen Entstehen und Verschließen der Löcher in der Schlitzmembran, sodass Proteine nur minimal verloren gehen.

Bei chronischen Nierenerkrankungen wie der diabetischen Nephropathie kommt es zu einer Verschiebung dieses Fließgleichgewichts zu Gunsten der Entstehung von Löchern im glomerulären Filter, und Proteine gehen in größeren Mengen verloren.

Die Entdeckung des neuen Mechanismus gibt Anlass zu der Hoffnung, dass neue Medikamente, die die Nephtrinphosphorylierung stimulieren und die Nephtrindepshosphorylierung hemmen, den fortschreitenden Proteinverlust der Niere verhindern oder zumindest reduzieren können.

Literatur

Quack I, Rump LC, Gerke P et al. (2006) Beta-Arrestin2 mediates nephrin endocytosis and impairs slit diaphragm integrity. *Proc Natl Acad Sci* 103(38):14110–14115

Quelle: Ruhr-Universität Bochum, www.uni-bochum.de

Hier steht eine Anzeige.

