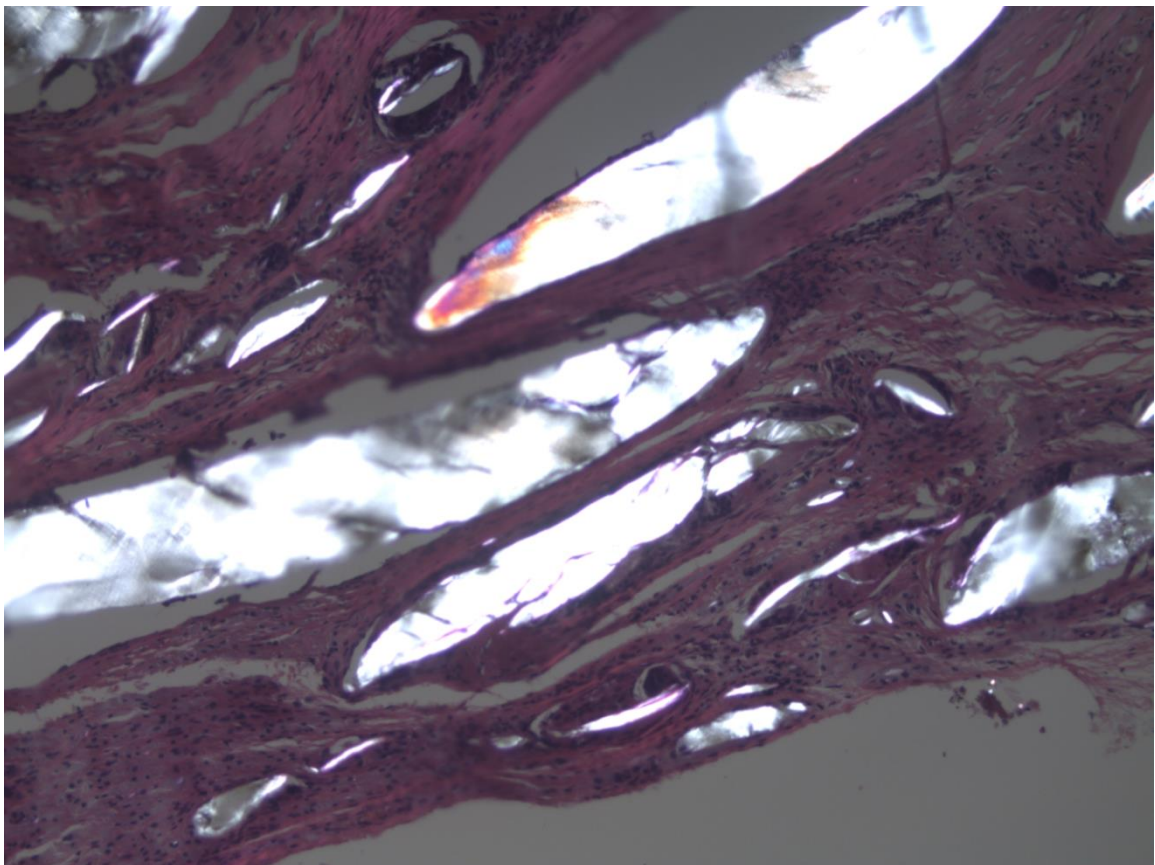


Arbeitsgemeinschaft 11 der DGOOC: Implantatunverträglichkeit

Histopathologische Differentialdiagnostik bei Implantatunverträglichkeit



Prof.Dr.med. Veit Krenn
Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) für Histologie, Zytologie
und Molekulare Diagnostik; Trier

Prof.Dr.med. Peter Thomas
Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie,
LMU; München

Prof.Dr.med. Marc Thomsen
Kliniken für Orthopädie und Unfallchirurgie
Baden-Baden Balg

ISBN 978-3-00-050115-9

Arbeitsgemeinschaft 11: Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie e. V. (DGOOC)

Implantatunverträglichkeit

©2015 Prof. Dr. med. Veit Krenn

3. Auflage: 30. Juni 2015

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. med. Veit Krenn
Medizinisches Versorgungszentrum (MVZ) für Histologie, Zytologie
und Molekulare Diagnostik
Max-Planck-Straße 5
D-54296 Trier

Tel.: +49-(0)651-992583-330

+49-(0)651-992583-475

Fax: +49-(0)651-992583-83

E-Mail: krenn@patho-trier.de

www.patho-trier.de

Vorwort:

Seit Jahren befasst sich die Arbeitsgemeinschaft 11 der DGOOC mit dem Phänomen der Implantatallergie/Implantatunverträglichkeit. Durch Werbemaßnahmen der Industrie mit sogenannten „Allergieimplantaten“/„hypoallergenen Implantaten“ im Knieendoprothesenbereich und der Veröffentlichung von Problemen mit „Metall-Metall“ Gleitpaarungen im Oberflächenersatz ist das Thema Allergie bei dem Einsatz von Kunstgelenken wieder stärker in den Focus der allgemeinen Aufmerksamkeit gerückt. 2014 erfolgte nach einstimmigem Beschluß der AG-11 Mitglieder in der Sitzung der AG 11 (Jahrestagung der DGOOC 2014, Berlin) die Umbenennung in „AG Implantatunverträglichkeit“, um auch der internationalen Entwicklung Rechnung zu tragen, da neben immunologischen auch inflammatorische Mechanismen Pathogenese-relevant sind. Während pathologische Veränderungen im Hüftbereich durch die Bestimmung der Metallionenspiegel im Blut, die mikrobiologische Analyse des Gelenkpunkates, sowie die verbesserte Bildgebung (MARS, Metal artefact reduction sequence) ganz gut eingeordnet werden können, bereitet die Einordnung von pathologischen Veränderungen im Kniebereich noch Probleme.

Um langfristig mehr Sicherheit in der Einordnung von pathologischen Veränderungen im Kniebereich zu erzielen, wird bei uns in Baden-Baden standardmäßig bei jedem Patienten, der nach der „Eingewöhnungsphase“ von 1-1,5 Jahren nach Implantation einer Knieendoprothese noch über Schmerzen, eine Schwellung oder schlechte Beweglichkeit klagt und bei dem mechanische Probleme als Ursache ausscheiden, eine Kniespiegelung mit der Entnahme von Gewebeproben durchgeführt.

Ein Teil der Gewebeproben wird für die mikrobiologische Diagnostik verwendet, auch wenn die zuvor durchgeführte Punktion kein diagnostisches Ergebnis gezeigt hat.

Der andere Teil der Gewebeproben wird histopathologisch analysiert: Durch die histologische Unterscheidung der Gewebsveränderungen in infektionsassoziierte, allergische, abriebinduzierte oder indifferente Veränderungen erhält der Operateur wertvolle Hinweise, wo die Ursache der Beschwerden des Patienten zu finden ist.

Dem Ergebnis der Histopathologie kommt aus meiner Sicht die größte Bedeutung zu und ist für mich in den meisten Fällen richtungsweisend für die Wahl der weiteren Behandlung meiner Patienten.

Erst nach einer differenzierten Analyse der Gewebeveränderung sollte man seine Patienten beraten und über eine notwendige Wechseloperation sprechen.

Seit 2011 hat die AG11 der DGOOC Prof. Dr.med. Veit Krenn als Referenzpathologen gewinnen können, der sich seit vielen Jahren mit dieser Problematik befasst und zahlreiche Publikationen zu dem Thema verfasst hat.

Dieses Arbeitshandbuch möchte allen Operateuren eine Hilfe bei der Auswahl der nötigen Untersuchungen und Einordnung der daraus resultierenden Ergebnisse sein und stellt auch einen Vorschlag zur standardisierten Aufarbeitung von Gewebeproben dar.



Prof. Dr. med. habil. Marc Thomsen

Chefarzt der Kliniken für Orthopädie und Unfallchirurgie,
Baden-Baden Balg
Leiter der AG11; Implantatunverträglichkeit

Inhaltsverzeichnis

Histopathologische Diagnostik bei Gelenkersatzoperationen Fragestellungen einer Implantatunverträglichkeit

Prinzipien der histopathologischen, interdisziplinären Diagnostik	Seite 7
Vorschläge zur Gewebsentnahme	Seite 7
Probengröße bei histopathologischer Prävisions-Diagnostik (Arthroskopie)	Seite 7
Gewebsentnahme bei einliegender Prothese (Prävisions-Diagnostik)	Seite 8
Histopathologische Diagnostik bei Revisionseingriffen	Seite 9

Probenfixierung

Formalinfixiertes Gewebe	Seite 10
Nativ-Gewebe	Seite 10
Knochengewebe	Seite 10

Allergiediagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit

Seite 12

Flussdiagramm der Allergiediagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit

Seite 12

Histopathologische Diagnostik

Seite 13

Periprotetische Infektion

Neosynovialitis /Periprotetische Membran vom infektiösen Typ (Typ II)	Seite 15
Prinzipien der histopathologischen Infektionsdiagnostik	Seite 15
Bakterielle Infektion durch sog. Eiter-Erreger	Seite 15
Bakterielle „low-grade Infektion“	Seite 16
Kriterien der „low-grade Infektion“	Seite 16
Spezifische bakterielle Infektionen (Granulomatöse Epitheloidzell-Reaktion)	Seite 17
Tuberkulose (Mycobakterielle Infektion)	Seite 17
Mykotische Infektionen	Seite 18

Periprotetische Infektion und Periprotetische Partikelerkrankung

Seite 19

Ossäre Pathologie

Osteomyelitis	Seite 19
Aseptische Knochennekrose	Seite 19
Periprotetische Ossifikation	Seite 19
Systemische Knochenkrankungen: Osteoporose und Fibroosteoklasie	Seite 20

Mechanische Ursachen/funktionelle Störungen	Seite 20
Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose	Seite 21
Periprotehetische Partikelerkrankung (sog. „Aseptische Lockerung“)	Seite 22
Histopathologische Abriebpartikel- und Partikelcharakterisierung gemäß des Partikel-Algorithmus (nach Krenn)	Seite 25
Polyethylenpartikel	
Materialcharakteristika	Seite 25
Lichtmikroskopischer Partikelbefund	Seite 26
Makropartikel	Seite 26
Mikropartikel	Seite 26
Metallische Partikel	
Materialcharakteristika: Nichteisen- Metalle und Metalllegierungen	Seite 27
Lichtmikroskopischer Partikelbefund	Seite 27
Eisen-Partikel (Hämosiderin-Nachweis mittels Berlinerblau-Reaktion)	Seite 29
Keramikpartikel	
Materialcharakteristika	Seite 30
Lichtmikroskopischer Partikelbefund	Seite 31
Knochenzementpartikel (PMMA: Polymethylmethacrylat)	Seite 31
Lichtmikroskopischer Partikelbefund	Seite 32
Abriebpartikel-Korrosion	
Materialcharakteristika	Seite 33
Lichtmikroskopischer Partikelbefund	Seite 34
Allergische Typ - IV Reaktion als mögliche Ursache für Implantatversagen	
Ausgeprägte Lymphozyten-Infiltrate und Epitheloidzell-Reaktionen in Typ-I und Typ-IV-Membranen	Seite 36
Lymphozyten-Infiltrate bei Hüftendoprothesen-Metall/Metall-Gleitpaarungen	Seite 37
Zusammenfassung	Seite 39
Literatur	Seite 40

Histopathologische Differentialdiagnostik Diagnostik von Gelenkersatzoperationen mit Fragestellungen einer Implantatunverträglichkeit

Prinzipien der histopathologischen, interdisziplinären Diagnostik

Bei Verdacht auf eine Implantatunverträglichkeit ist eine histopathologische Diagnostik zur Abklärung der Pathogenese oft hilfreich (Schaumburger et al. 2011, Zmistowski et al. 2014). Wichtig ist der sorgfältige Abgleich der klinischen, allergologischen, mikrobiologischen und bildgebenden Befunde. Der Pathologe sollte auf dem vollständig ausgefüllten Spezial-Überweisungsschein (z.B.: Endoprothesenpathologie) über die klinischen Befunde und Diagnosen informiert werden, um telefonische Rückfragen und unnötige Zweitberichte zu vermeiden.

Operativ oder arthroskopisch gewonnenes Gewebe sollte als „auffällig“ oder „nicht auffällig“ beschrieben werden und in unterschiedlichen Gefäßen verschickt werden.

Vorschläge zur Gewebsentnahme:

Da die pathologischen Ausprägungen in den verschiedenen Kompartimenten unterschiedlich differenziert sind, sollten Gewebeproben an folgenden Orten entnommen werden:

- 1) „Prothesen-nah“ (Neosynovialis/Periprothetische Membran)
- 2) „Prothesen-fern“ (Neosynovialis/Periprothetische Membran)
- 3) „Ossäres Gewebe Prothesen-nah“ (fakultativ)

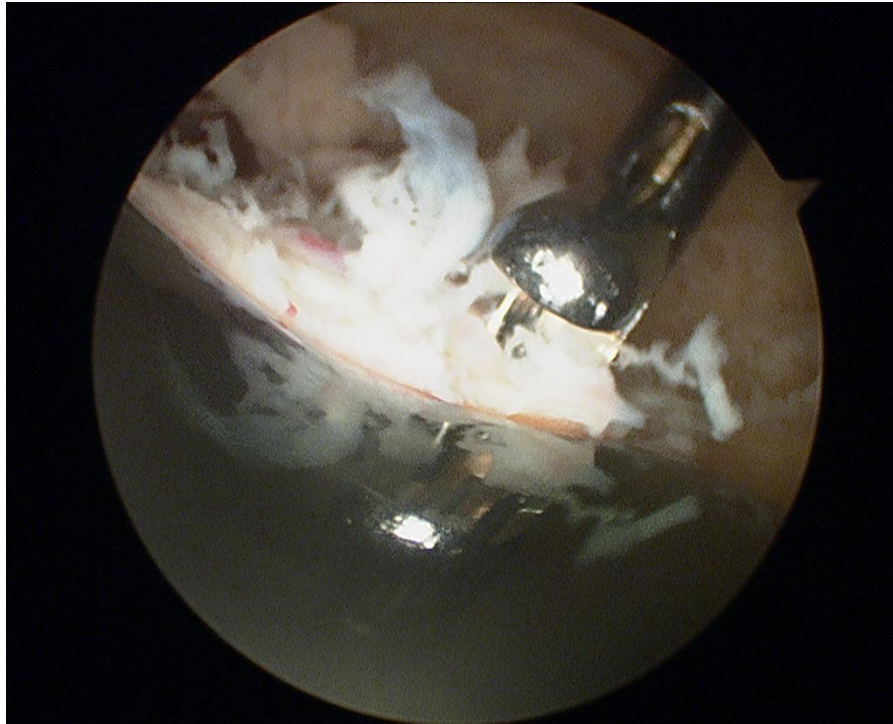
In der angloamerikanischen Literatur wird für Synovialgewebe, Neosynovialgewebe / Periprothetische Membran die gleichbedeutende Bezeichnung SLIM (**S**ynovia **L**ike **I**nterface **M**embrane) verwendet.

Probegröße bei histopathologischer Prävisions-Diagnostik (Arthroskopie)

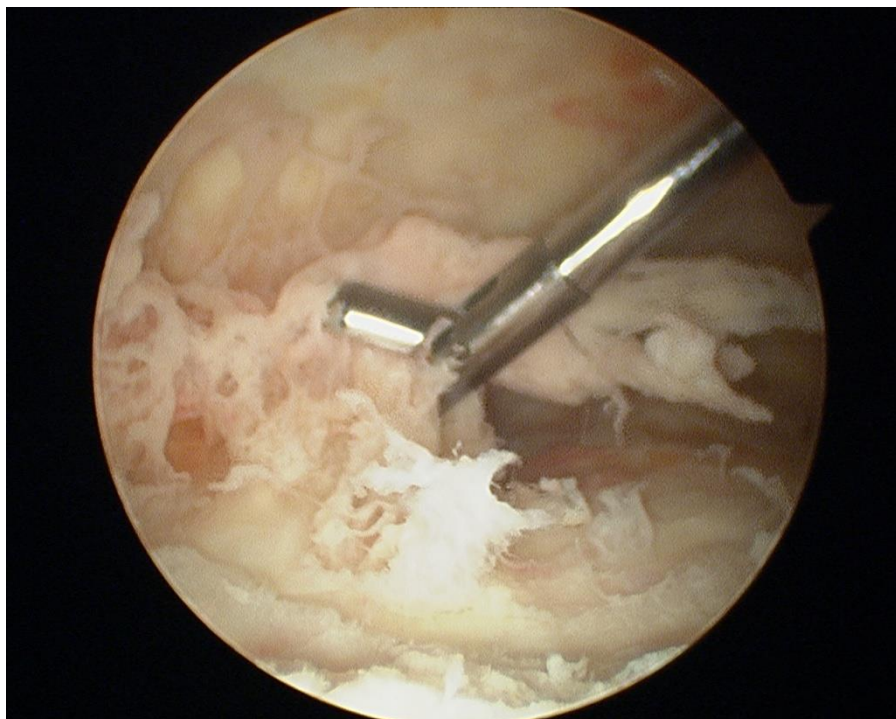
Bei arthroskopischen Gewebentnahmen (3-6 Proben) sollte der Gesamtprobendurchmesser mindestens 0,5 cm betragen. Je größer die Gewebprobe ist, desto aussagekräftiger ist die histopathologische Diagnostik.

Gewebsentnahme bei einliegender Prothese (sog. Prärevisions-Diagnostik)

Arthroskopische Synovialitis-/ Neosynovialitis Entnahme bei einliegender Endoprothese:



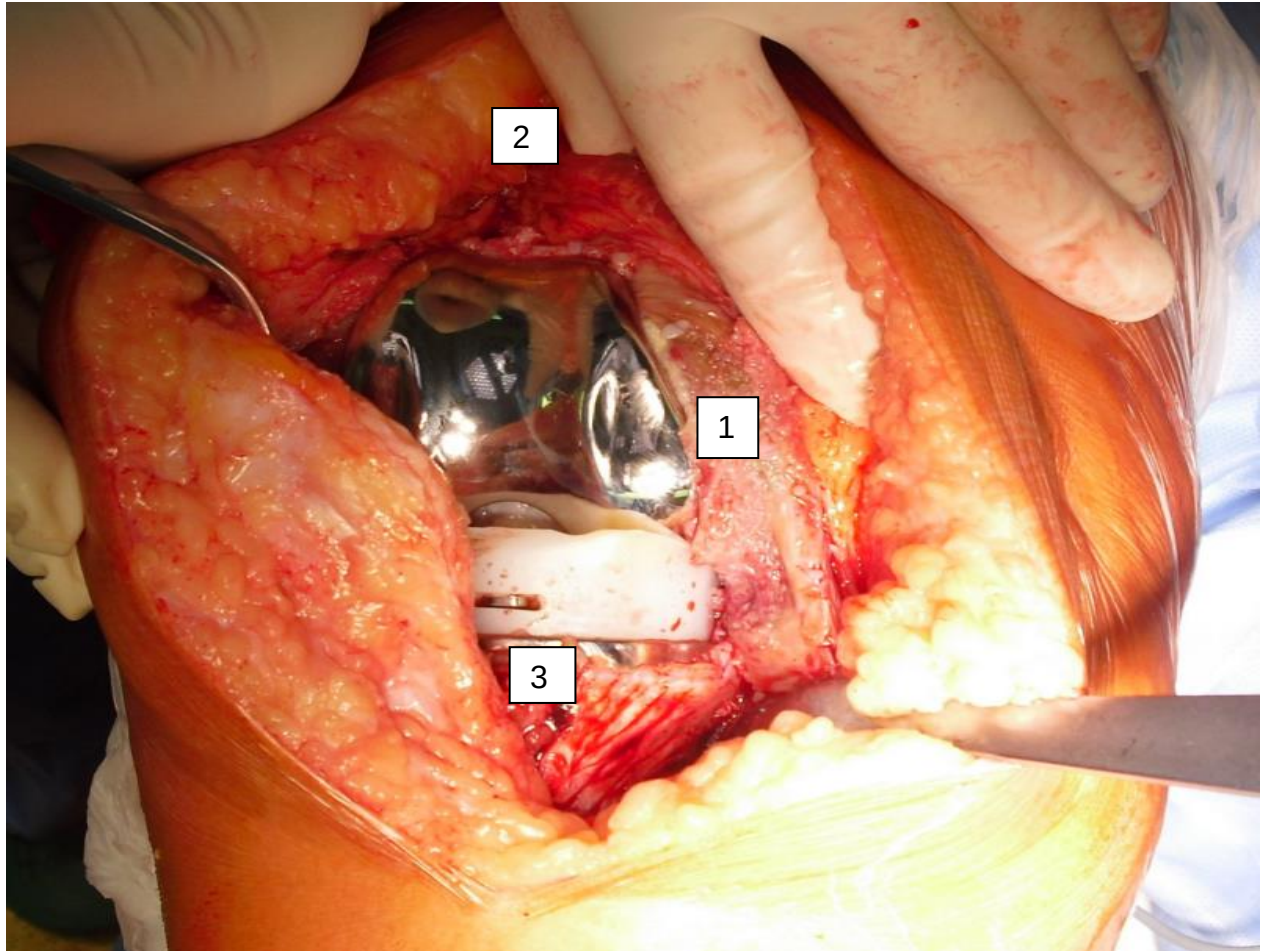
Prothesen-nah



Prothesen-fern

Histopathologische Diagnostik bei Revisionseingriffen

Bei Revisionseingriffen sollten mindestens 3-6 Gewebeproben entnommen werden mit einem Gesamtdurchmesser von mind. 2 cm.



Gewebeentnahme (3 Lokalisationen) bei einer Endoprothesen-Revision:

- 1) „Prothesen-nah“ (Neosynovialis/Periprotetische Membran), um das Prothesenschild
- 2) „Prothesen-fern“ (Neosynovialis/Periprotetische Membran), oberer Rezessus
- 3) „Ossäres Gewebe, Prothesen-nah“ (fakultativ)

Probenfixierung

Formalinfixiertes-Gewebe:

Bei allen endoprothetisch-pathologischen Fragestellungen genügt eine Übersendung formalinfixierter Materialien/Gewebe. In den korrekt beschrifteten und gut verschlossenen Übersendungs-Gefäßen sollte das Gewebe in Formalin (4% gepuffertes Formalin) eingebracht werden. Das Idealverhältnis von Gewebemenge zu Formalinmenge beträgt 1:3 bis 1:10. Bei größeren Proben wird die Versendung mit einem weiteren, größeren Übersendungsgefäß (sog. Übergefäß) empfohlen.

Nativ Gewebe:

Bei allen speziellen Fragestellungen, wie z.B.: **spezifische PCR basierte Infektionsdiagnostik**, Sarkom-Typisierung, Lymphom-Typisierung und **insbesondere bei der Myopathologie** ist eine zusätzliche Übersendung von Nativmaterial (nicht formalinfixiertes Gewebe) notwendig. Der Pathologe sollte rechtzeitig über die Übersendung von Nativmaterial informiert werden, damit die logistischen Vorbereitungen für eine zeitnahe Bearbeitung der empfindlichen Nativmaterialien getroffen werden können.

Knochengewebe:

Bei allgemeinen osteopathologischen Fragestellungen wird Knochengewebe in Formalin fixiert. Bei speziellen Indikationen erfolgt von Seiten des Pathologen eine sog. schonende EDTA-Entkalkung welche noch eine immunhistochemische Aufarbeitung des Knochengewebes ermöglicht (z.B. immunhistochemisch basierte Diagnostik von Infektionen, Detektion von CD15, Karzinom-Metastasen Typisierung).

Bei anderen sog. speziellen osteopathologischen Fragestellungen wie z.B.: Osteoporose, Osteomalazie, renalen Osteodystrophien, ist eine Fixierung in Carnoy-Lösung (Eisessig: Chloroform: Alkohol – 1:3:6) und eine Dehydrierung in Ethanol notwendig. Diese sollten vorher vom Operateur angefordert werden.

Begutachtungsauftrag Gelenkpathologie

Klinische Diagnose: so.

Lokalisation: linke Kniegelenke Fragestellung: entzündliche Veränderungen

Endoprothetik / Periprothetische Membranen / Arthrofibrose
 Implantationszeitpunkt: ~2000 Prothesentyp/Gleitpaarung: Keramisch / PE
 Mikrobiologischer Befund: negativ Metall/Nickel-Allergie: keine
 Synovialbiopsie/-ektomie
 Besteht eine Erkrankung aus dem Rheumatischen Formenkreis? keine
 RA ☐ Psoriasis ☐ Bechterew ☐ Reaktive Arthritis ☐ Osteoarthritis ☐
 Rheumafaktor positiv ☐ Mikrobiologischer Befund ☐
 Metabolische Erkrankung (Gicht, Pseudogicht) ☐
 Tendopathie / Meniscopathie / Bursitiden
 Z.n. Trauma ☐ Zeitraum ☐ Z.n. Sehnenplastik ☐ Bursitis ☐
 Tumoren / Tumorähnliche Veränderungen
 Lokalisation ☐ radiol. Bef.: so
 Knochenerkrankungen
 Klinische Diagnose/Röntgenbefund: linke Kniegelenke

Knochennekrose ☐ Osteomyelitis ☒ w grade Infektion ☐ Osteopenie ☐ renale Erkr. ☐

Eingangs-Datum: 29. Aug. 2012
 (vom Pathologen auszufüllen)
 ZH2MD Trier

BITTE UNBEDINGT ANKREUZEN!

AMBULANT ☐ STATIONÄR ☐
 oder
 BELEGARZT ☐ Regelleistung oder ärztliche Wahlleistung ☐

Begutachtungsauftrag für Histologie / Zytologie
 MVZ für Histologie, Zytologie und Molekulare Diagnostik

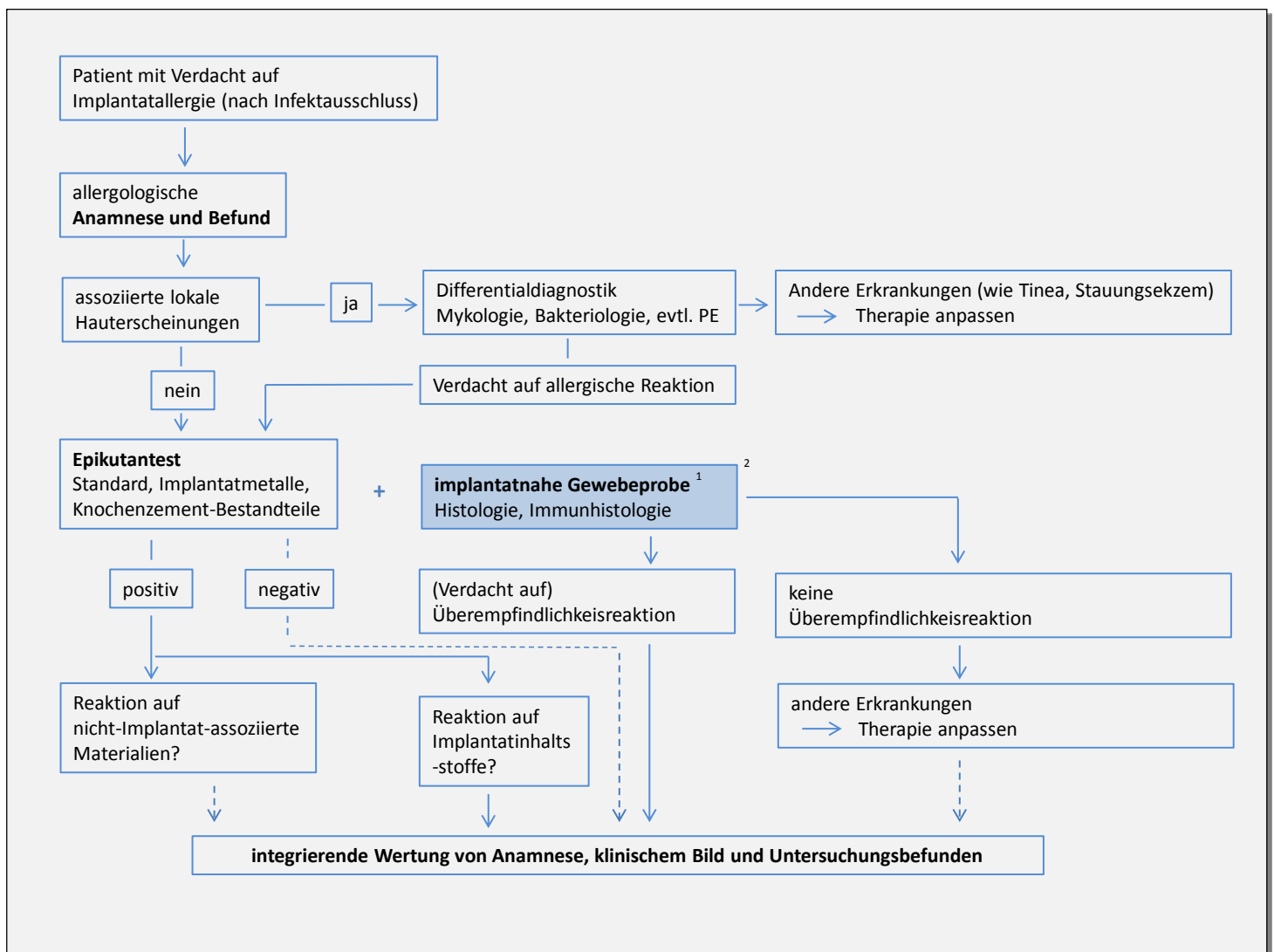
Materialannahme ABW
 Erfassen ☐
 Zuschnitt ☐
 Labor ☐
 Pathologe ☐
 Schnellschnitte ☐
 Blöcke ☐
 Ausstriche ☐
 H&E ☐
 PAS ☐
 Eisen ☐
 Giemsa ☐
 Kongo ☐
 EvG/vG ☐
 Alcian ☐
 Spezial/
 Immun/
 Molbio ☐
 Entkalkung ☐
 Restmaterial ☐

**Vollständig ausgefüllter
 spezial Begutachtungsauftrag:
 Endoprothesenpathologie
 4% gepuffertes Formalin
 Idealverhältnis Gewebevolumen zu
 Formalinvolumen:
 1:3 bis 1:10**

Allergiediagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit

Für die Allergiediagnostik wird eine Kombination aus Epikutantest und histopathologischer Diagnostik empfohlen. Die Ergebnisse des Epikutantests sind allerdings nur teilweise auf die periimplantäre Situation übertragbar und histopathologische/zelluläre Marker für Implantatallergie/Implantatunverträglichkeit sind noch nicht klar definiert. So sollte eine Kombination von Diagnostikschritten nach dem unten gezeigten Flussdiagramm durchgeführt werden. Der Lymphozytentransformationstest (LTT) dient dabei wegen unzureichender klinischer Evaluierung eher wissenschaftlichen Fragestellungen.

Flussdiagramm der Allergiediagnostik bei Verdacht auf Implantatunverträglichkeit (Thomas und Thomsen, 2008)



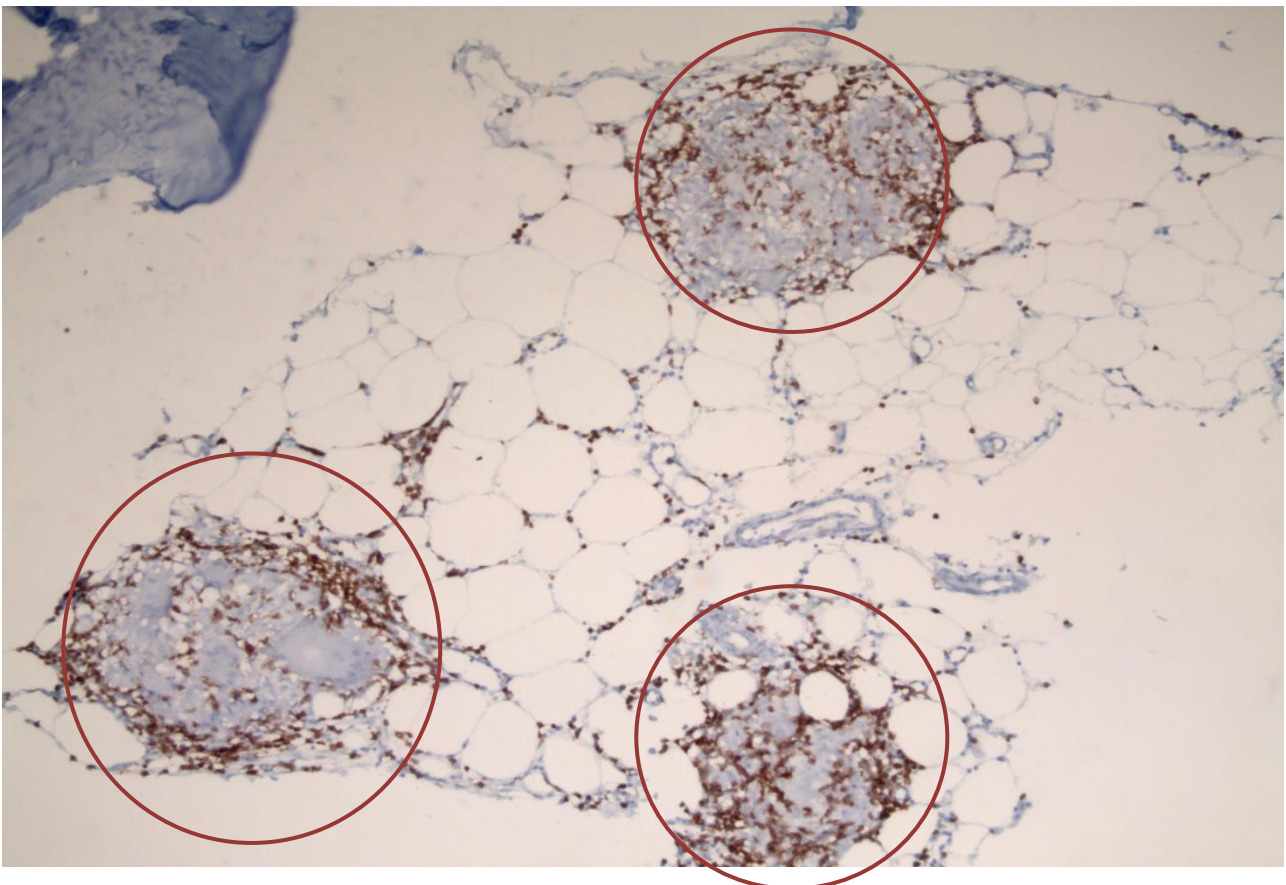
1. Standardisierter Epikutantest
2. Gewebe wird gemäß der SLIM-Konsensusklassifikation begutachtet
3. LTT kann parallel durchgeführt werden. Die Aussagekraft ist noch nicht evaluiert.

Histopathologische Diagnostik

Bei implantallergischen Fragestellungen bzw. Fragestellung einer Implantatunverträglichkeit wird das Flussdiagramm der „Allergiediagnostik bei Verdacht auf Implantatallergie/ Implantatunverträglichkeit“ empfohlen. Histopathologisch werden 7 Erkrankungsgruppen abgegrenzt, welche Teil der Konsensusklassifikation der Endoprothesen-Pathologie (Morawietz et al. 2006, Krenn et al. 2011, Krenn et al. 2014) sind.

- 1) Periprothetische Infektion (sogenannte „Septische Lockerung“)
- 2) Die Kombination von periprothetischer Infektion und Partikelerkrankung, 3) Ossäre Pathologien,
- 4) Mechanische Ursachen/funktionelle Störungen,
- 5) Die Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose (EAF),
- 6) Partikelerkrankung (sogenannte „Aseptische Lockerung“) sowie
- 7) Allergische Typ IV Reaktion auf Implantat-Materialien.

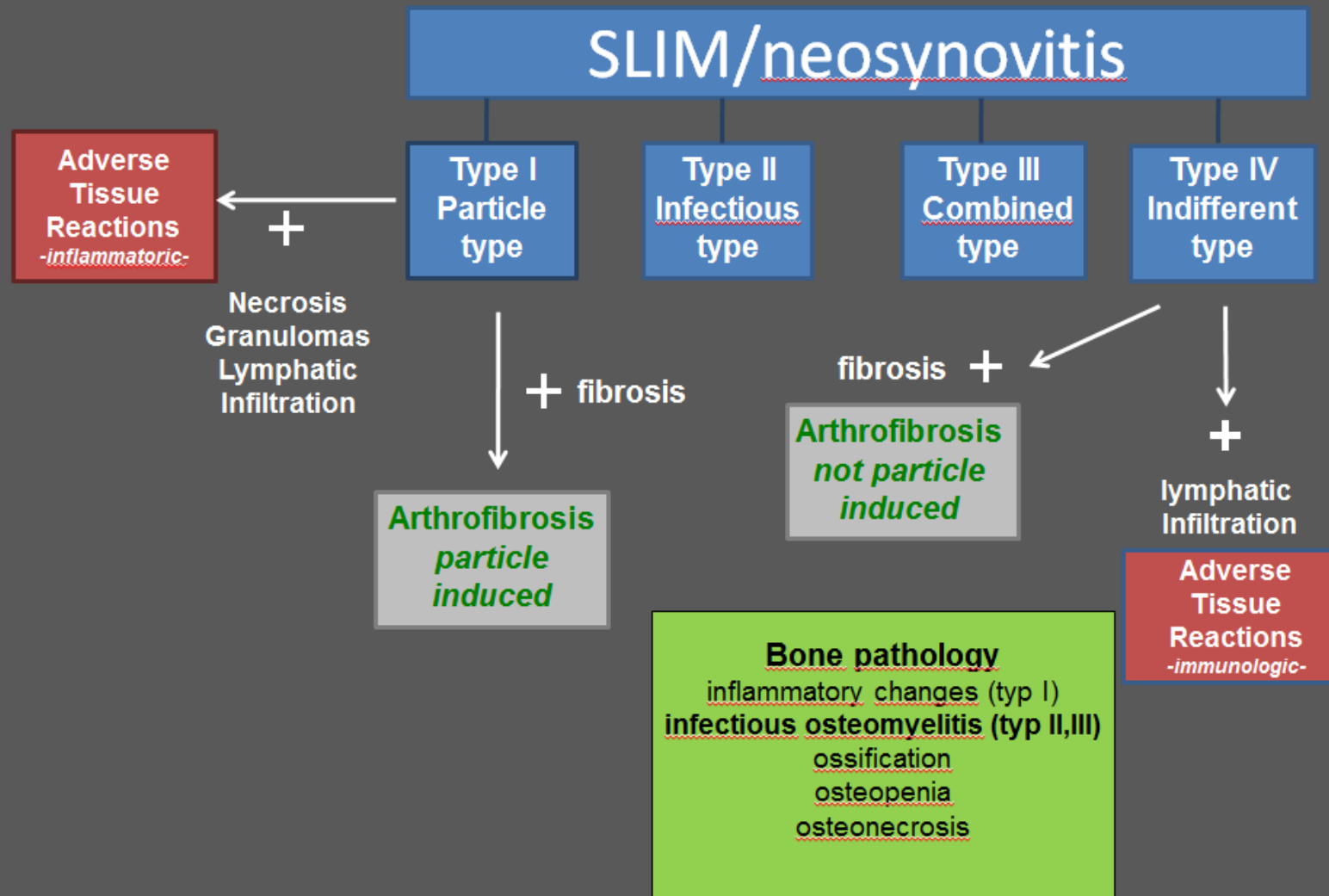
Diese Erkrankungen sind in der erweiterten Konsensusklassifikation der Endoprothesenpathologie zusammengefaßt.



Kleinherdige Epitheloidzell-Riesenzell-Reaktion (Kreise) und CD3-Lymphozytose (intraossär, perimplantär) bei allergologisch nachgewiesener PMMA-Allergie (PolyMethylMethAcrylat).

SLIM-Consensus classification of Endoprosthetic Pathology

Morawietz et al. 2004, Krenn et al. 2013,2014



1) Periprothetische Infektion

Neosynovialitis /Periprothetische Membran vom infektiösen Typ (Typ II)

Prinzipien der histopathologischen Infektionsdiagnostik, PCR-basierte Verfahren von Gewebeproben:

Die histopathologische Infektionsdiagnostik ist als Ergänzung zur mikrobiologischen Diagnostik anzusehen und basiert nicht bzw. weniger auf dem direkten Erregernachweis, sondern vielmehr auf der Beurteilung von Infektionscharakteristischen zellulären und geweblichen Mustern.

Eine Keimtypisierung durch enzymhistochemische Spezialfärbungen ist prinzipiell durchführbar, jedoch im Allgemeinen eingeschränkt möglich: Ausnahmen sind Pilzinfektionen, mykobakterielle Infektionen und Infektionen durch sog. Makroorganismen (z.B: Wurminfektionen). PCR-basierte Verfahren von Gewebeproben mit Sequenzierung/Hybridisierung der Amplifikate ermöglichen eine definitive Keimtypisierung.

Der Vorteil einer histopathologischen Infektionsdiagnostik besteht bei Infektionen mit minimaler Keimquantität (sog. „low grade-Infektionen“) in einer zeitnahen Beurteilung der Gewebeproben. Falsch positive Ergebnisse (Kontamination der Gewebeprobe) können histopathologisch weitgehend ausgeschlossen werden, da eine Beurteilung des Gewebemusters erfolgt.

Bakterielle Infektion:

Ursachen einer septischen Lockerung ist eine Infektion des periprothetischen Gewebes zumeist durch Eiter-Erreger: Staphylococcus epidermidis, Staphylococcus aureus und Streptococcus agalactiae. Seltener sind Infektionen durch Proprione-Bakterien oder Gram-negative Erreger. Klinisch ist eine sogenannte "Frühinfektion" (bis zu sechs Wochen postoperativ) von einer "Spätinfektion" (mehr als sechs Wochen postoperativ) zu unterscheiden.

Das histopathologische Substrat einer bakteriellen Infektion ist die neutrophile granulozytäre entzündliche Infiltration mit gruppiert gelagerten neutrophilen Granulozyten (sog. Mikroabszesse) und der Nachweis sog. Granulozyten-Apoptosen.

Anhand der Granulozyten-Quantität kann man eine "high-grade Infektion" mit massiver granulozytärer entzündlicher Infiltration von einer sogenannten "low-grade Infektion" mit geringer granulozytärer entzündlicher Infiltration unterscheiden. Histopathologisch ist somit eine „low-grade Infektion“ eine bakterielle Infektion mit minimaler, granulozytärer entzündlicher Infiltration (durch neutrophile Granulozyten).

Bakterielle „low-grade Infektion“

Durch verschiedene lichtmikroskopische Quantifizierungskriterien von neutrophilen Granulozyten können low grade Infektionen nach definierten quantitativen Kriterien diagnostiziert werden. Diese zeigen eine hohe Sensitivität und Spezifität, ein Vorteil der histopathologischen Infektionsdiagnostik besteht auch bei der low grade Infektion in der Zeitnähe zu eine vergleichsweise möglicherweise notwendigen mikrobiologischen Langzeitkultivation.

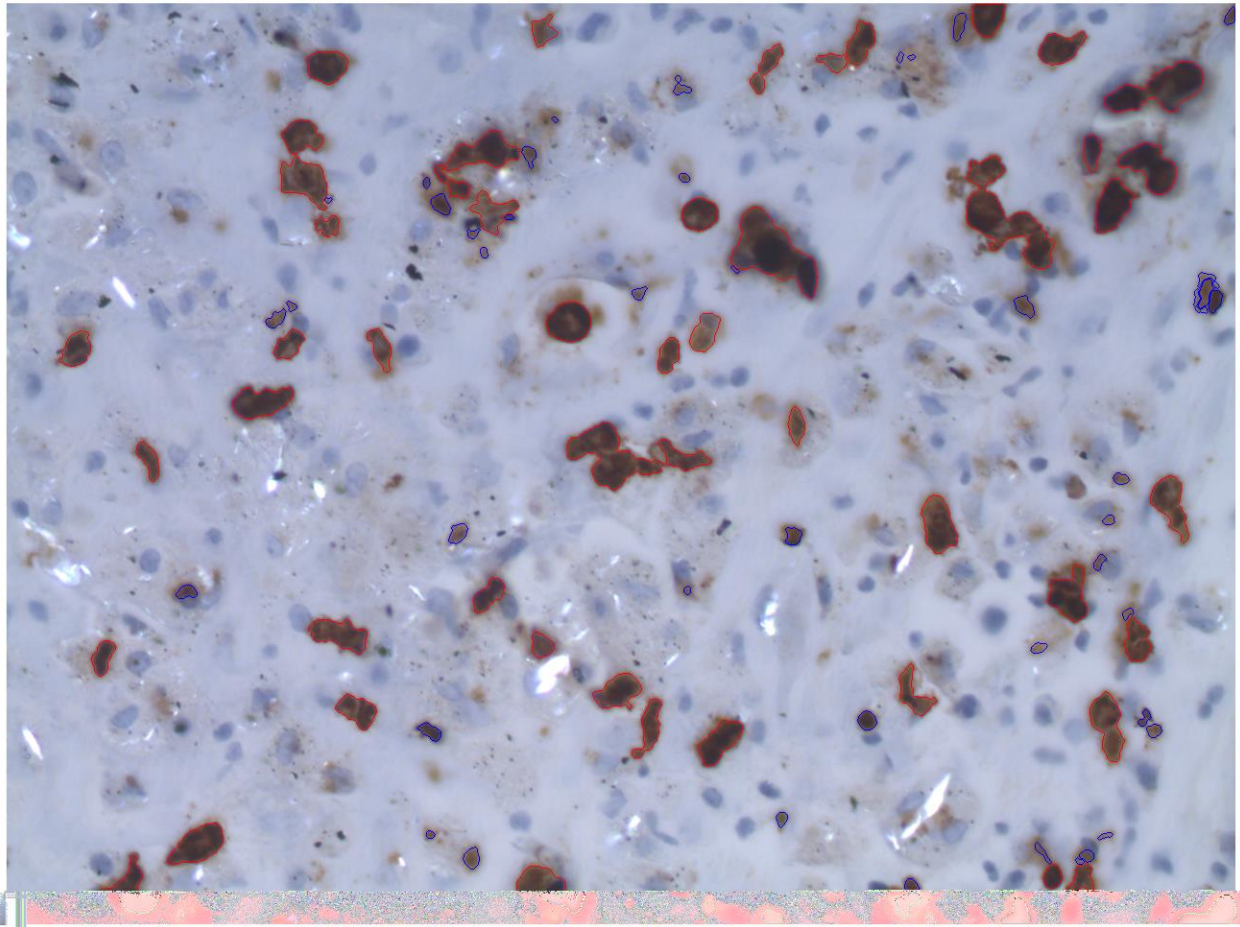
Kriterien der „low-grade Infektion“

Im internationalem Consensus-Meeting on Periprosthetic Infection (Philadelphia, USA 2013, Zmistowski et al. 2014) wurde die histopathologische Infektionsdiagnostik als eine Diagnose-Bestandteil der periimplantären Infektion festgelegt und stellt eines von drei sog. Minor-Kriterien dar.

Für die histopathologische Infektionsdiagnostik gilt: Welche der möglichen diagnostischen Neutrophilen-Granulozyten-Quantifikationen zur Diagnostik der periprothetischen low grade Infektion verwendet wird wurde nicht festgelegt, dies bleibt die Entscheidung des Pathologen.

Folgende Kriterien gelten als valide histopathologische Kriterien für die bakterielle „low-grade Infektion“: Mehr als 2 Neutrophilen-Granulozyten (NG) pro HPF (Bauer et al. 2006), in der Analyse von 10 HPF 23 NG in 10 HPF (Morawietz et al. 2009) und der sog. CD15 Focus Score, ≥ 50 CD15+NG/Fokus, in 1 HPF (Kölbel et al. 2015)

CD15: 57 positive Zellen



06.03.2015 09:18:00; v4.0.5441.19/07

CD15 Focus Score (Kölbel et al 2015) im sog. CD15 Quantifier Modus (VMscope-Berlin). CD15 Focus Score:57. Somit sind die Kriterien einer „low-grade Infektion“ erfüllt. Zusätzlich intrazytoplasmatisch miropartikuäres PE, SLIM Typ 3, Mischtyp gemäß der SLIM-Konsensusklassifikation.

Spezifische bakterielle Infektionen (Granulomatöse Epitheloidzell-Reaktion)

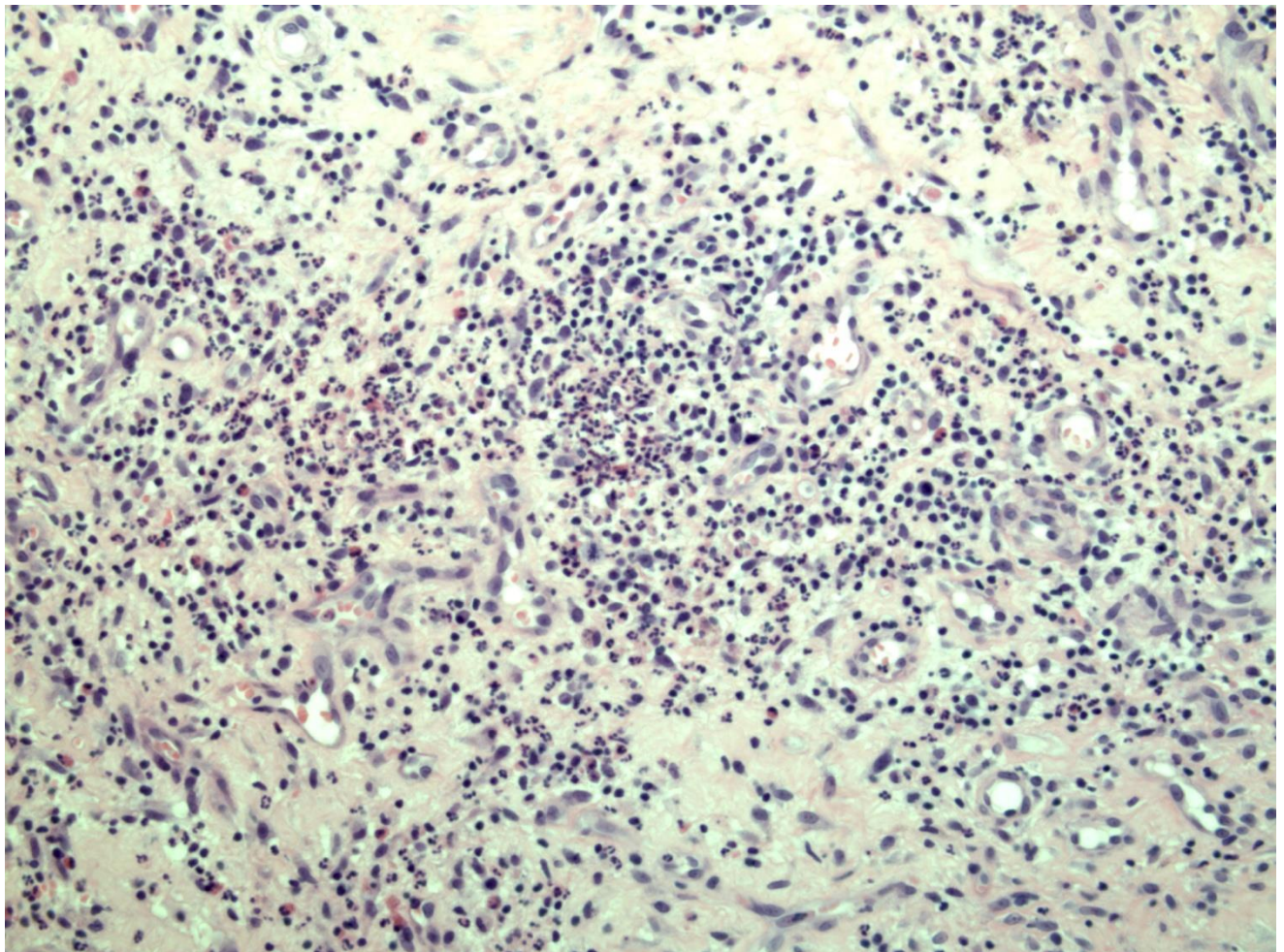
Tuberkulose (Mykobakterielle Infektion)

Histopathologisch ist eine granulomatöse Epitheloidzell-Reaktion mit variabel ausgedehnten Nekrosen (Granulom von Tuberkulose-Typ) charakteristisch. Abriebinduzierte Nekrosen (sog. aseptische Nekrosen) mit zonalem, granulomähnlichen Aufbau können daher histopathologisch die Differentialdiagnose einer mykobakteriellen Infektion beinhalten. Die Tuberkulose erfährt auch in der Orthopädie/Unfallchirurgie insbesondere durch multiresistente Mykobakterien, durch immunmodulierende Therapeutika (z.B.: Patienten mit Rheumatoider Arthritis) und durch AIDS eine erneute

Bedeutung. Die **Brucellose** tritt ebenfalls, allerdings als eine kleinherdige epitheloidzellige, granulomatöse Entzündung auf.

Mykotische Infektionen:

Pilzinfektionen sind durch Nekrosen, Riesenzellen und granulomatöse Epitheloidzellreaktionen gekennzeichnet (z.B: Candidose, Aspergillose). Eine Keimtypisierung ist histopathologisch möglich und beinhaltet enzymhistochemische Spezialfärbungen, Immunhistochemie und PCR-basierte Methoden (Kriegsmann et al. 2009). Cave: Die Sensitivität von PCR-basierten geweblichen Analysen ist durch die Formalinfixierung negativ beeinflusst, Nativmaterial ist somit zu bevorzugen, eine mikrobiologische Diagnostik ist obligat.



Neosynovialitis /Periprosthetische Membran vom infektiösen Typ II. Granulozytäres entzündliches Infiltrat (neutrophile Granulozyten) mit sog. Mikroabszessen: Gruppierte Lagerung von neutrophilen Granulozyten und Nachweis von sog. Granulozyten-Apoptosen .

2) Periprothetische Infektion und periprothetische Partikelerkrankung

Neosynovialitis /Periprothetische Membran vom Misch Typ (Typ III)

Diese histologische Diagnose einer Neosynovialitis / periprothetischen Membran vom Misch Typ (Typ III) stellt eine Kombination der unter Typ I und Typ II beschriebenen histologischen Veränderungen dar. Ätiologisch besteht somit eine, kombinierte Ursache des Prothesenversagens aus bakterieller Infektion und Abriebpartikel-induzierter Entzündung.

3) Ossäre Pathologien

Osteomyelitis:

Osteomyelitiden treten im Allgemeinen bei infektiösem Implantatversagen auf. Die *akute Osteomyelitis* wird gemäß der allgemeinen histopathologischen Kriterien einer akuten Osteomyelitis diagnostiziert: Infiltrat aus segmentierten neutrophilen Granulozyten, Osteoklasten, Destruktion der Knochentrabekel mit nekrotischen Knochentrabekeln (Sequester) und Fibrinpräzipitaten. Der *chronischen Osteomyelitis* liegt eine Markraumfibrose mit einem plasmazellreichen entzündlichen Infiltrat und ausgeprägten reaktiven Knochenneubildungen zugrunde. Die Diagnose einer infektiösen *Osteomyelitis* sollte histopathologisch nur in Verbindung mit den histopathologischen Kennzeichen einer akuten Osteomyelitis gestellt werden, da diese Kriterien am sichersten sind.

Aseptische Knochennekrosen:

Aseptische Knochennekrosen als Ursache für eine endoprothetische Insuffizienz spielen möglicherweise eine Bedeutung bei den Hüft-Kappenprothesen. Die Abklärung dieser Fragestellung erfordert eine Hartschlifftechnik (Zustin et al. 2010) und ist methodisch aufwendig.

Periprothetische Ossifikation:

Die periprothetische Ossifikation stellt eine reaktive Geflechtknochenbildung in fibrösen, periartikulären Geweben zumeist in Nachbarschaft von Hüftendoprothesen dar. In fortgeschrittenen Stadien kann die Geflechtknochenbildung als umgewandelter Lamellenknochen vorliegen.

Systemische Knochenerkrankungen: Osteopenie und Fibroosteoklasie:

Die hohe Fragilität des Knochengewebes bei systemischen Knochenerkrankungen (z.B.: Osteopenie/Osteoprose oder Fibroosteoklasie) führt zu einer Reduktion der mechanischen Belastungsfähigkeit des knöchernen Implantat-Lagers und beeinflusst dadurch die Implantatfestigkeit. Falls Knochengewebe vorliegt sollte im histopathologischen Befund kommentiert werden ob die Kriterien eine Osteopenie oder Fibroosteoklasie (z.B.: bei Niereninsuffizienz, bei Vitamin D Mangel- ältere, immobile Patienten!) vorliegen.

4) Mechanische Ursachen / funktionelle Störungen

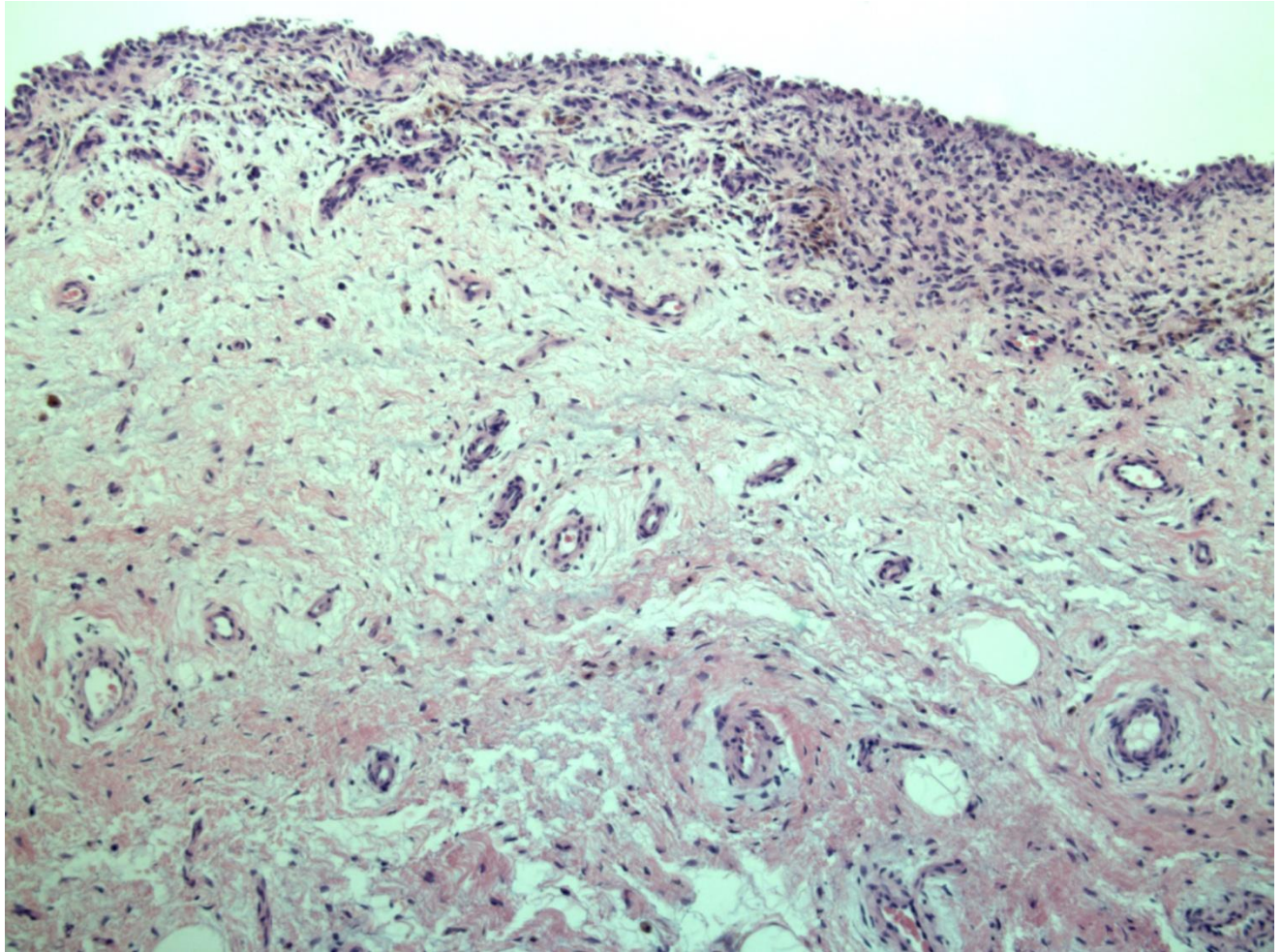
Neosynovialitis / periprotehetische Membran vom indifferenten Typ (Typ IV, nicht abrieb- und nicht-infektiös induziert).

Komplikationen durch biomechanische / mechanische Ursachen.

In dieser Erkrankungsgruppe treten eine Vielzahl unterschiedlicher, in den meisten Fällen sog. funktioneller Störungen auf.

Hierunter sind Schmerzsymptomaten bei Implantatdislokationen, suboptimaler Implantat-Positionierung, mechanischer Überbelastung sowie Gelenkinstabilität beinhaltet. Histologisch ist dieser Membrantyp durch kollagenes, faserreiches, zellarmes Bindegewebe, teilweise mit Blutungsresiduen (intraartikuläre Einblutungen) charakterisiert. Fibrinauflagerungen und fokale Fibrininsudationen sind nachweisbar. Neutrophile Granulozyten, Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen sind nur vereinzelt und hier teils perivaskulär (z.B.: neutrophile Granulozyten) detektierbar.

In der Durchlicht-, der polarisationsoptischen Analyse und in der Ölrot-Färbung ist Abriebmaterial nicht, oder nur minimal nachweisbar. Ausgeprägte Hämosiderindepositionen sprechen für Einblutungen insbesondere bei Gelenkinstabilitäten. Histopathologisch stellt die **Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose** die wichtigste Differentialdiagnose dar.



Neosynovialitis / Periprothetische Membran vom indifferenten Typ: Kollagenes, faserreiches, vaskularisiertes Bindegewebe, die Oberfläche wird durch eine synoviale Deckzellschicht begrenzt, perivaskulär fokale Makrophagen-Ansammlungen.

5) Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose

Die *Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose* (EAF) stellt eine ausgeprägte, periimplantäre oder intraartikuläre fibröse Reaktion als Folgezustand von Endoprothesen-Implantationen dar und ist mit einem reduzierten Bewegungsumfang oder einer schmerzhaften Bewegungseinschränkung verbunden. Das Ausmaß der fibroblastären Reaktion mit Fibrosierung ist unterschiedlich. Die histopathologische Diagnostik besteht in einer dreistufigen, histopathologischen Graduierung welche auf der Dichte des fibroblastären Gewebes und der Anzahl von β -Catenin positiven Fibroblasten pro HPF (**high power field** = Gesichtsfeld bei größter, mikroskopischer Auflösung, 0,625 mm Gesichtsfeld) basiert: Der Grenzwert liegt bei 20 β -Catenin positiven Fibroblasten pro HPF (Krenn et al. 2012).



Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrose: Hohe Fibroblasten-Zellularität (Grad 3) und immunhistochemisch nachweisbare β -Catenin -Expression: Der Abstand zwischen den dendritisch geformten Fibroblasten (sog. Myofibroblasten) beträgt weniger als eine Zelllänge. Eine makrophagenreiche Abriebreaktion oder eine neutrophile, granulozytäre entzündliche Infiltration (als Zeichen einer bakteriellen Infektion) ist nicht nachweisbar. (Indirekte Immunoperoxidase Reaktion)

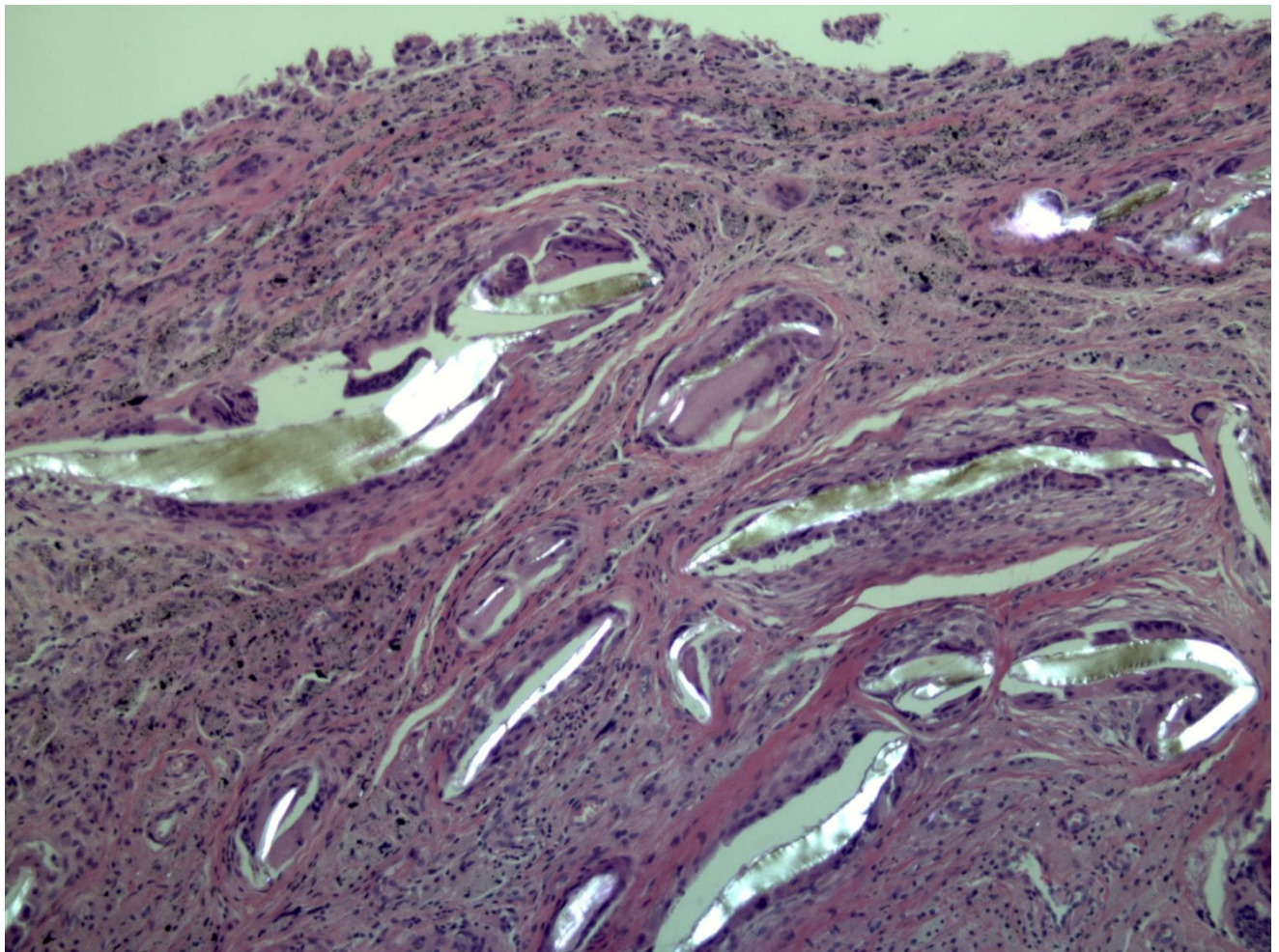
6) Periprothetische Partikelerkrankung (sog. „Aseptische Lockerung“)

Neosynovialitis / periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I)

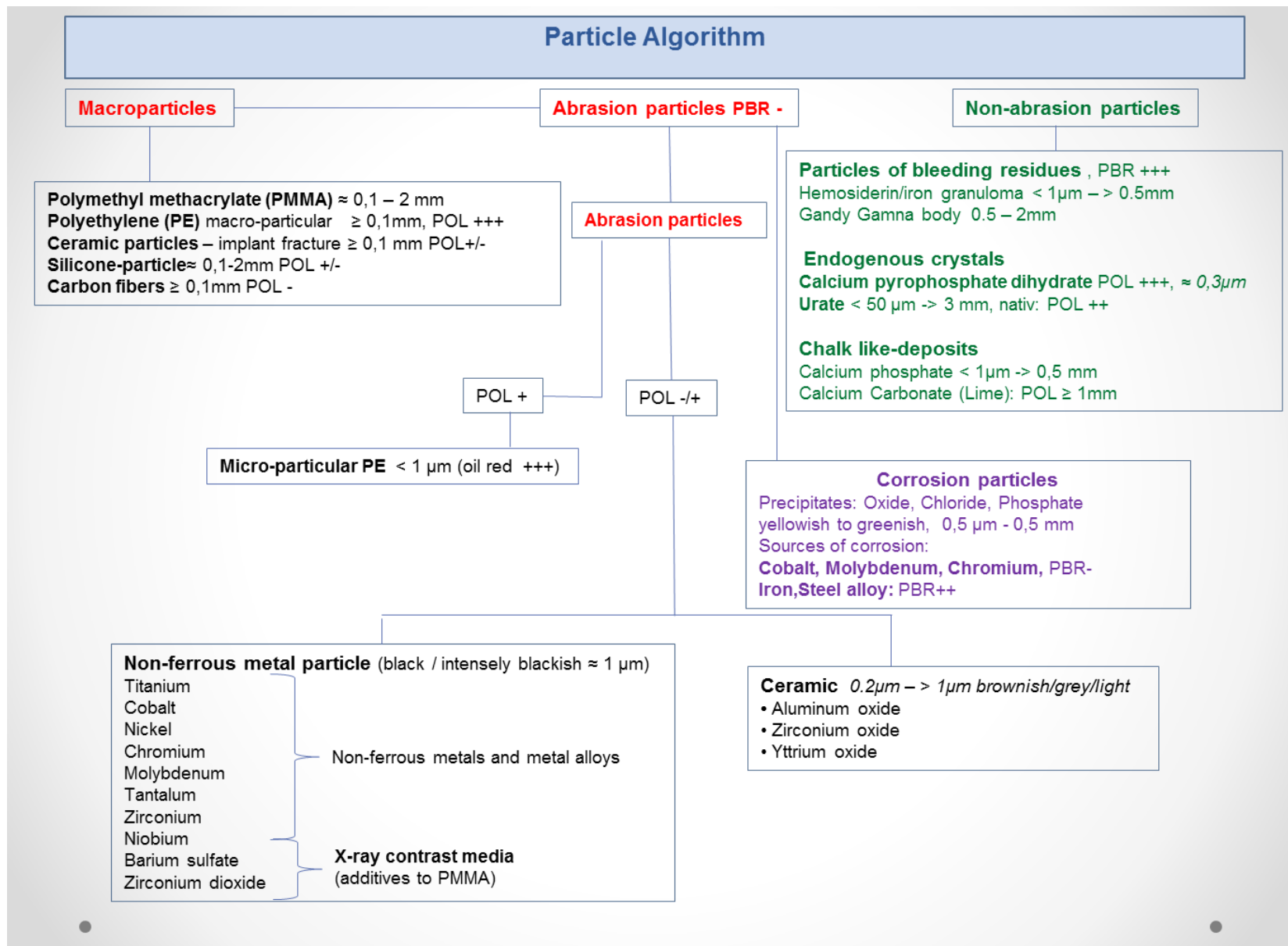
Histopathologisch besteht eine ausgeprägte konfluente Makrophagen-Infiltration und multinukleäre Fremdkörper-Riesenzellreaktion (Flächenanteil $\geq 20\%$). In den Zytoplasmen der Makrophagen / Riesenzellen sind Ansammlungen von Abriebpartikeln unterschiedlicher Größe detektierbar (siehe Abrieb-Algorithmus).

Das leukozytäre entzündliche Infiltrat besteht aus Makrophagen, Lymphozyten und

Plasmazellen. Als Folgeerscheinung ausgeprägter Abriebpartikel-Deposition („Partikelüberlastung“ des Gewebes?) können sog. abriebinduzierte Nekrosen entstehen. Unter Anwendung der Ölrot-Färbung können insbesondere Mikropartikel in den sog. aseptischen Nekrosen dargestellt werden (Bertz et al. 2006). Bei fokalen abriebinduzierten Nekrosen mit granulomartigem Aspekt kann histopathologisch die Differentialdiagnose zu einer mykobakteriellen oder auch mykotischen Infektion bestehen.



Periprosthetische Membran vom abriebinduzierten Typ, Typ I : Charakteristische Makrophagen- und Riesenzellen Ansammlungen. In multinukleären Riesenzellen vom Fremkörperotyp mit spangenförmigen Polyethylenpartikeln vom makropartikulärem Typ (> 0,2mm)



Beurteilung erfolgt im HE-Schnittpräparat, POL-Analyse (POL), Berliner-Blau Reaktion (BBR), Ölrot

Makropartikel können auch nur teilweise herausgelöst sein. PE Umfasst: PE I, PE II, PE-XL

Auch sog. Nickelfreie Legierungen können minimale Nickelanteile beinhalten:

Thomas P. et al. : 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; Bone Joint Surg Am. 2011

Histopathologische Abriebpartikel- und Partikel-Charakterisierung gemäß des Partikel-Algorithmus (nach Krenn):

Die Partikel und Abriebpartikel-Charakterisierung erfolgt histopathologisch in konventionell gefärbten HE-Paraffin-Schnittpräparaten basierend auf drei Kriterien:

1) Lichtmikroskopisch-morphologische Charakteristika mit einer orientierenden Größenbestimmung 2) Polarisationsoptische Kriterien und 3) Auf enzymhistochemischen Eigenschaften (Öl-Rot-Färbung und Berliner-Blau-Reaktion). Im sog. **histopathologischen Partikel-Algorithmus** (Krenn et al. 2014) sind diese Qualitäten und die Wertigkeit für die Partikel-Identifikation zusammengefaßt. Es sind lichtmikroskopische-, enzymhistochemische Eigenschaften und Größenangaben von Abriebpartikeln und deren Differentialdiagnose insbesondere zu Nicht-Abriebpartikeln dargestellt. Eine definitive Identifikation von Abriebpartikel-Materialien ist nur durch physikalische Verfahren, beispielsweise der **energy dispersive x-ray (EDX)** und/oder der **fourier transform infrared microspectroscopy (FTIR)** möglich (Huber et al. 2009). Prinzipiell können alle Abriebpartikel eine immunologische, **allergene Eigenschaft** aufweisen. Histopathologisch wird eine mögliche allergische Typ IV Reaktion durch das Vorliegen eines charakteristischen, entzündlichen / immunologischen Gewebemusters bestimmt und kann histopathologisch durch den Partikel-Score dargestellt werden (Krenn et al. 2014).

Polyethylenpartikel

Materialcharakteristika:

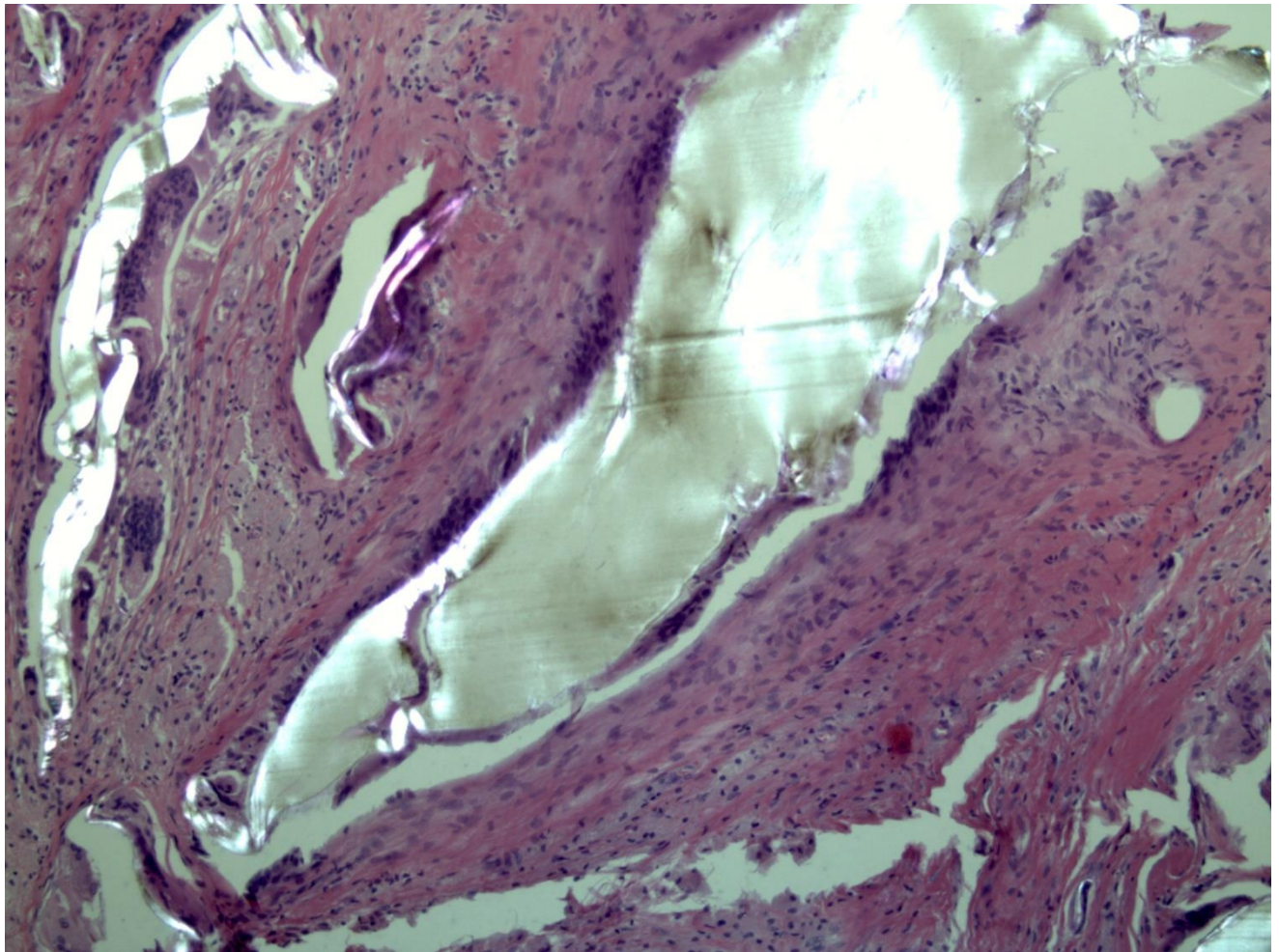
Polyethylenpartikel (sog. „PE-Partikel“) sind zumeist auffällige, große, filamentöse, spangenförmige Partikel. Die mikromorphologische Beschaffenheit ist wahrscheinlich abhängig vom Polyethylen-Typ: UHMWPE, Poly II – Karbonfaser-verstärkt oder Hylamer, PE mit erhöhter Linearität, Polymerketten oder „highly cross linked Polyethylene“ HCLPE, XLPE sind Partikel mit unterschiedlicher Größe: Highly cross linked Polyethylene sind mehrheitlich mikropartikulär, sog. nicht vernetzte Polyethylene mehrheitlich makropartikulär.

Lichtmikroskopischer Partikelbefund (Makropartikel und Mikropartikel):

In Abhängigkeit der Partikel-Größe ist eine Unterscheidung von Makropartikeln und Mikropartikeln möglich: Makropartikel ($>1\mu\text{m}$ bis mehrere mm) und Mikropartikel ($<1\mu\text{m}$).

Makropartikel: In der konventionellen Durchlicht-Mikroskopie ergibt sich ein schwach bunt schillernder Aspekt, größere Partikel können herausgebrochen sein. In der polarisationsoptischen Analyse besteht eine intensive Doppelbrechung der Makropartikel, diese können eine Länge von mehreren mm aufweisen. Lichtmikroskopisch und polarisationsoptisch stellen die PE-Partikel polymorphe, markant aussehende Strukturen mit Lokalisation in multinukleären Riesenzellen vom Fremdkörpertyp dar.

Mikropartikel: Mikropartikel sind hingegen in der konventionellen Durchlicht-Mikroskopie (HE-Färbung) aufgrund der Kleinheit nur schwer erkennbar und insbesondere durch die Spezialfärbungen –Öl-Rot-Färbung– identifizierbar (Otto et al. 2006).



Polyethylen Makropartikel in einer periprotektischen Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I) mit intensiver Doppelbrechung (polarisationsoptische Analyse).

Metallische Partikel

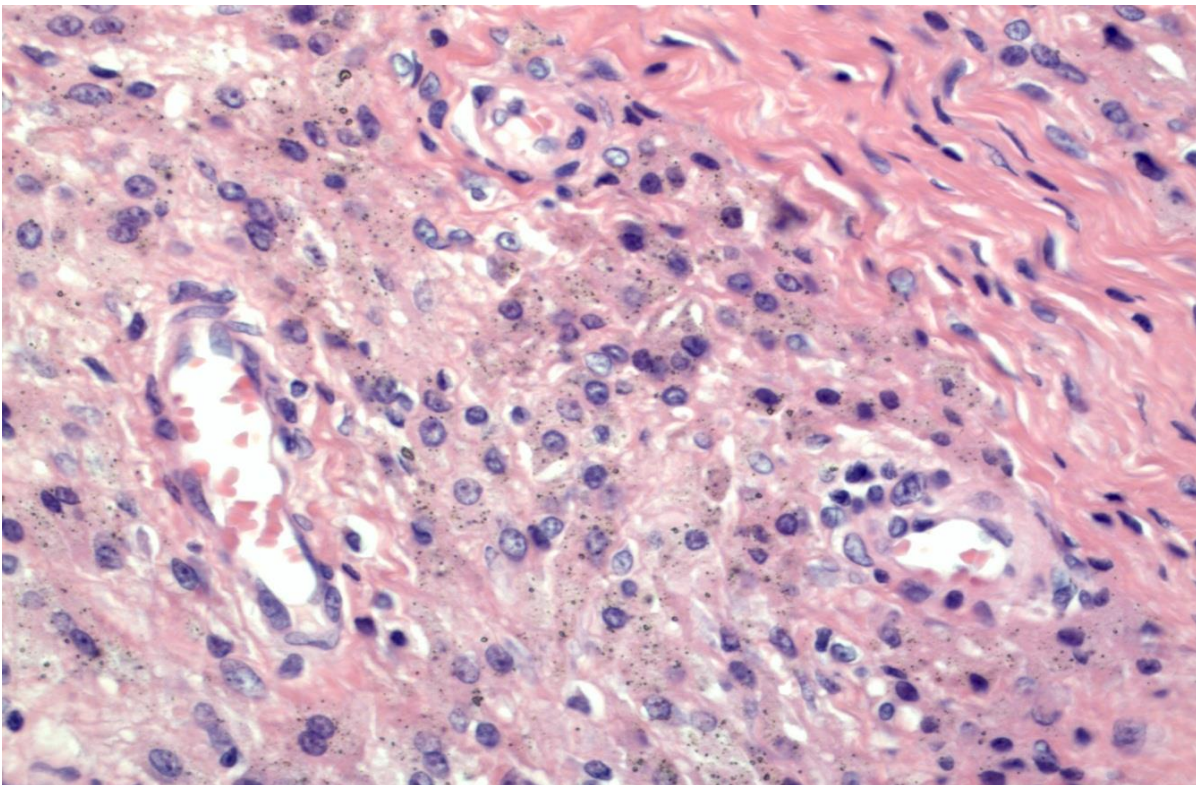
Materialcharakteristika:

Nichteisen Metalle und Metalllegierungen: In der Endoprothetik werden bevorzugt nicht-eisenhaltige Metalllegierungen, seltener eisenhaltige Metalllegierungen verwendet. Die nicht-eisenhaltige Metalllegierungen beinhalten zumeist: **Titan, Kobalt, Molybdän, Chrom, Niob und Nickel** (in unterschiedlichen Kombinationen und Legierungen).

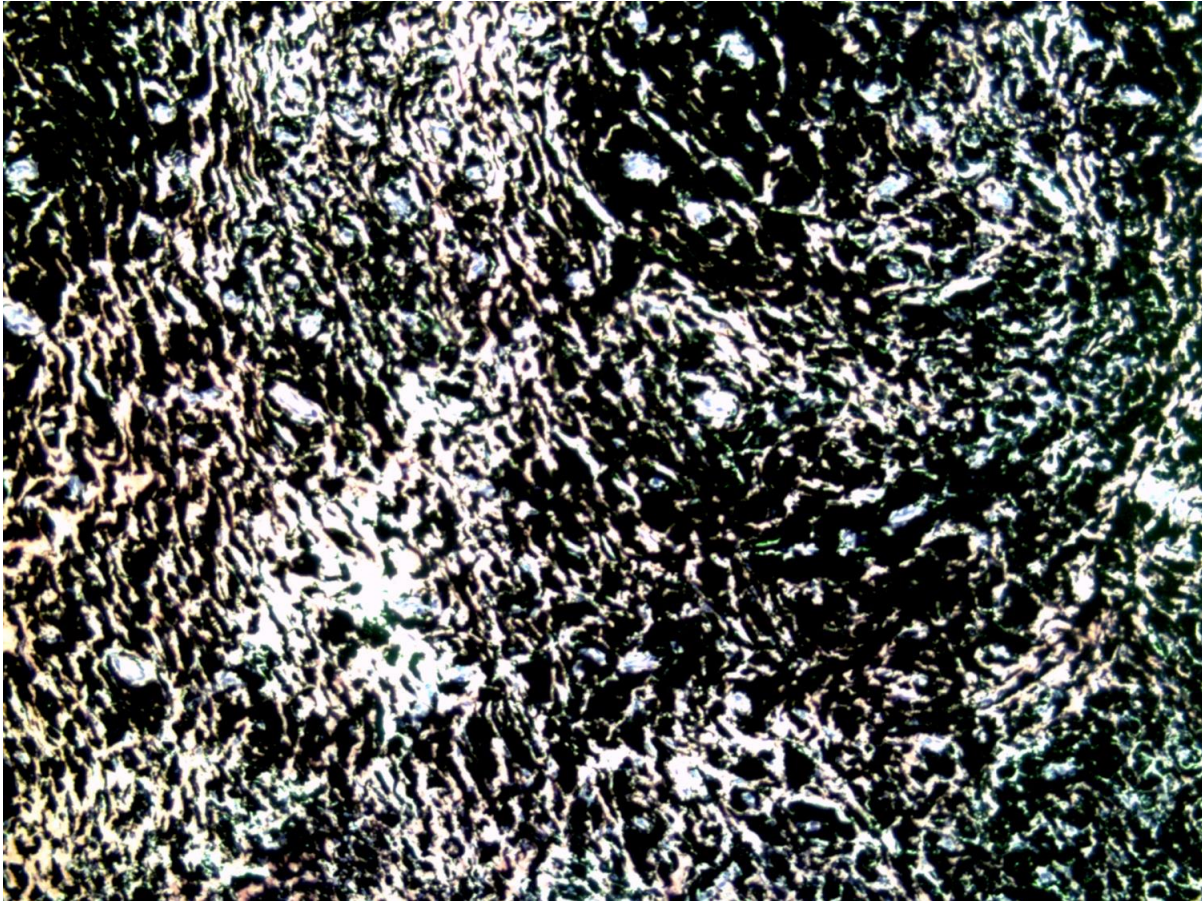
Lichtmikroskopischer Partikelbefund:

Metallische Abriebpartikel sind, wenn diese in nicht-aggregierter Form vorliegen, sehr kleine Partikel und weisen einen durchschnittlichen Durchmesser von 0,05 µm auf. Die Form variiert von rund (granulär) bis scharfkantig und ist von intensiver schwarzer

Eigenfarbe. Metallpartikel zeigen keine bzw. nur eine minimale, periphere Doppelbrechung. Eine Doppelbrechung von Partikeln in der periprotetischen Membran kann auch durch das Gemisch von Metallabrieb und PE-Mikropartikeln bedingt sein. Da es sich um Nichteisen-Partikel handelt, sind diese Partikel in der Berlinerblau-Reaktion nicht darstellbar.



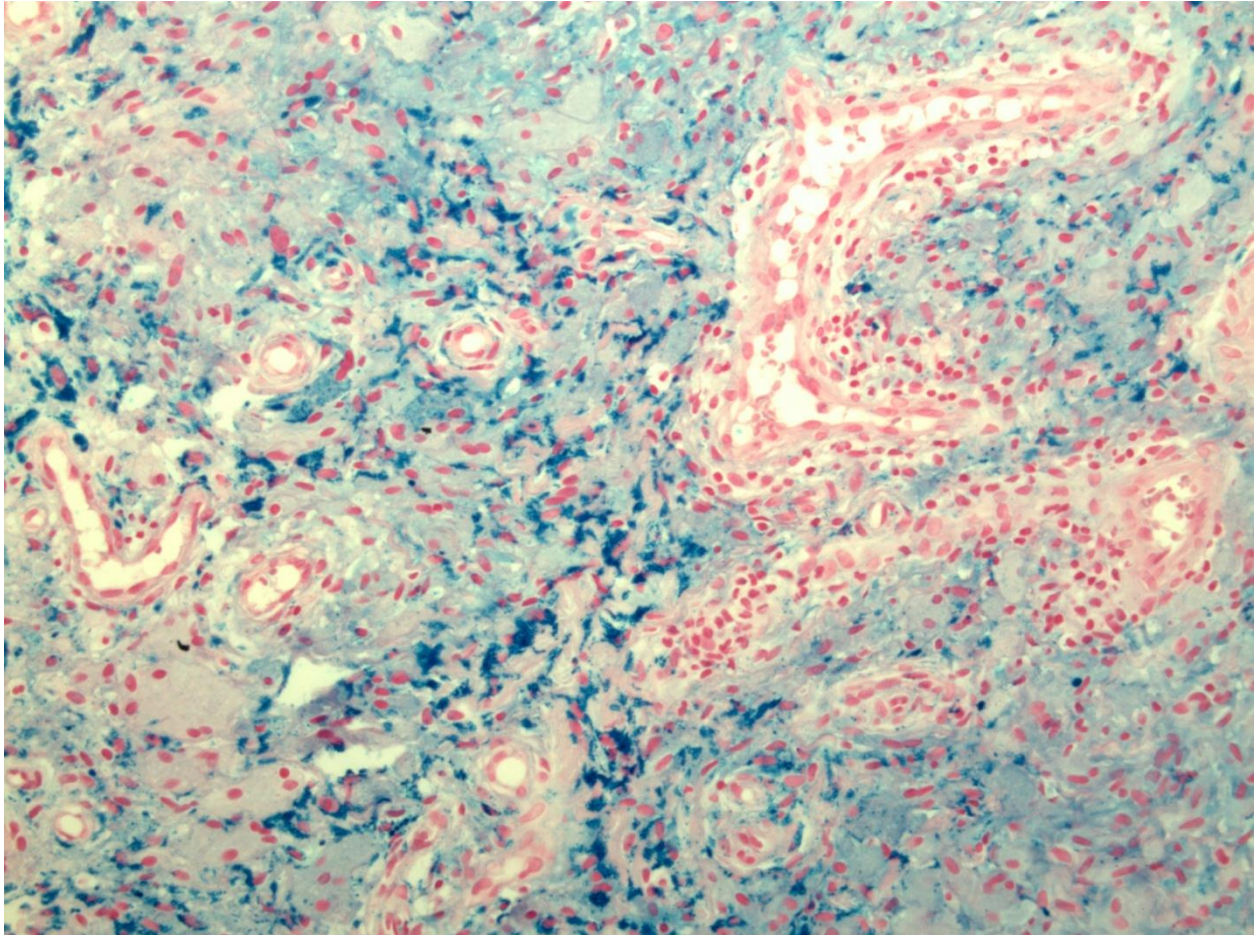
Nichteisen-Metall-Partikel (NIOB, NIOB-Oxid) in einer periprotetischen Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I). Der Abrieb (Mikro-Abriebpartikel) ist feinstgranulär, mit grauer, schwärzlicher Eigenfarbe (Durchlicht-Mikroskopie).



Nichteisen-Metall-Partikel (Titan) in einer periprothetischen Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I). Der Metallabrieb (Mikro-Abriebpartikel) ist teils feinstgranulär, mehrheitlich aggregiert mit intensiver schwarzer Eigenfarbe (Durchlicht-Mikroskopie). Makroskopisch bestand der Befund einer sog. Metallose mit intensiv schwärzlich gefärbten Gewebeproben. Eine Subspezifizierung des Nichteisen-Metalls ist histopathologisch eingeschränkt möglich.

Eisen-Partikel (Hämosiderin-Nachweis mittels Berlinerblau-Reaktion):

Berlinerblau-positive-Eisenpartikel können in variabler Größe und Menge nachgewiesen werden. Hierbei handelt es sich mehrheitlich um Blutungsresiduen (z.B. Patella-Fehllauf, Instabilität) und / oder möglicherweise auch um Partikel des chirurgischen Instrumentariums.



Berlinerblau-positive-Eisenpartikel (Hämosiderin): Unterschiedlich große, intra-zytoplasmatische lokalisierte grobgranuläre Berlinerblau-positive-Eisenpartikel (Hämosiderin) in Makrophagen stellen hauptsächlich Blutungsresiduen in einer periprosthetischen Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I) dar. Die Ätiologie der feinstgranulären Berlinerblau-positive-Eisenpartikel-Depositionen ist ungeklärt, möglicherweise Ausdruck einer Partikel-induzierten Reaktion.

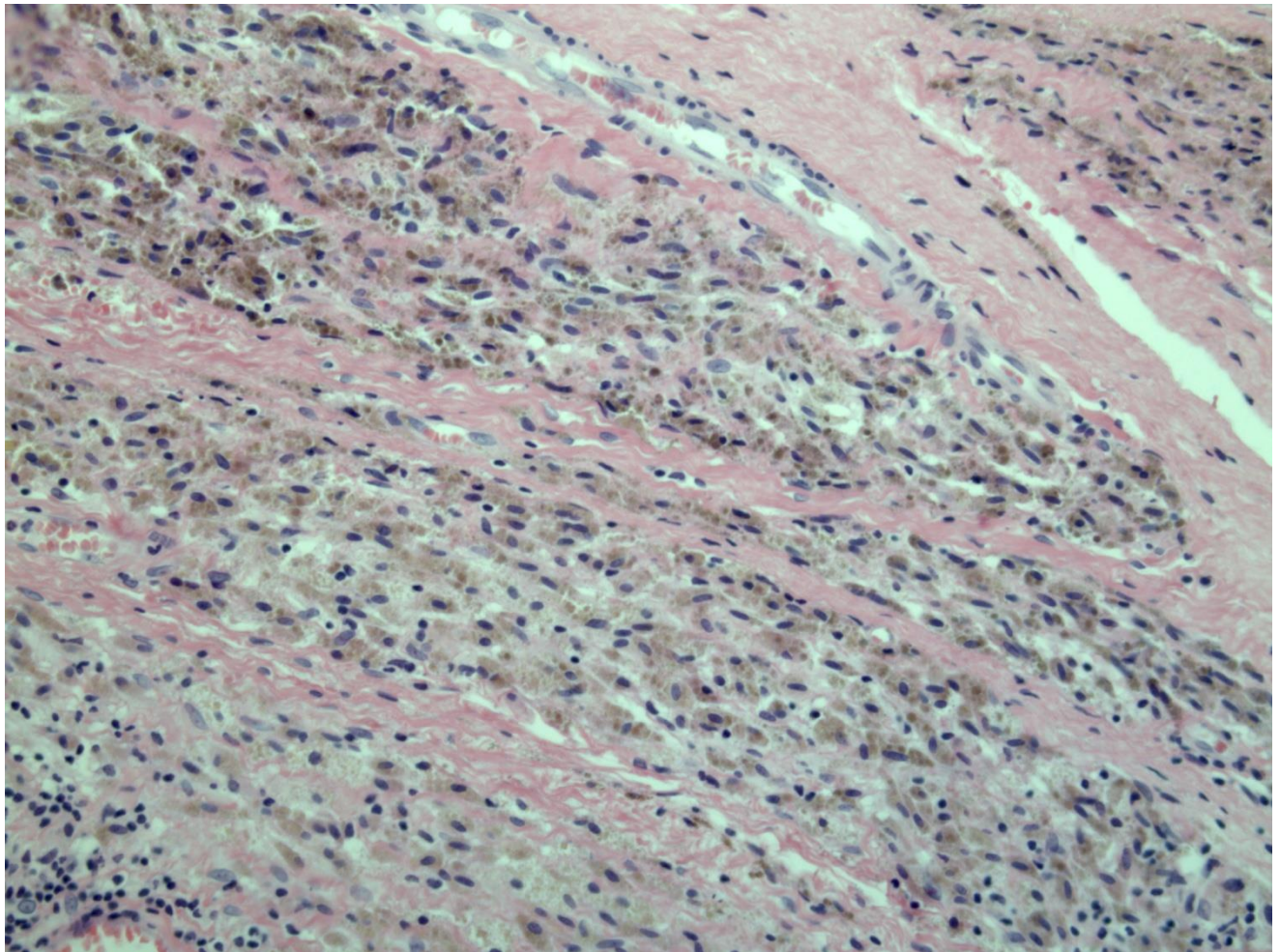
Keramikpartikel

Materialcharakteristika:

Keramiken finden im Allgemeinen als Kombinationen von Keramik-PE- Gleitpaarungen oder Keramik-Keramik-Gleitpaarungen Verwendung. Diese bestehen zumeist aus sog. Al_2O_3 -Keramik und Zirkonoxid-Keramiken (ZrO_2) oder Yttriumoxid (Y_2O_3) verstärkten Keramiken oder bei HA-Beschichtungen

Lichtmikroskopischer Partikelbefund:

Die mittlere Partikelgröße liegt bei 0,2µm. Die Partikel (mit sog. peripherer, schwacher Doppelbrechung) sind farblich variabel: Sie sind meist gelblich-bräunlich oder graubraun bis schwärzlich und erschweren bei grauschwarz-farbenem Aspekt die histopathologische Abgrenzung von metallischen Abriebpartikeln (Otto et al. 2006).



Al₂O₃-Keramik-Abriebpartikel in einer periprosthetischen Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I): Gelblichbraune, intrazytoplasmatische Mikro-Partikel.

Knochenzementpartikel (Poly-Methyl-Meth-Acrylat, PMMA), sog. Knochenzement

Materialcharakteristika:

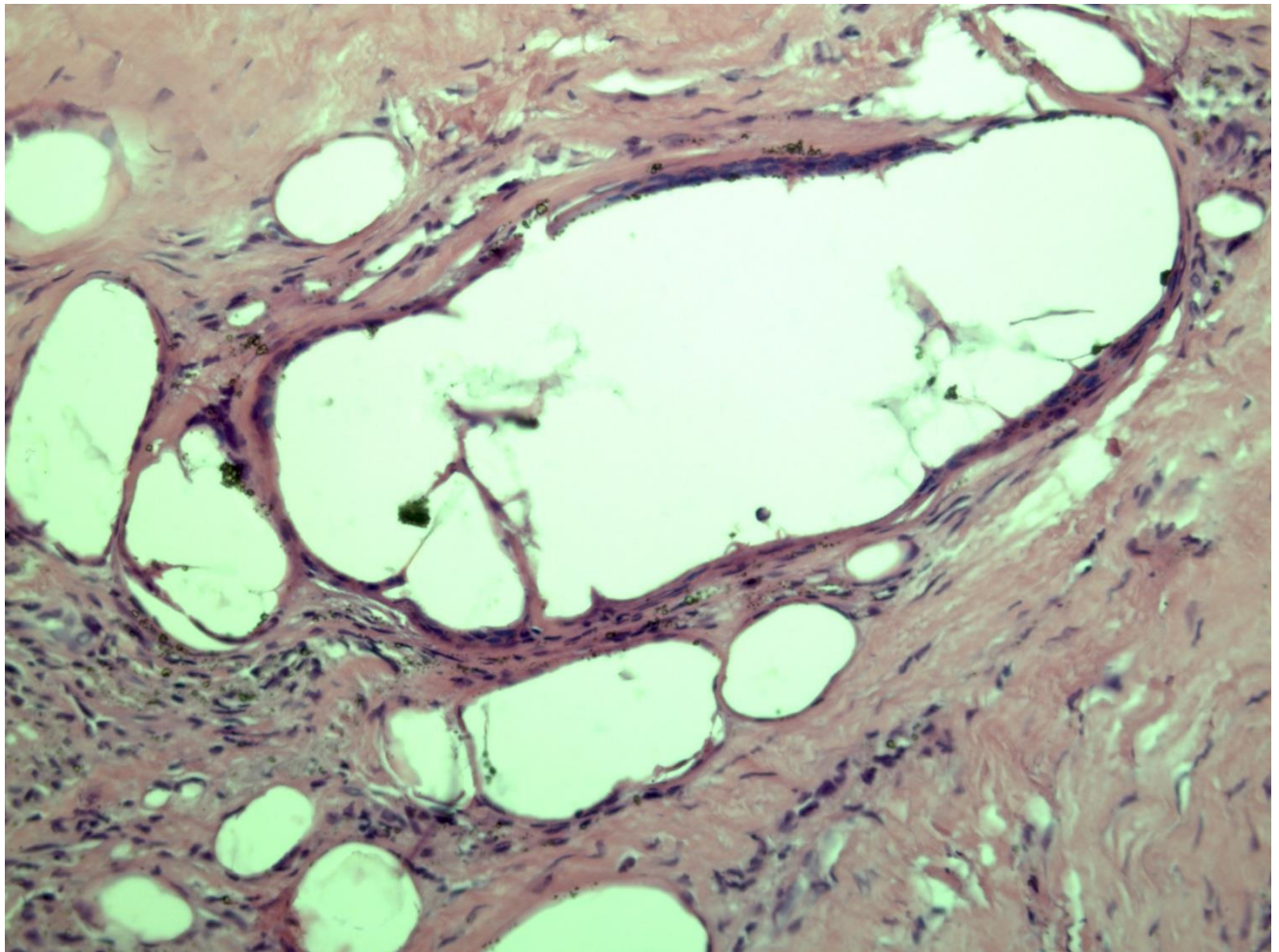
Knochenzement (Poly-Methyl-Meth-Acrylat=PMMA) ist ein Kunststoffsystem welches aus 2 Komponenten besteht. Weitere Zusatzstoffe wie Röntgenkontrastmittel (Zirkondioxid oder Bariumsulfat), Antibiotika (z.B.: Gentamicin) und der radikalische Initiator -

Benzoylperoxid- sind erforderlich um eine optimale Gebrauchsfähigkeit auch für die radiologischen Untersuchungen zu erzielen.

Lichtmikroskopischer Partikelbefund:

PMMA-Partikel werden bei der konventionellen histologischen Gewebeaufarbeitung aus den Makrophagen und insbesondere multinukleären Riesenzellen herausgelöst (Otto et al. 2006). Somit sind PMMA-Partikel in einem HE-Schnittpräparat nicht mehr direkt sichtbar: Es verbleibt ein optisch leerer, meist polyzyklischer vakuolenartiger Hohlraum. Sichtbar sind im Paraffinschnitt nur die Residuen der Knochenzementzusätze (z.B. Bariumsulfat oder Zirkondioxid) welche für radiologische Untersuchungen (als Kontrastmittel) erforderlich sind. Bariumsulfat liegt in zumeist intensiv schwärzlichen, traubenförmigen, und meistens in Vakuolen randständig lokalisierten Aggregaten vor.

PMMA-Partikel stellen bei fokalen, kleinherdigen Depositionen mit minimaler inflammatorischer Reaktion nicht notwendigerweise einen pathologischen Befund im Sinne einer pathologischen Abriebreaktion dar. Die Bewertung muß somit im geweblichen Kontext erfolgen: Ausgeprägte Makrophagen-Infiltrate, Riesenzell-Ausbildungen sowie Leukozyten-Infiltrate mit Nekrosen sprechen für eine pathogene Abriebreaktion.



PMMA , **P**oly**M**ethyl**M**eth**A**crylat (Knochenzement) als optische leere, intrazytoplasmatische Vakuolen in multinukleären Riesenzellen vom Fremdkörper Typ. **Bariumsulfat**/ oder **Zirkondioxid**: Teilweise im Randbereich der Vakuolen als auch randständige, schwärzliche, granuläre, traubenartige Partikel (Bariumsulfat oder Zirkondioxid als Röntgen-Kontrastmittel).

Abriebpartikel-Korrosion

Materialcharakteristika:

Häufig stellen metallische Gleitpaarungen die Korrosionsquelle dar (Huber et al. 2009). Unter Korrosion wird die Reaktion eines Implantat-Werkstoffs mit seiner Umgebung verstanden. Diese führt zu einer messbaren Veränderung des Werkstoffs /

Implantatmaterials und bewirkt eine Beeinträchtigung der Materialeigenschaften und somit der Endoprothesen Funktion (z.B. Korrosions-Spannungs-Brüche).

Unterscheidbar ist einen sog in-situ Korrosion (mehrheitlich durch Metall-Ionen) von

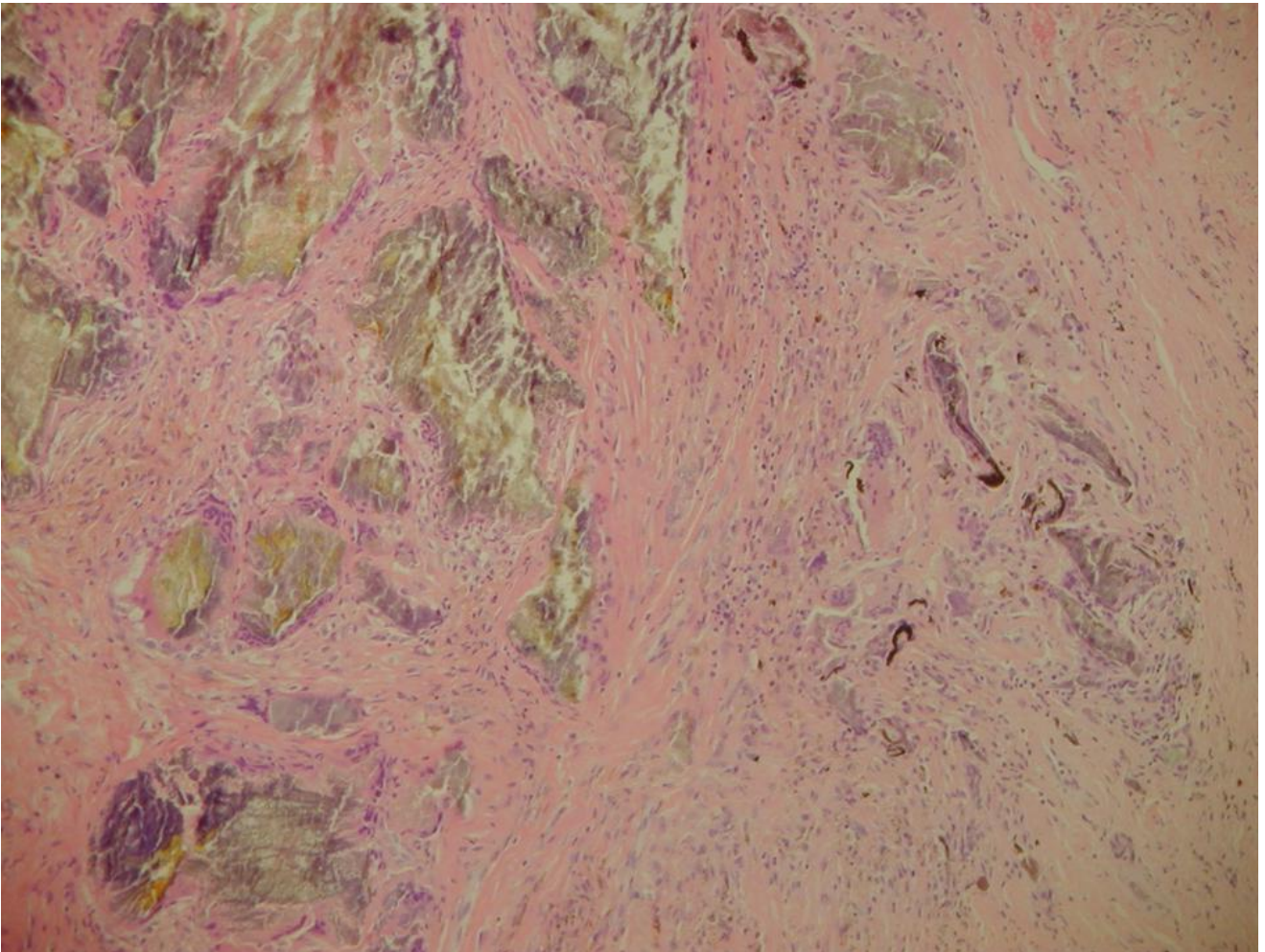
einer non in-situ Korrosion mehrheitlich auf Basis von Abriebpartikel. Die

pathogenetische Bedeutung von Metall-Ionen ist konzentrationsabhängig. Das Auftreten von Korrosionsprodukten in periprothetischen Membranen/Neosynovailitis ist ein Ausdruck einer reduzierten Endoprothesen-Material-Beständigkeit. Es besteht eine

Abhängigkeit zu Prothesen-Design, Prothesen-Belastung und Prothesen-Positionierung.

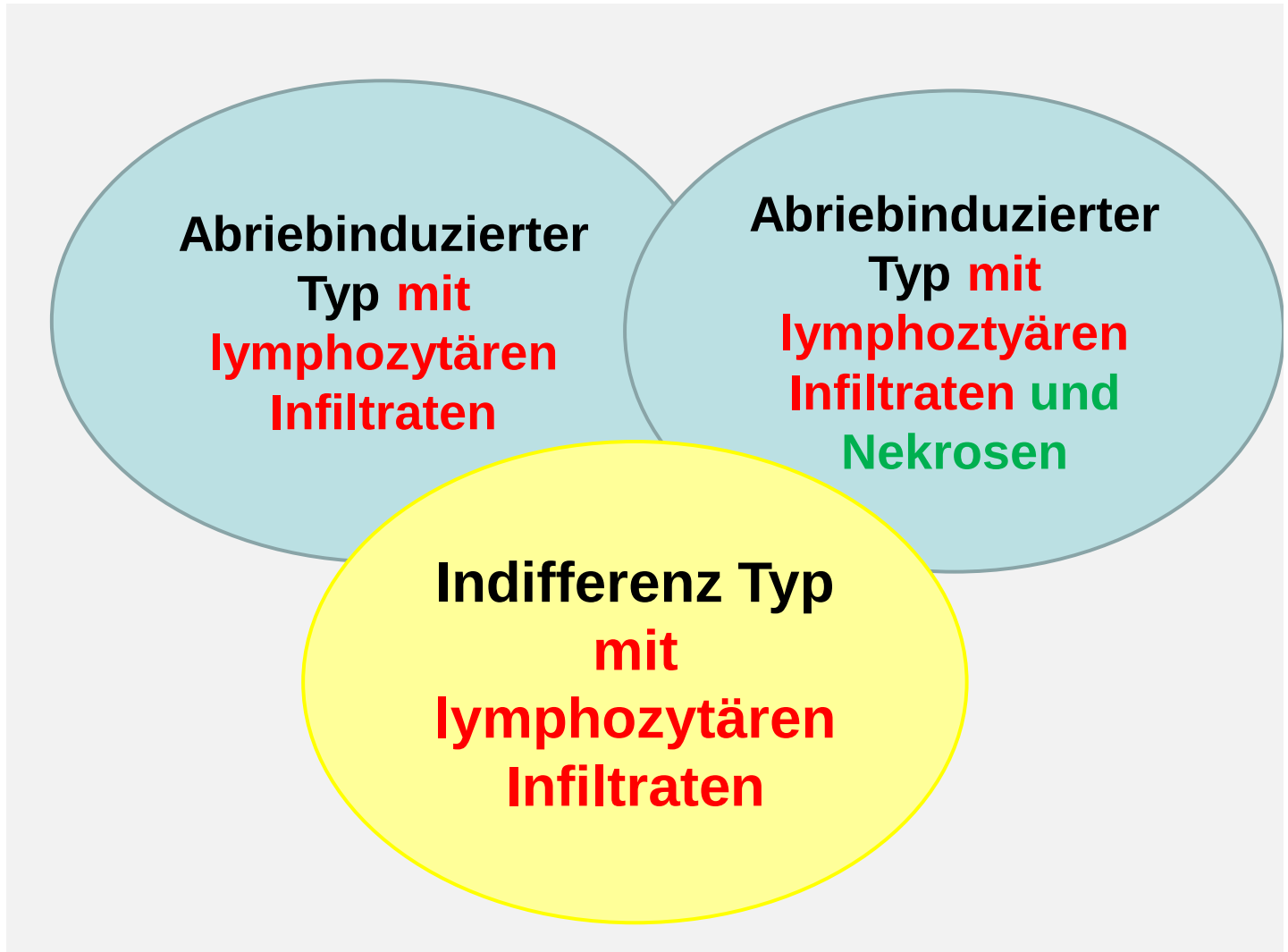
Lichtmikroskopischer Partikelbefund:

Korrosionsprodukte insbesondere von Kobalt-Chrom-Molybdän Legierungen sind in Abhängigkeit des Metalls als Oxide, Chloride oder Phosphate nachweisbar (Huber et al. 2009). Die Partikel finden sich nicht nur in unmittelbarer Nachbarschaft zum metallischen Abrieb. Die Partikel sind gelblich bis grünlichfarben und größenvariabel (<1 µm bis 500 µm). Größere Korrosionsprodukte sind nicht hauptsächlich in Fremdkörperriesenzellen nachweisbar – sondern werden von diesen demarkiert bzw. abgegrenzt. (Huber et al. 2009).



Stahl-Korrosion: Gelblichfarbene Stahl-Korrosions Partikel im periimplantären Gewebe (Original Mikro-Photo von OÄ. Fr. PD. Dr. med. Monika. Huber/ Wien, SMZ Otto Wagner Spital, Pathologisch-Bakteriologisches Institut, Baumgartner Höhe 1, 1145 Wien. Mit freundlicher Genehmigung von Fr. PD. Dr. med. Monika. Huber)

Pathogenetisch im Hinblick auf eine implantatallergische Reaktion nicht definierte Lymphozyteninfiltrate



7) Allergische Typ IV Reaktion als eine mögliche Ursache für ein Implantatversagen

Eine sogenannte „Allergische Reaktion“ durch metallische oder nicht- metallische Antigene (sog. Hypersensitivitätsreaktion, Immunologische Typ IV Reaktion) ist in der Dermatologie, in Form eines Kontaktekzems (z.B: Nickelallergie) eine relativ häufige Erkrankung und pathogenetisch hinreichend geklärt. Insbesondere ist der pathogenetische Zusammenhang zwischen Material/Metall-Exposition, Lymphozyten-Aktivierung und Haut-Inflammation unumstritten (Thomas et al. 2008).

Welche pathogenetische Rolle Implantat-Material-Antigene bei der Gelenk-endoprothesen-Dysfunktion spielen ist zum einen Material abhängig, zum anderen aktuell nicht geklärt, da

1. die funktionellen, immunologischen-pathogenetischen Zusammenhänge ungeklärt sind.
2. keine beweisenden zellulären Marker einer Implantat-allergischen Reaktion definiert sind

In folgenden histopathologischen Kontexten ist eine Implantat-allergische Reaktion abzuklären:

1 - Ausgeprägte Lymphozyten-Infiltrate und Epitheloidzellreaktionen in Typ I und Typ IV Membranen

Variable ausgeprägte lymphozytäre, entzündliche Infiltrate treten konstant bei unterschiedlichen Neosynovialiten / periprothetischen Membranen auf bei denen keine Implantat-allergischen Phänomene bekannt sind (von Domarus 2011).

Diese sind möglicherweise als Bestandteil der immunologischen, partikelinduzierten Makrophagenaktivierung und Fremdkörper-Riesenzellbildung zu interpretieren (Bainbridge et al. 2001).

Eine Hypersensitivitätsreaktion durch Implantat-Materialien ist somit nur in jenen Typ I und Typ IV Membranen wahrscheinlich in welchen

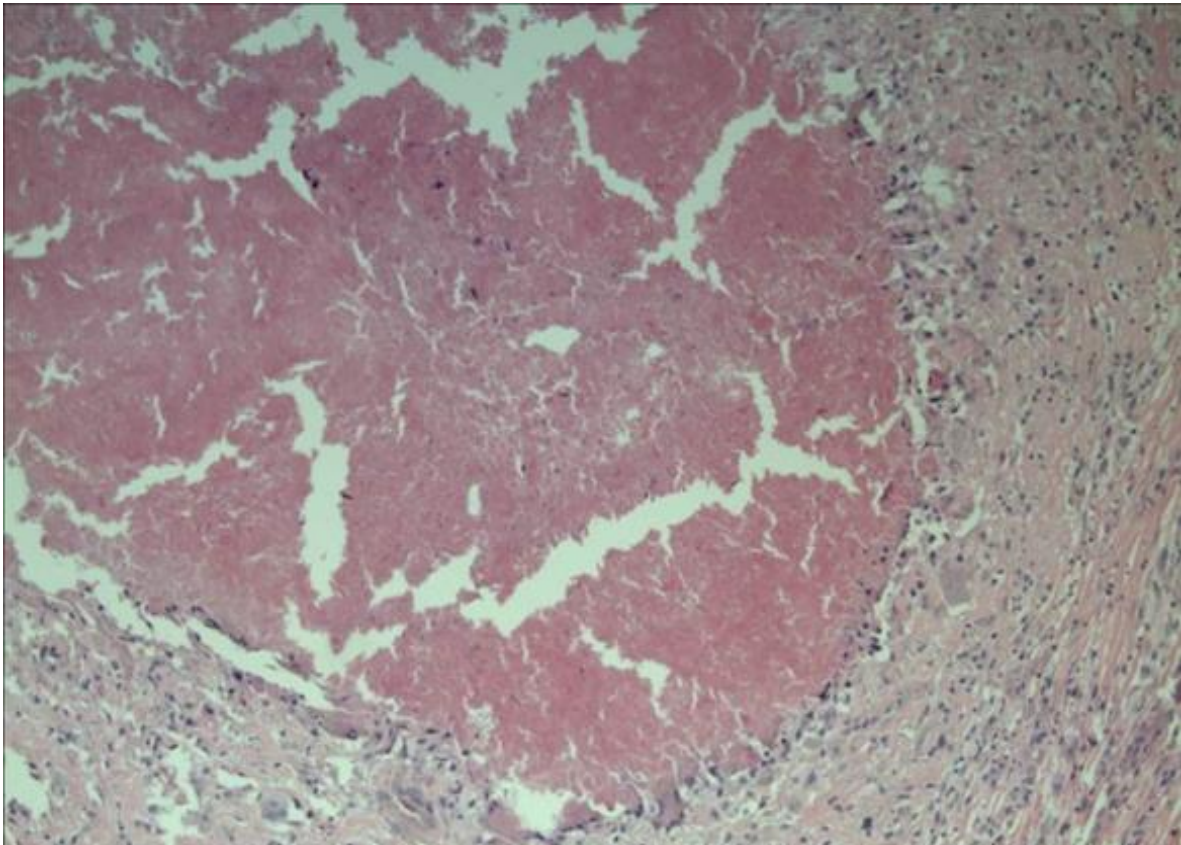
1. eine ausgeprägte oder charakteristische lymphozytäre / lymphofollikuläre entzündliche Infiltration (mit Eosinophilie?) besteht und / oder
2. eine immunologisch mediierte Epitheloidzell-Reaktion (Spektrum: kleinherdige Epitheloidzell-Reaktion; siehe Abbildung auf der Titelseite und Seite 13, bis granulomtöse Epitheloidzell-Reaktion) vorliegt und positive allergologische Befunde bezüglich Implantat-Materialien bestehen (Thomas et al. 2008, 2013).

Neue Daten weisen auf die funktionelle Bedeutung von minimalen Lymphozytosen mit charakteristischen Expressions-Profil von Interleukinen (Thomas et al. 2014). In der histopathologischen Diagnostik sollte somit bei minimalen Lymphozytosen die

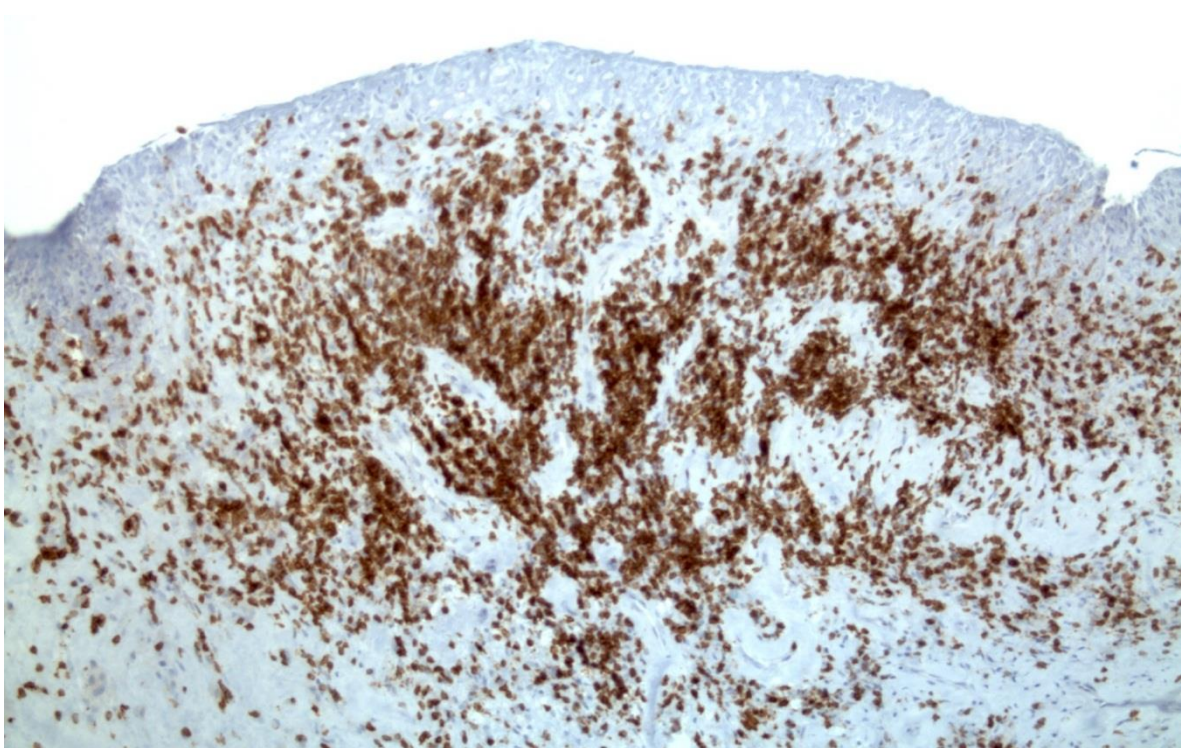
Differentialdiagnose einer Hypersensitivitätsreaktion durch Implantat-Materialien bedacht werden.

2 - Lymphozyten-Infiltrate bei Hüft-Endoprothesen-Metall/Metall Gleitpaarungen

Bei Hüftgelenk-Endoprothesen mit dyfunktionellen Metall/Metall Paarungen können neben Lymphozyten-Infiltraten ausgeprägte, oft subtotale Nekrosen in der Neosynovialitis / periprothetischen Membran bestehen. Es besteht wie bei Korrosionphänomenen eine Abhängigkeit zu Prothesen-Design, Prothesen-Belastung und Prothesen-Positionierung. Neben Makrophagen-Infiltraten (mit intrazytoplasmatischen Mikro-Metallpartikeln) findet sich eine meist ausgeprägte, lymphozytäre teils auch lymphofollikuläre entzündliche Infiltration (Mahendra et al. 2009) welche als *sog. nekrotisches-lymphozytäres Muster* bezeichnet wird (Krenn et al. 2011). Durch gewebliche Einfaltungen (Invaginationen) des subtotal nekrotischen Gewebes entstehen granulomartige Strukturen welche klinisch als Pseudotumor imponieren und als **sog. inflammatorischer Pseudotumor** bezeichnet werden sollten (AG 11 der DGOOC Sitzungsbericht 2011, publiziert 2012). Es sind drei unterschiedliche lymphozytäre Infiltrationsmuster beschrieben (Witzleb et al. 2007) die pathogenetische Bedeutung ist aktuell ungeklärt: Neben einer direkten Toxizität durch Metallabriebpartikel (Mikropartikel-Überladung des Gewebes?) wird eine möglicherweise (sekundäre) Hypersensitivitäts-Reaktion (Typ IV) durch Implantatmaterialien diskutiert (Mahendra et al. 2009).



Sog. Inflammatorischer Pseudotumor bei dyfunktioneller Endoprothesen Metall/Metall Paarung: Gewebliche Einfaltungen (Invaginationen) des subtotal nekrotischen Gewebes (granulomartige Strukturen)



Neosynovialitis / periprosthetische Membran vom abriebinduzierten Typ bei dyfunktioneller Endoprothesen Metall/Metall Paarung: Ausgeprägtes CD3 + Lymphozyten-Infiltrat mit sog. fibrinoiden Nekrosen, sog. nekrotisches-lymphozytäres Muster (Indirekte Immunoperoxidase Reaktion)

Zusammenfassung:

Bei der Fragestellung einer Implantatunverträglichkeit als Ursache für ein Endoprothesenversagen ist die Neosynovialis / periprotetische Membran gemäß der erweiterten Konsensus-Klassifikation zu klassifizieren, die Partikel-Charakterisierung erfolgt gemäß des Partikel-Algorithmus und des Partikel-Score. Gewebeproben sollten standardisiert entnommen werden. Da bislang keine beweisenden zellulären / geweblichen Marker einer pathogenen Implantat-allergischen Reaktion für das Endoprothesen-Versagen definiert sind und die funktionellen, pathogenetischen Zusammenhänge ungeklärt sind, muss diese Diagnose im Kontext von histopathologischen, dermatologischen, allergologischen und klinischen Befunden gestellt werden. Wichtig ist die Differentialdiagnostik, die dem Operateur den weiteren Weg aufzeigen kann.

Literatur

Histopathologische Diagnostik in der Endoprothetik

1. Krenn V, Morawietz L, Jakobs M, Kienapfel H, Ascherl R, Bause L, Kuhn H, Matziolis G, Skutek M, Gehrke T. Joint endoprosthesis pathology. Histopathological diagnostics and classification. Pathologe. 2011 May;32(3):210-9.
2. Krenn V, Morawietz L, König A, Haeupl T. Differential diagnosis of chronic synovitis. Pathologe. 2006 Nov; 27(6):402-8.
3. 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

Histopathologische Typisierungen und Klassifikationen

1. 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.
2. Krenn V., Otto M., Morawietz L., Hopf T., Jakobs M., Klauser W., Schwantes B., Gehrke T. (2009) Histopathologische Diagnostik in der Endoprothetik. Periprothetische Neosynovialitis, Hypersensitivitätsreaktion und Arthrofibrose. Orthopade 38:520-530.
3. Morawietz L., Claßen R.-A., Schröder J.H., Dynybil C., Perka C., Skwara A., Neidel J., Gehrke Th., Frommelt L., Hansen T., Otto M., Barden B., Aigner Th., Stiehl P., Schubert Th., Meyer-Scholten C., König A., Ströbel Ph., Rader Ch. P., Kirschner S., Lintner F., Rütger W., Bos I., Kriegsmann J., Krenn V. (2006) Proposal for a histopathological consensus classification of the periprosthetic interface membrane Pathologe 2006 59:591-597.

4. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S, Gansukh T, Schroeder JH, Perka C, Krenn V. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology*. 2009 Jun; 54(7):847-53.
5. Otto M, Kriegsmann J, Gehrke T, Bertz S. Wear particles: key to aseptic prosthetic loosening?. *Pathologe*. 2006 Nov; 27(6):447-60.
6. Zustin J, Krause M, Breer S, Hahn M, von Domarus C, Rüther W, Sauter G, Morlock MM, Amling M. Morphologic analysis of periprosthetic fractures after hip resurfacing arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am*. 2010 Feb; 92(2):404-10.
7. Mahendra G, Pandit H, Kliskey K, Murray D, Gill HS, Athanasou N. Necrotic and inflammatory changes in metal-on-metal resurfacing hip arthroplasties. *Acta Orthop*. 2009 Dec; 80(6):653-9.
8. Krenn V, Morawietz L, Perino G, Kienapfel H, Ascherl R, Hassenpflug GJ, Thomsen M, Thomas P, Huber M, Kendoff D, Baumhoer D, Krukemeyer MG, Natsu S, Boettner F, Zustin J, Kölbl B, Rüther W, Kretzer JP, Tiemann A, Trampuz A, Frommelt L, Tichilow R, Söder S, Müller S, Parvizi J, Illgner U, Gehrke T. Revised histopathological consensus classification of joint implant related pathology. *Pathol Res Pract*. 2014 Dec; 210(12):779-86.
9. Huber M, Reinis 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 Biomater*. 2009 Jan; 5 (1):172-80.

Implantat- allergische Gewebsreaktionen und Partikelcharakterisierung

1. Thomas P, Schuh A, Ring J, Thomsen M (2008) Orthopädisch- chirurgische Implantate und Allergien. *Orthopädie* Jan; 37 (1):75-88

2. Witzleb W-C-, Hanisch U, Kolar N, Krummenauer F, Guenther K-P (2007) Neocapsle tissue reactions in metal-on-metal hip arthroplasty. *Acta Orthopaedica* 78(2):211:220.
3. von Domarus C, Rosenberg JP, Rüther W, Zustin (2011) J. Necrobiosis and T-lymphocyte infiltration in retrieved aseptically loosened metal-on-polyethylene arthroplasties. *Acta Orthop.* 82(5):596-601.
4. Bainbridge JA, Revell PA, Al-Saffar N. (2001) Costimulatory molecule expression following exposure to orthopaedic implants wear debris. *J Biomed Mater Res.*; 54(3):328-34.
5. Schuh A, AG 11 DGOUC Sitzungsbericht (2011). *Orthopädie und Unfallchirurgie.* 2012 Jun; 330.
6. Thomas P, Braathen LR, Dorig M, Auböck J, Nestle F, Werfel T, Willert HG. Increased metal allergy in patients with failed metal-on-metal hip arthroplasty and peri-implant T-lymphocytic inflammation. *Allergy* 2009;64(8): 1157–65.
7. Krenn V, Kretzer JP, Thomas P, Thomsen M, Usbeck S, Scheuber L, Boettner F, Rüther W, Schulz S, Zustin J, Huber M. Update on endoprosthesis pathology: Particle algorithm for particle identification in the SLIM. *Seminars in Arthroplasty* 2013;24:265-275
8. Krenn V, Thomas P, Thomsen M, Kretzer JP, Usbeck S, Scheuber L, Perino G, Rüther W, v Welser R, Hopf F, Huber M. Histopathological particle algorithm. Particle identification in the synovia and the SLIM. *Z Rheumatol.* 2014 Sep;73(7):639-49
9. Thomas P, Summer B, Krenn V, Thomsen M. Allergy diagnostics in suspected metal implant intolerance. *Orthopade.* 2013 Aug;42(8):602-6

Bakterielle Infektion

1. Morawietz L, Tiddens O, Mueller M, Tohtz S, Gansukh T, Schroeder JH, Perka C, Krenn V. Twenty-three neutrophil granulocytes in 10 high-power fields is the best histopathological threshold to differentiate between aseptic and septic endoprosthesis loosening. *Histopathology*. 2009 Jun;54(7):847-53.
2. Kriegsmann J, Hopf T, Jacobs D, Arens N, Krenn V, Schmitt-Wiedhoff R, Kriegsmann M, Heisel C, Biehl C, Thabe H, Schmitz RP, Lehmann M, Otto M. Applications of molecular pathology in the diagnosis of joint infections. *Orthopade*. 2009 Jun; 38(6):531-8.
3. New definition for periprosthetic joint infection 2011. *The Journal of Arthroplasty* 26 (8):1136-1138.
4. Kölbel B, Wienert S, Dimitriadis J, Kendoff D, Gehrke T, Huber M, Frommelt L, Tiemann A, Saeger K, Krenn V. CD15 focus score for diagnostics of periprosthetic joint infections : Neutrophilic granulocytes quantification mode and the development of morphometric software (CD15 quantifier)]. *Z Rheumatol*. 2015 Apr 4.
5. Krenn V, Kölbel B, Huber M, Tiemann A, Kendoff D, Wienert S, Boettner F, Gehrke T. Revision arthroplasty : Histopathological diagnostics in periprosthetic joint infections. *Orthopade*. 2015 Mar 3.
6. Zmistowski B, Della Valle C, Bauer TW, Malizos KN, Alavi A, Bedair H, Booth RE, Choong P, Deirmengian C, Ehrlich GD, Gambir A, Huang R, Kissin Y, Kobayashi H, Kobayashi N, Krenn V, Lorenzo D, Marston SB, Meermans G, Perez J, Ploegmakers JJ, Rosenberg A, C Simpfendorfer, Thomas P, Tohtz S, Villafuerte JA, Wahl P, Wagenaar FC, Witzo E. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Orthop Res*. 2014 Jan; 32.
7. Bauer TW, Parvizi J, Kobayashi N, Krebs V. Diagnosis of periprosthetic infection. *J Bone Joint Surg Am*. 2006 Apr;88(4):869-82.

Danksagung:

Die Autoren bedanken sich bei Frau Sylvia Usbeck und Herrn Leslie F. Scheuber (Abt. Wissenschaft, CeramTec GmbH) für die fachliche Mitwirkung sowie Frau Simone Giak (Projektassistentin, ZHZMD, Trier) für die Unterstützung beim Layout und bei der Umsetzung des Arbeitshandbuchs.