

Aus der Orthopädischen Klinik und Poliklinik

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. V. Jansson

Separation und Analyse von Polyethylen-Partikeln
unterschiedlicher fixed-bearing Knieprothesendesigns aus dem
Kniesimulator



Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von
Alexander C. Paulus
aus
Erlangen

München, Dezember 2012

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter:	Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. V. Jansson
----- Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. med. S. Piltz Prof. Dr. G. Regel
----- Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. med. S. Utzschneider
Dekan:	Prof. Dr. Dr. h.c. M. Reiser, FACR, FRCR
Tag der mündlichen Prüfung:	06.12.2012

Widmung

In Dankbarkeit und Liebe meiner Freundin und künftigen Ehefrau Julia gewidmet, die mich während meines Promotionsvorhabens stets voller Geduld uneingeschränkt und verständnisvoll unterstützt hat.

1. Einleitung	1
1.1 Allgemeines	1
1.2 Studienziel	2
2. Grundlagen	4
2.1 Anatomie des Kniegelenks	4
2.1.1 Makroskopische Anatomie	4
2.1.2 Histologie des Kniegelenks	7
2.2 Biomechanik des Kniegelenkes	10
2.3 Geschichtliche Entwicklung der Endoprothetik am Knie	12
2.4 Polyethylen in der Endoprothetik	16
2.4.1 Grundlagen	16
2.4.2 Sterilisierungsprozesse	19
2.4.3 Crosslinked Polyethylene (XPE)	21
2.4.3.1 Herstellungsprozesse	21
2.5 Moderne Knieendoprothetik	28
2.6 Abriebmechanismen und Verschleiß	30
2.7 Pathophysiologie der aseptischen Prothesenlockerung	36
3. Material und Methoden	40
3.1 Material	40
3.1.1. Stryker SCORPIO® Total knee component; SCORPIO-FLEX™ X3™ Tibial Bearing Insert (Cruciate Retaining)	40
3.1.2. Zimmer Natural-Knee®II System mit Durasul™ Tibial Bearing Insert	41
3.1.3. Zimmer Natural-Knee® II System; GUR 1050 Polyethylenkomponente	42
3.2 Methoden	43
3.2.1 Kniesimulator	43
3.2.2 Probengewinnung	44
3.2.3 Partikelisolation	44
3.2.3. Partikelanalyse	46
3.2.3.1 Sputter-Coating	46
3.2.3.2 Rasterelektronenmikroskopie	46
3.2.3.3. Partikelauswertung mit Hilfe einer Fotoanalysesoftware	46
3.2.3.4 Berechnung der Partikelanzahl:	48
3.3 Statistische Analyse	49
4. Ergebnisse	50

4.1 Partikelgröße und -morphologie.....	50
4.1.1 Mean diameter.....	53
4.1.2 Umfang.....	54
4.1.3 Fläche.....	55
4.1.4 ECD	55
4.1.5 Rundheit	55
4.1.6 Aspect Ratio	56
4.2 Veränderung der Partikelmorphologie über 5'000'000 Zyklen.....	57
4.3 Partikelanzahl.....	60
5. Diskussion.....	62
6. Zusammenfassung.....	75
7. Literaturverzeichnis	78
8. Danksagung.....	97

1. Einleitung

1.1 Allgemeines

Im Verlauf der letzten 40 Jahre hat sich die Implantation von Knieendoprothesen bei Patienten mit degenerativ, entzündlich oder posttraumatisch geschädigten Gelenken etabliert (7;40;47;64;72;96;100;115;134;160;188;193;202). Jährlich werden derzeit in Deutschland, gemäß dem Register des Bundesverbandes für Medizintechnologie, mehr als 160'000 Knieendoprothesen implantiert (Stand 2009). Standzeiten von über 10 Jahren werden in der Literatur mit 90% für aktuelle Prothesendesigns und Operationstechniken angegeben (69;96).

Jedoch muss in 3-10% der Fälle, je nach Prothesenmodell, im Verlauf von 10-15 Jahren mit Revisionsoperationen gerechnet werden (156). Dies beruht in den meisten Fällen auf einer aseptischen Prothesenlockerung, im Sinne einer Spätkomplikation (5;38;150). Revisionsoperationen bringen neben einem intensiven Zeit- und Kostenaufwand (156) auch ein erhöhtes Operationsrisiko für die Patienten mit sich, da diese zum Zeitpunkt der Notwendigkeit eines Prothesenwechsels meist fortgeschrittenen Alters sind und somit vermehrt Nebenerkrankungen aufweisen. Bedingt durch den zusätzlichen Knochenverlust ist meist ein Wechsel von einer primär hauptsächlich oberflächenersetzenden Knieprothese hin zu einer meist teil- bis vollgekoppelten Prothese erforderlich und die Patienten müssen häufig Einschränkungen der Beweglich- und Belastbarkeit hinnehmen, da das postoperative Ergebnis nur selten der präoperativen Situation gleichkommt (156;213).

Der Grund für die aseptische Prothesenlockerung liegt hauptsächlich in dem durch mechanischen Verschleiß entstandenen Abrieb (28;46;150). Die Abriebpartikel spielen eine zentrale Rolle in der Initiation und der Entwicklung der periprothetischen Osteolyse, da sie nach der Phagozytose durch Gewebsmakrophagen über Freisetzung von Entzündungsmediatoren eine osteoklastische Aktivität induzieren (150). Aus einer periprothetischen Osteolyse resultiert letzten Endes eine aseptische Lockerung (26;42;46;70;78;94;129;144;155;171). Die Intensität dieser Reaktion hängt von der Größe, der Anzahl, vom Volumen und der Form der Abriebpartikel ab (46;150).

Aktuelle Forschungsaktivitäten beschäftigen sich derzeit mit der Untersuchung des Abriebverhaltens verschiedener Prothesentypen vor allem im Hinblick auf die Entwicklung neuer Materialien mit günstigen Abriebeigenschaften. Das zugrunde

liegende Ziel liegt darin, die mechanischen Eigenschaften und die Abriebsentstehung zu verbessern, um damit einer aseptischen Prothesenlockerung möglichst lange vorbeugen zu können. Dies führt letzten Endes zu einem deutlich höheren Patientenkomfort, wenn auf risikoreiche Wechseloperationen verzichtet werden kann. Auch ökonomisch brächte dies eine enorme Kostenreduktion mit sich.

1.2 Studienziel

Auf der Suche nach Materialien für Knieendoprothesen mit günstigem Abriebverhalten bietet sich der Einsatz von quervernetztem Polyethylen (crosslinked Polyethylene, XPE) an (7;45;89;103;128;129;215). Die Quervernetzung wird durch Gammabestrahlung des Polyethylen erreicht, die Materialeigenschaften ändern sich maßgeblich. Auf der einen Seite wird der Werkstoff härter, auf der anderen Seite jedoch auch spröder, was das Material theoretisch bruchanfälliger macht (98).

Schon seit ca. 10 Jahren wird dieser Werkstoff in der Hüftgelenkendoprothetik verwendet. Eine in Simulatorversuchen demonstrierte reduzierte Abriebrate (89;98;99;103;129;132;160;161) korreliert mit verlängerten Standzeiten der Prothesen, wie in ersten Ergebnissen von Studien mit einem Follow-up von 5-8 Jahren gezeigt werden konnte (137). Diese Resultate können jedoch nicht unmittelbar auf den Einsatz von XPE in der Knieendoprothetik übertragen werden (89;160;215). Dies liegt in erster Linie an den unterschiedlichen biomechanischen Eigenschaften dieser beiden Gelenke. Die Belastungsfläche des Kniegelenks ändert sich im Gegensatz zur Hüfte während der Flexionsbewegung und somit folgen bestimmte Areale auf einem Prothesen-Inlay einer zyklischen Belastung; dieses Bewegungsmuster wird auch als Roll-Gleit-Mechanismus bezeichnet (145). In Flexion ist dabei die Belastungsfläche durchschnittlich kleiner als bei Hüftprothesen und gleichzeitig sind die maximalen Belastungen höher (220). Diese Kombination aus einer wechselnden Belastungsfläche und höheren Maximalbelastungen führt zu einer klinisch belegten höheren Wahrscheinlichkeit des Materialversagens (9;160).

In der Knieendoprothetik konnte sich somit das XPE noch nicht etablieren (50).

Ziel dieser Arbeit ist es, den im Simulatorversuch generierten Abrieb von drei fixed bearing Knieendoprothesen mit insgesamt drei verschiedenen Polyethyleninlays mit Hilfe einer rasterelektronenmikroskopischen Analyse zu vergleichen. Die Partikel sollen quantifiziert und in Größe und Form vermessen werden. Die vermessenen

Werte der unterschiedlichen Materialien werden dann untereinander verglichen. Anhand der Anzahl, der Form und der Größe der Partikel sollen Rückschlüsse auf die biologische Aktivität des Abriebs gezogen werden, um unter Umständen beurteilen zu können, ob sich Prothesen mit einem XPE-Inlay für den klinischen Einsatz eignen.

2. Grundlagen

2.1 Anatomie des Kniegelenks

2.1.1 Makroskopische Anatomie

Das Kniegelenk ist das größte Gelenk des menschlichen Körpers. Es kann unterteilt werden in:

- Das Femoropatellargelenk, welches zwischen Femur und Patella liegt,
- und das Femorotibialgelenk, das sich zwischen Femur und Tibia befindet.

Abbildung 1 veranschaulicht die gelenkbildenden Anteile in Streckung (Extension) und Beugung (Flexion) des Kniegelenks.

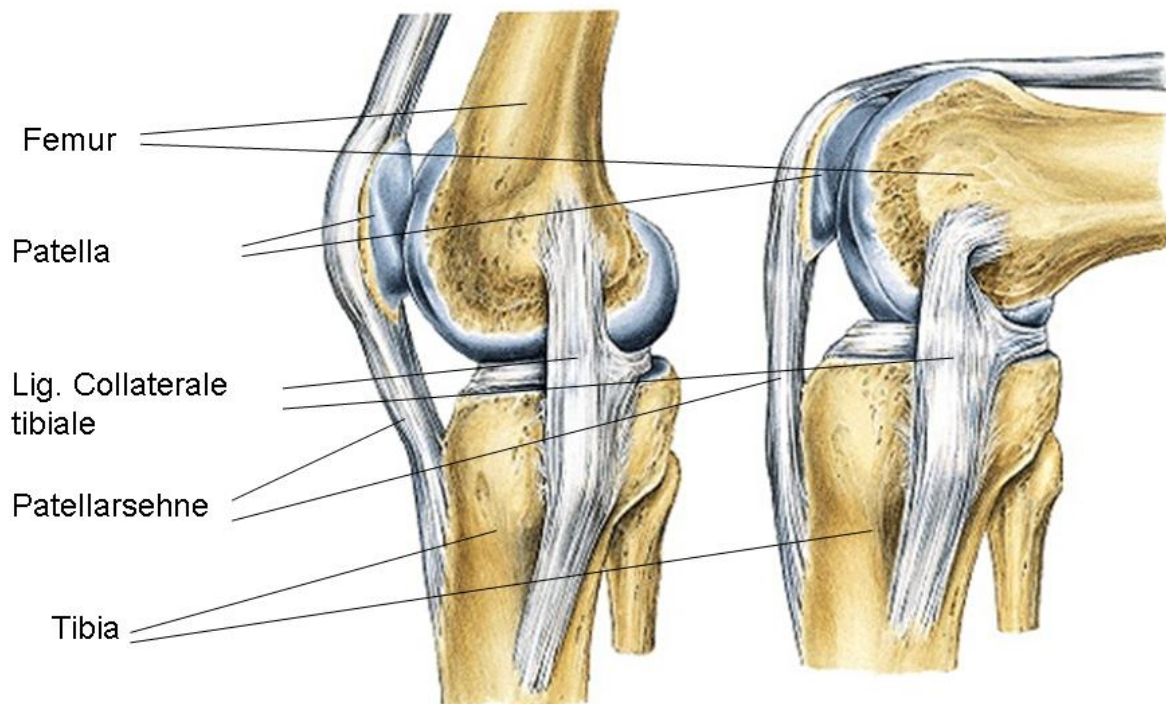


Abb. 1: Kniegelenk (151)

Beide Gelenkanteile liegen innerhalb der Capsula articularis (Gelenkkapsel).

Die Patella kann sich zwischen maximaler Beugung und Streckung um 5-7 cm auf dem Femur auf und ab bewegen. Dies wird durch die Bursa suprapatellaris und die Bursa subcutanea präpatellaris ermöglicht (125).

Am Femorotibialgelenk sind vornehmlich die Kondylen des Femurs als Gelenkkopf und die Facies articularis der Tibia als Gelenkpfanne beteiligt. Das Größenverhältnis von Femurkondylen zu Tibiaplateau beträgt 3:1 (125). Da die beiden Gelenkflächen nicht kongruent sind, sondern eher punktförmig miteinander artikulieren, kommt es bei Flexion und Extension des Unterschenkels zu einer Roll-Gleit-Bewegung (145).

Da somit eine knöcherne Gelenkführung fehlt, dienen die Menisci medialis et lateralis der Gelenkführung und der flächenhaften Druckverteilung von Femur auf Tibia. Abbildung 2 veranschaulicht die Kongruenzbildung der Menisci im Femorotibialgelenk.

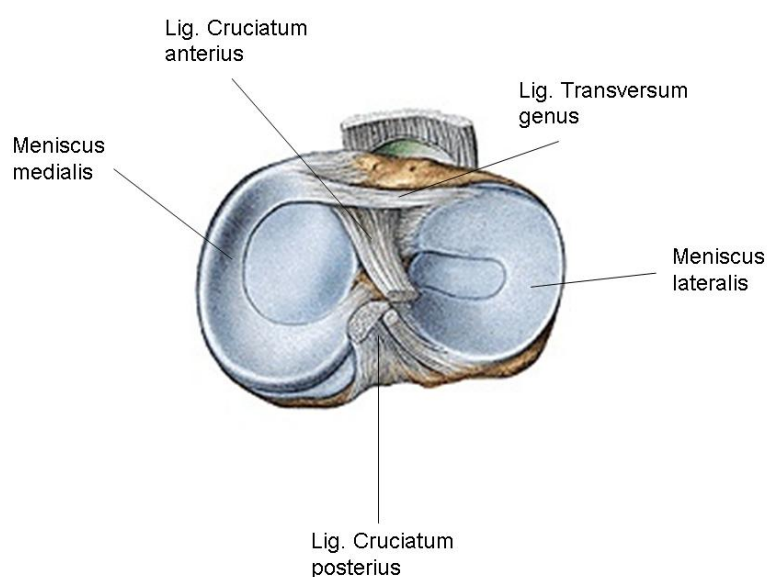


Abb. 2: Tibiaplateau mit Menisci und Bandapparat von proximal (151)

Die Menisci entsprechen Faserknorpel-Halbringen, welche durch kräftige Bänder zwischen den beiden Gelenkpfannen, sowie medial und lateral mit der Gelenkkapsel verbunden sind. In Beugung rollen die Kondylen zurück und drängen die Menisci nach dorsal, in Streckung gelangen sie wieder nach ventral (105).

Ferner wird das Kniegelenk durch seinen Bandapparat geführt und gesichert:

- Ligamentum collaterale tibiale (Innenband), zieht vom Epicondylus medialis zur medialseitigen Tibia.
- Ligamentum collaterale fibulare (Außenband), zieht vom Epicondylus lateralis zum Fibulakopf.
- Ligamentum cruciatum anterius (vorderes Kreuzband), von Fossa intercondylaris zur Area intercondylaris anterior.
- Ligamentum cruciatum posterius (hinteres Kreuzband), rechtwinkliger Verlauf zu vorderem Kreuzband.

Am Bewegungsumfang und an der Stabilisierung des Kniegelenks sind eine Reihe von Muskeln beteiligt, welche man folgender Tabelle (Tab. 1) entnehmen kann:

Funktion	Muskel
Streckung	M. quadriceps femoris
	M. tensor fasciae latae (Stabilisierung in Streckstellung)
	M. gluteus maximus (über tractus iliotibialis)
Beugung und Innenrotation	M. sartorius
	M. gracilis
	M. semimembranosus
	M. semitendinosus
	M. popliteus
Beugung und Außenrotation	M. biceps femoris
Beugen ohne Rotation	M. gastrocnemicus
	M. plantaris

Tab. 1: An der Funktion des Kniegelenks beteiligte Muskeln (105;151)

Die Beteiligung von Menisci, Bändern und Muskeln machen das Kniegelenk zu einer stabil geführten Funktionseinheit.

2.1.2 Histologie des Kniegelenks

Das menschliche Kniegelenk besteht technisch gesehen aus 2 Festkörpern (Femurkondylen und Tibiaplateau). Diese sind von einer hyalinen Knorpelschicht

überzogen. Als Schmiermittel dient Synovialflüssigkeit, welche sich aus Wasser, Proteinen und Salzen sowie der Hyaluronsäure (ein Glykosaminoglycan aus N-Acetylglucosamin und Glucuronsäure) zusammensetzt. Das Gelenk ist von einer undurchlässigen Gelenkkapsel umgeben, welche ein Abwandern der Synovia verhindert. Durch Gelenknorpel, Menisci und die Schmiereigenschaften der Synovialflüssigkeit wird ein optimales tribologisches System geschaffen (203).

Der Gelenknorpel ist insgesamt vierschichtig und liegt mit der untersten Schicht (Schicht vier) dem subchondralen Knochen auf. Er besteht aus hyalinem Knorpel, die Oberfläche ist glatt. Als Mineralisierungszone wird die Verkalkungszone des Gelenknorpels bezeichnet (203).

Die Menisci wiederum bestehen aus Fasernorpel unter Beimengung von straffem Bindegewebe. Die Gelenkkapsel ist zweischichtig. Auf artikulärer Seite findet sich die Membrana synovialis, von ihr ausgehend ragen Synovialzotten in den Gelenkraum hinein. Dieser Schicht liegt außen die Membrana fibrosa an, sie besteht aus straffem Bindegewebe (203).

Die Membrana synovialis lässt sich weiter in verschiedene Schichten einteilen. Eine subsynoviale Schicht liegt nach außen hin der Membrana fibrosa an, nach Innen ragt die synoviale Intima. Sie besteht aus ein bis vier Schichten synovialer Deckzellen, welche wiederum in zwei Typen untergliedert werden können. Zum einen finden sich hier makrophagenähnliche Zellen, so genannte Typ A-Zellen, welche zur Phagozytose befähigt sind. Diese werden von den Typ B-Zellen unterschieden. Sie bilden die typische Bindegewebsmatrix und auch die Synovialflüssigkeit. Die subintimale Schicht ist reich an Gefäßen und Fettzellen, aber auch straffem Bindegewebe (203). Der Aufbau der Membrana synovialis ist in Abbildung 3 veranschaulicht.

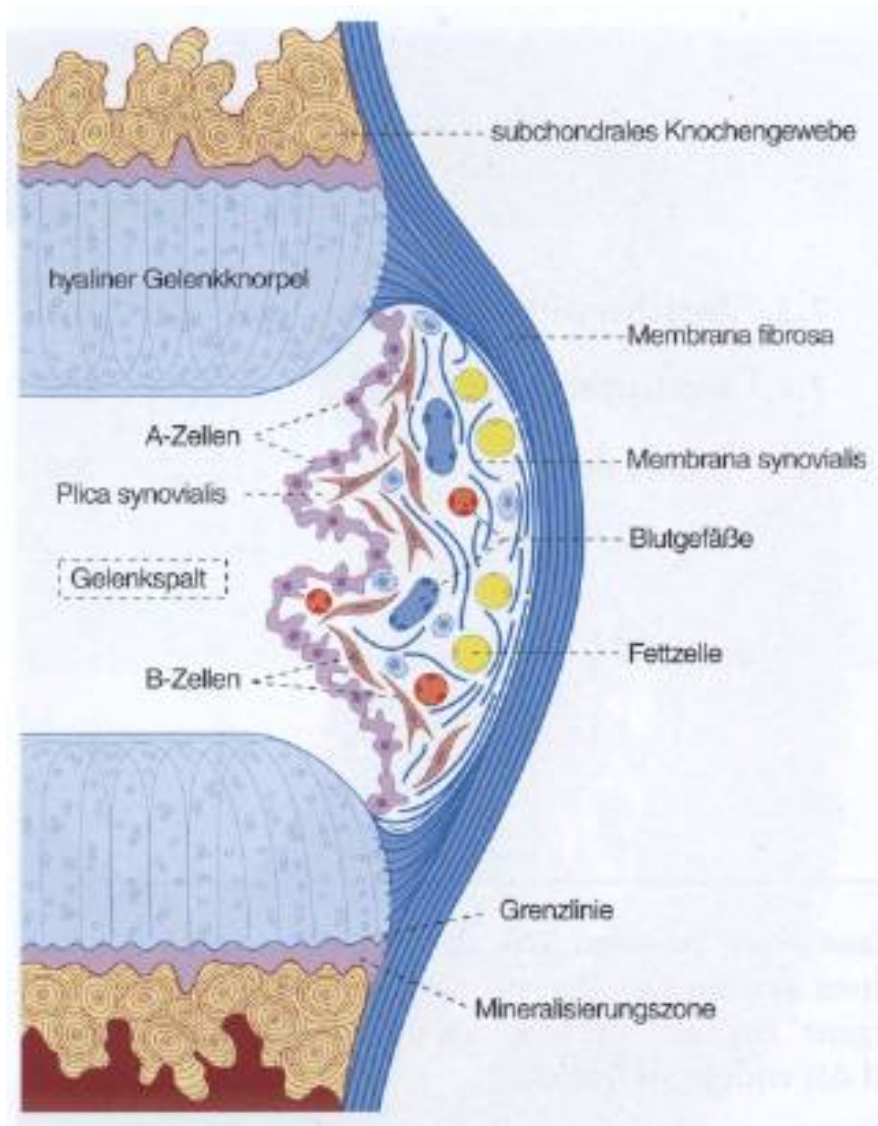


Abb. 3: Schematischer Aufbau eines Gelenks (203).

2.2 Biomechanik des Kniegelenkes

Bereits *Borelli*, ein Schüler Galileis, berichtete in seinem Werk „De Motu animalium“ über Ganganalysen und über beim Vorgang des Gehens auftretende Kräfte (145). Neuere Analysen ergänzen die früheren Beobachtungen, um die komplexe Biomechanik des Kniegelenkes verstehen zu können (190;205).

Das Bewegungsausmaß am Kniegelenk umfasst insgesamt 6 Freiheitsgrade (Tab. 2), welche 3 Bewegungen um Rotationsachsen und 3 Translationsbewegungen beim gesunden Erwachsenen zulassen (87):

Bewegung	Ebene	Bewegungsumfang nach Neutral-Null-Methode
Extension/Flexion	Sagittalebene	5° - 0° - 150°
Außen-/Innenrotation in 90° Beugung	Axialebene	30° - 0° - 10°
Abduktion/Adduktion	Koronarebene	Mediale/laterale Aufklappbarkeit

Tab. 2: Bewegungsumfang des Kniegelenks beim gesunden Erwachsenen

Die große Bewegungsfreiheit im Kniegelenk wird durch die dreidimensionale Geometrie ohne wesentliche ossäre Führung erreicht. Die Hauptbewegung des Kniegelenkes findet in der Sagittalebene statt. Jedoch erfolgt die Beugung bzw. die Streckung nicht um eine feste ortsgebundene Gelenkachse. Während der Bewegung in der Sagittalebene kommt es zusätzlich zu einer anterior-posterior gerichteten Gleitbewegung mit dem Schnittpunkt der beiden Kreuzbänder als Drehachse. Die Geometrie des Kreuzbandverlaufs hat in Verbindung mit der femoralen Kondylenform eine große Bedeutung für den Bewegungsablauf. Bei zunehmender Streckung des Kniegelenks verändert sich die Drehbewegung des Femurs auf dem Tibiaplateau in eine Rollbewegung. Im Gegenzug hierzu zeigt sich in zunehmender Beugung des Gelenkes eine nach anterior gerichtete Gleitbewegung der Femurkondylen gegenüber der Tibia, welche medial etwa bei Extension/Flexion 0°-0°-15° einsetzt, lateral hingegen erst bei Extension/Flexion 0°-0°-25°. Folglich hält die initiale Rollbewegung lateral länger an als medial (91).

Diese Gleitbewegung erscheint notwendig, da eine Rollbewegung ab einer Beugung von Extension/Flexion 0°-0°-100° dazu führen würde, dass das Femur nach dorsal hinter die Tibiakante fällt (24). Die sich in zunehmender Flexion einstellende Retroposition der Femurkondylen auf dem Tibiaplateau ist letztlich durch den in Beugung nach dorsal wanderndem Schnittpunkt der beiden Kreuzbänder bedingt. Wie bereits oben erwähnt, entspricht dieser Schnittpunkt dem Drehpunkt im Kniegelenk (91).

Eine Rotationsbewegung im Femurotibialgelenk stellt eine wichtige Komponente der Kniegelenksbiomechanik dar. Sie ergibt sich aus der Geometrie der Kreuzbänder sowie aus der Form der Femurkondylen. Mit zunehmender Beugung im Kniegelenk nimmt die dazugehörige Rotationsfähigkeit zu. In der Endphase der Extension auf den letzten 5-10° zeigt sich eine durch die Anatomie vorgegebene Außenrotation der Tibia, die sog. „Schlussrotation“ (91). Sie wird durch die zunehmende Anspannung der ligamentären Strukturen sowie die Form der femoralen Kondylen erklärt (24;91;151).

Laterale und mediale Aufklappbewegungen spielen in der physiologischen Kinematik des Kniegelenks eine eher untergeordnete Rolle (169). Die medialen und lateralen Kollateralbänder sowie die Gelenkkapsel wirken einer solchen Bewegung entgegen. In Streckung ist die Kapsel gespannt, das Gelenk ist stabil geführt. Bei Flexion des Kniegelenkes kommt es zu einer Erschlaffung des Bandapparates, eine seitliche Stabilität ist hier nur noch durch den kollateralen Bandapparat gegeben (125). Die zugelassenen Bewegungsachsen und die gelenkbildenden Anteile des Kniegelenkes sind in Abbildung 4 graphisch dargestellt.

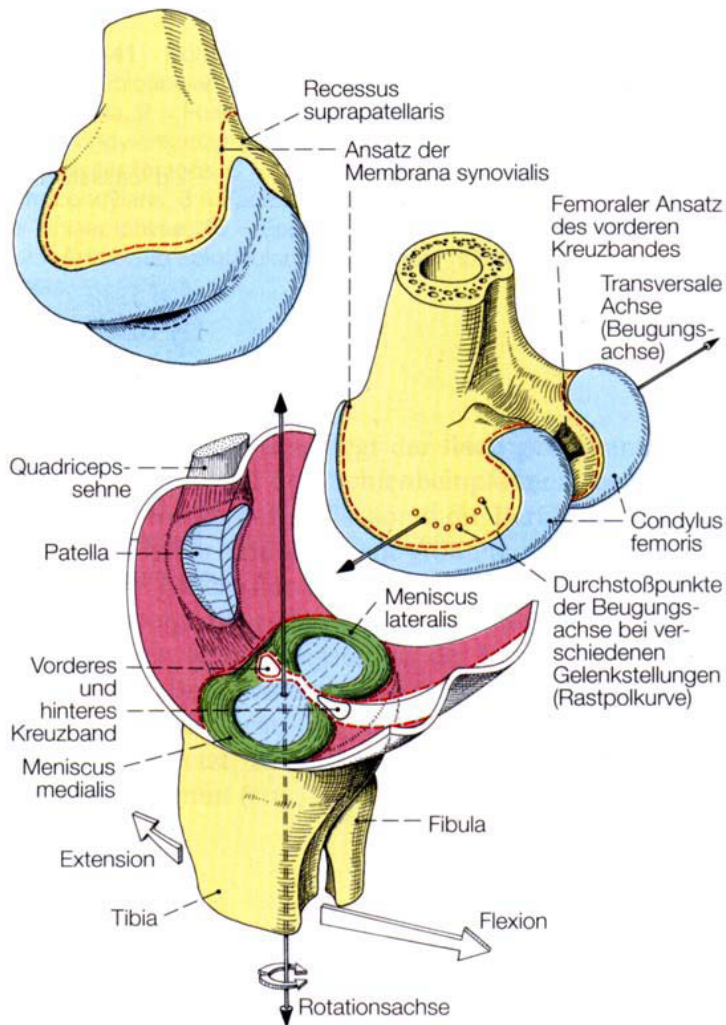


Abb. 4: Schematische Darstellung des rechten Kniegelenkes. Die Hauptachsen des Femorotibialgelenkes sind abhängig von der Gelenkstellung. Bei der Beugung der Tibia verlagert sich die transversale Achse nach dorsal. Die Rotationsachse verläuft exzentrisch durch das Tuberculum mediale der medialen Tibiapfanne (12)

2.3 Geschichtliche Entwicklung der Endoprothetik am Knie

Bereits im 19. Jahrhundert erfolgte der erste beschriebene totalendoprothetische Kniegelenkersatz in Deutschland. *Themistocles Gluck* (1853-1942) implantierte in Berlin im Jahre 1890 bei Patienten mit durch Tuberkuloseinfektionen bedingten destruierten Kniegelenken eine aus Elfenbein hergestellte Scharnierprothese (51). Das Implantat wurde mit einem Kolophonium- und Gipsmisch im Knochen verankert. *Gluck* war nach seinem Vortrag 1890 am XIX. Kongress der deutschen Gesellschaft für Chirurgie zu Berlin der Erste, der den künstlichen Gelenkersatz für Schulter-, Ellbogen- und Handgelenk, Hüft-, Knie und Fußgelenk propagierte. Diese Ideen fanden erst weit über ein halbes Jahrhundert Eingang in das Bewusstsein der

Mediziner und Laien. Die von *Gluck* verwendete Prothese ist in Abbildung 5 dargestellt.

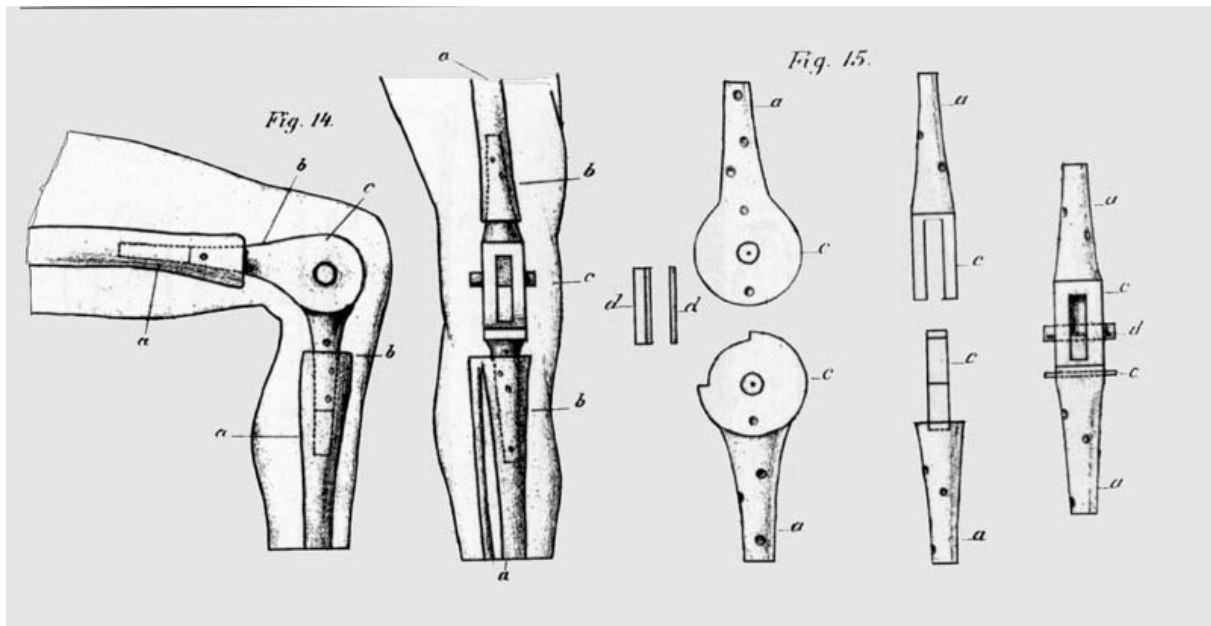


Abb. 5: Kniegelenksprothese nach *Gluck* (204).

Frühzeitige Lockerungen und Materialversagen sowie nicht beherrschbare Infektionen stellten unter anderem die Hauptprobleme dar, mit welchen die Operateure konfrontiert wurden (204). Versuche, defekten Knorpel durch autologes Material wie Muskelfaszien oder xenologes Material (wie z.B. mittels Schweineblase) zu ersetzen, schlugen ebenfalls fehl und so setzte sich die Verwendung von Fremdmaterialien zunächst nur zögerlich durch (97).

Im Jahre 1940 entwickelte *Campbell* eine Vitalliumprothese. Hierbei wurde eine Platte, welche den Femurkondylen nahestmöglich kontaktkongruent angelegt wurde, durch eine Vitalliumschraube im Femurschaft fixiert. Jedoch waren auch hier die Langzeitergebnisse bei diesem Modell enttäuschend (30). In den darauf folgenden Jahren wurden verschiedene Modelle entwickelt, u.a. von *Smith und Petersen* im Jahre 1942, von *McKeever* im Jahre 1952 und von *McIntosh* 1958. Kurze Standzeiten und frühe Lockerungsraten waren auch hier für das Versagen der Prothesenmodelle entscheidend (164).

Erst die Prothesen von *Walldius* aus dem Jahre 1951 (Abb. 6) und *Shiers* aus dem Jahre 1953 waren erstmalig erfolgreich. Als achsgekoppelte Prothesenmodelle erlaubten sie jedoch nur einen Freiheitsgrad. Die physiologische Bewegung am Kniegelenk umfasst allerdings einen deutlich komplexeren Bewegungsablauf, da es sich beim Kniegelenk um ein Drehscharniergelenk mit einem Roll-Gleit-Mechanismus

handelt (164). Da dieser durch eine starre vorgegebene Achse supprimiert wird, kommt es zu einem unausgeglichenem Kräfteausgleich: Ermüdungsbrüche der Prothese und frühzeitige Lockerungen waren die Folge. Um eine primär höhere Stabilität zu erreichen, erfolgte eine voluminöse Primärverankerung bei Erstimplantation, was hohe Knochenverluste und konsequenterweise Probleme bei Wechseloperationen nach sich zog.



Abb. 6: Walldius-Prothese 1951 (90).

Vorreiter der modernen Knieprothese war das von *Frank Gunston* Anfang der 70er Jahre des letzten Jahrhunderts entwickelte polyzentrische Kniemodell, wobei beide Kondylen von Femur und Tibia ersetzt wurden und Ultra-High-Molecular-Weight-Polyethylene (UHMWPE) als Tibiakomponente fungierte (Abb. 7). Das Femoropatellargelenk wurde auch hier nicht weiter beachtet. Im Vergleich zur vollgekoppelten Prothese waren die Lockerungsraten deutlich geringer (10%) und die Beweglichkeit mit fast 90° Flexion durchaus akzeptabel; trotz allem waren die Langzeitstandzeiten begrenzt (58-60;96;97).

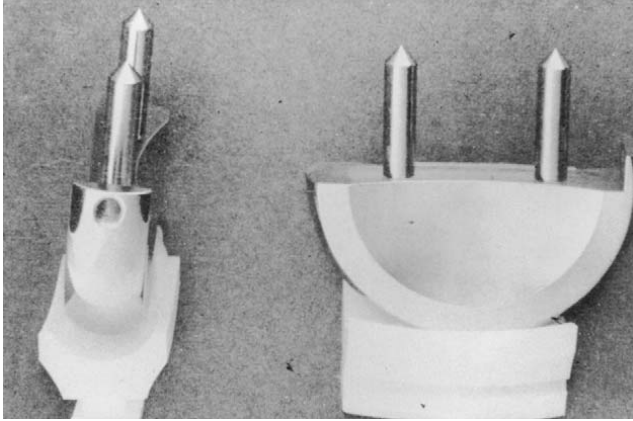


Abb. 7: Gunston's polyzentrische Knieprothese (182).

Mitte der 70-iger Jahre ging man zunehmend dazu über Oberflächenersatzprothesen statt Totalendoprothesen zu implantieren.

Insbesondere in den letzten 15-20 Jahren wurden ausgereifere, ungekoppelte Prothesen entwickelt und erfolgreich implantiert. Dabei werden vorwiegend statische Kräfte auf die Prothese übertragen, wobei dynamische Kräfte über den Bandapparat umgeleitet werden. Ein intakter Bandapparat des betroffenen Kniegelenkes ist hierbei eine wesentliche Voraussetzung (164).

Die Kniegelenkarthroplastik hat sich bis zum heutigen Tag deutlich weiter entwickelt, ein Ende dieser Entwicklung ist weiterhin nicht abzusehen. Die kontinuierliche Einführung neuer Materialien und Prothesendesignkonzepte führt derzeit zu einem fast unübersichtlichen Überangebot an verfügbaren Knieprothesen. Ein wesentlicher Bestandteil der aktuellen Materialenforschung beschäftigt sich mit der Verbesserung von UHMWPE, um die Raten der abriebinduzierten aseptischen Prothesenlockerung weiter zu minimieren. In den folgenden Kapiteln soll daher der Werkstoff Polyethylen eingehend analysiert werden.

2.4 Polyethylen in der Endoprothetik

2.4.1 Grundlagen

In der Kniegelenkendoprothetik wird ultra-hochmolekulares Polyethylen (ultra-high-molecular-weight-polyethylene, UHMWPE) verwendet. UHMWPE ist ein Polyethylen (PE) mit einem sehr hohen Molekulargewicht. Polyethylen besteht aus einer Kette von Kohlenstoffatomen mit seitlich angelagerten Wasseratomen (Abb. 8). Wenn diese Kette sehr lang ist, nennt man den Werkstoff UHMWPE. Hergestellt wird PE durch Polymerisation des Monomers Ethen.

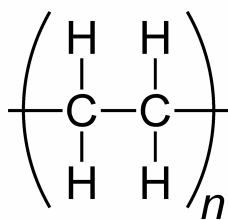


Abb. 8: Strukturformel von UHMWPE

Ethylen ist ein Gas mit einem Molekulargewicht von 28 g/mol. Beim UHMWPE enthält das Polymer typischerweise bis zu 200.000 Ethylene. Obwohl von der ISO 11542 (Standard für Polyethylene) der Begriff UHMWPE auch für Materialien zugelassen wird, die bis zu 50% Nicht-Polyethylene (z.B. Polypropylene) enthalten, werden heutzutage doch überwiegend reine Homopolymere für den Gelenkersatz verwendet (97). UHMWPE ist ein lineares PE mit einem durchschnittlichen Molekulargewicht von $3,1 \times 10^6$ g/mol bis maximal 6×10^6 g/mol (36). ISO 11542 definiert UHMWPE als PE eines Molekulargewichtes $> 10^6$ g/mol.

Molekular betrachtet, kann ein Polyethylenmolekül als lange Kette gedacht werden, welche das gesamte Bauteil durchquert und über Verknüpfungen mit anderen Ketten verbunden ist. Wird das PE erhitzt und anschließend wieder zum Erstarren gebracht, so neigen die Ketten zur Drehung um ihre Bindungen, so dass gefaltete Lamellen entstehen. Diese so geordneten Bereiche werden als kristalline Lamellen bezeichnet, welche in dem ungeordneten, amorphen Bereich eingebettet sind, in dem die Ketten durch zwischenmolekulare physikalische Kräfte (van-der-Waals-Kräfte, Wasserstoffbrückenbindungen im Bereich von 2-20 kJ/mol) und mechanische Schlaufen zusammengehalten werden (97). Dadurch liegen die Ketten zwischen 0,3 bis 1 nm auseinander. Anker-moleküle (Tie molecules) verbinden die kristallinen Phasen miteinander. Sie sind ein wesentlicher Unterschied zwischen UHMWPE und

XPE, da sie in letzterem viel häufiger vorkommen und gewissermaßen als Quervernetzungen (Crosslinks) zwischen den kristallinen Phasen wirken mit daraus resultierender erhöhter Abriebfestigkeit sowie physikalisch-chemischer Belastbarkeit. In Tabelle 3 werden die wichtigsten materialtypischen Unterschiede zwischen High-Density-Polyethylene (HDPE) und UHMWPE dargestellt.

Eigenschaft	HDPE	UHMWPE
Molekulargewicht [10^6 g/mol]	0,05-0,25	2-6
Schmelztemperatur [°C]	130-137	125-138
Anteil Kristallinität [%]	60-80	39-75

Tab. 3: Eigenschaften von HDPE und UHMWPE (98)

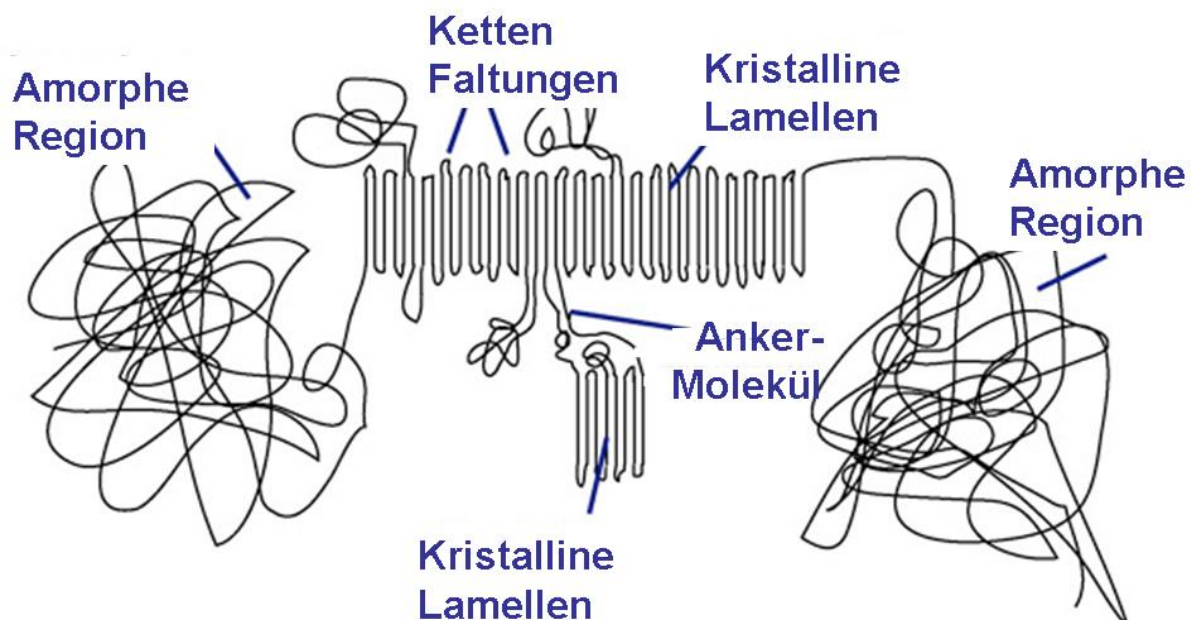


Abb. 9: Morphologische Eigenschaften von UHMWPE (97)

In Abbildung 9 ist ersichtlich, dass UHMWPE ein semikristallines Material ist. Zwischen ungeordneten, amorphen Phasen sind geordnete, kristalline Phasen eingebettet (99). Der kristalline Teil besteht typischerweise aus gefalteten Reihen zusammengepackter C-Atome; diese Lamellen haben eine Länge von 10-50 μm und eine Breite von 10-50 nm bzw. einen Abstand untereinander von ca. 50 nm. Der amorphe Teil umgibt den Geformten und besteht aus zufällig angeordneten Polymerketten, durchquert von Anker-molekülen, welche die Lamellen zusammenheften; hierbei ist mehr freies Volumen vorhanden, sodass in diese Phasen des Polyethylens affine Substanzen diffundieren können, wie z.B.

Cholesterol und Fettsäuren. Beide Substanzen kommen im Blut reichlich vor und können somit auch in die Prothesen-Inlays gelangen. Die mechanischen Faktoren des UHMWPE werden dadurch aber anscheinend wenig beeinflusst (56;196).

In Abbildung 10 ist eine transmissionselektronenmikroskopische Aufnahme von UHMWPE dargestellt, in Abbildung 11 UHMWPE als Pulver.

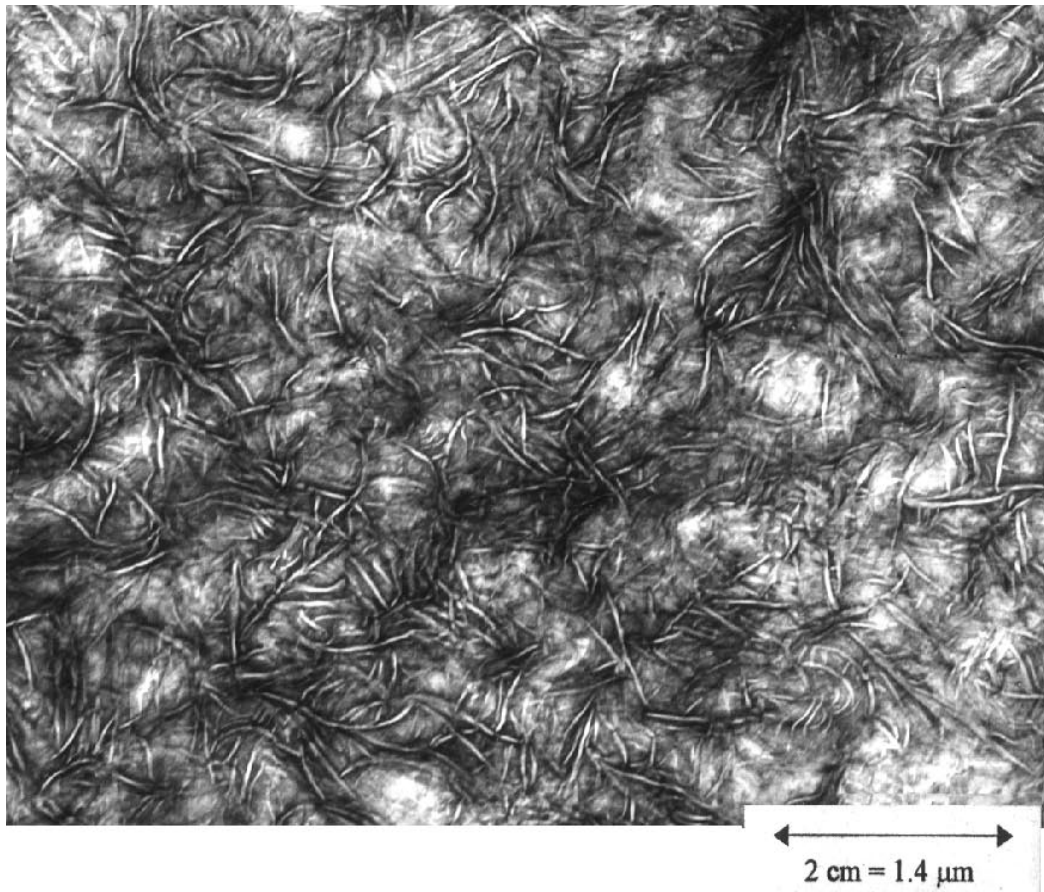


Abb. 10: Transmissionselektronen-mikroskopische Aufnahme (TEM) von UHMWPE; Lamellen erscheinen weiß (d.h. nicht angefärbt durch Uranylacetat als Kontrastierungsmittel der TEM) mit einem dunklen Rand, die amorphe Phase erscheint grau (angefärbt durch Uranylacetat) (99)



Abb. 11: Makroskopisch liegt Polyethylen als Pulver vor (97).

Medizinisches UHMWPE stammt zum Grossteil aus den Granulaten GUR 1020 und GUR 1050 bzw. weniger häufig aus GUR 1150 und GUR 1120 (97). Bei GUR handelt es sich um die Abkürzung für Granular, UHMWPE und Ruhrchemie (Tab. 4).

Stelle der Ziffer	Möglichkeiten	Bedeutung
1	1 oder 4	1: Herstellungsort Deutschland, 2: Herstellungsort Texas
2	0 oder 1	0: ohne Calciumstearat, 1: mit Calciumstearat
3	2 oder 5	2: MW 2-4 Mill., 5: MW 4-6 Mill.
4		Interne Firmenbezeichnung

Tab. 4 Ticona Nomenklatur für GUR (212)

2.4.2 Sterilisierungsprozesse

Polyethylen kann nicht mit Hitze oder Dampf sterilisiert werden, da es lediglich bis 110°C stabil ist (189). Es kommen daher verschiedene andere Sterilisationsmethoden zum Einsatz. Zum Beispiel erfolgt eine Behandlung mit Ethylenoxid (EtO) oder Gasplasma bzw. eine Bestrahlung durch eine Gamma-Strahlen-Quelle. Bei Letzterer werden Dosen von 25-40 kGy benutzt (134). Seit 1998 wird UHMWPE vorwiegend unter Sauerstoffabschluss mit einer Gammastrahlenquelle bestrahlt und anschließend mit inerten Gasen wie Stickstoff oder Argon gelagert, da durch den Sterilisationsprozess in sauerstoffhaltiger Umgebung freie Radikale im PE entstehen, welche in der Zerstörung der Ketten des

Polymers enden (210), was wiederum zu einem Materialversagen des gesamten Werkstoffes führt. Kürzere Ketten sind mobiler und führen außerdem zu einer Zunahme der Kristallinität des Materials mit daraus folgenden Einbußen von mechanischen, physikalischen und chemischen Eigenschaften (147). Freie Radikale können zudem über Jahre im PE überleben und somit über Jahre zu einer langsamen oxidativen Zerstörung des Inlays führen (7). Tabelle 5 veranschaulicht die heute gängigen Sterilisationsprozesse von UHMWPE:

Sterilisationsprozess	Verpackungstyp	Gammadosis	Aktuell
Gamma (Luft)	Luftdurchlässig	25-40 kGy	Nein
Gamma (inert)	Luftundurchlässig	25-40 kGy	Ja
Gasplasma	Luftdurchlässig	Keine	Ja
Ethylenoxid	Luftdurchlässig	Keine	Ja

Tab. 5: Sterilisationsmöglichkeiten von UHMWPE (97)

Angesichts der Tatsache, dass die Bestrahlung von UHMWPE durch einen Gammastrahler zu einer Oxidation des Materials und damit zu frühzeitigem Versagen führen kann, haben derzeit im Bereich der Medizinproduktetechnik einige Hersteller auf alternative Sterilisierungsmaßnahmen zurück gegriffen. So führt die Behandlung mit Gasplasma oder Ethylenoxid zu keiner Entstehung von freien Radikalen und somit auch zu keiner möglichen Degradation. Jedoch kommt es hierbei zu keinem erwünschten cross-linking und somit wurde folgerichtig bei *in vitro* Versuchen im Gegensatz zu gamma-sterilisierten Inlays eine bis zu 42 % erhöhte Abriebrate festgestellt (119). Ethylenoxid (EtO) wird seit den 80-er Jahren für UHMWPE-Sterilisation benutzt. Es ist toxisch und zerstört in geringerem Maß als Gamma-Strahlung Sporen, Bakterien und Viren (97). EtO scheint unter standardisierten Bedingungen keine Reaktion mit dem PE einzugehen und somit seine mechanischen Eigenschaften auch nicht negativ zu beeinflussen (34;162;206). Es kann aber auf den sterilisierten Oberflächen zu toxischen Metaboliten führen, welche vor der Implantation entfernt werden müssen (18).

Gasplasma-Sterilisation ist eine relativ neue Methode, die seit ca. 1990 Einsatz findet. Es basiert auf der Nutzung von ionisiertem Gas mit niedriger Temperatur (z.B. Peressigsäure, Peroxide) zur Oberflächenbehandlung. Wie EtO scheint es die mechanischen Eigenschaften von UHMWPE nicht zu beeinflussen und auch keine Bindungen mit dem Material einzugehen (119).

2.4.3 Crosslinked Polyethylene (XPE)

2.4.3.1 Herstellungsprozesse

In den 70-er und 80-er Jahren des vergangenen Jahrhunderts wurde erstmals die Technik der Herstellung von „cross-linked UHMWPE“ vorgestellt und anschließend zu sog. „first-generation highly cross-linked UHMWPE“ weiterentwickelt, welche sich nun seit den 90-er Jahren auch im klinischen Einsatz befinden (98).

Crosslinking ist ein chemischer Prozess in dessen Verlauf zwei oder mehrere Polymerketten über kovalente Bindungen verbunden, also „quervernetzt“ werden. Es kommt somit zu einer Steigerung des Molekulargewichts des Stoffes, welches theoretisch durch ständig neues Crosslinking immer weiter gesteigert werden könnte (97). Die Herstellung von Querverbindungen kann über chemische oder radiochemische Prozesse erreicht werden. Es existieren drei Techniken der Quervernetzung: Peroxidbehandlung, Siliziumwasserstoffbehandlung und Bestrahlung. *Peroxide* (Dialkyle, 2,5-dimethyl-2,5-bis(tert-butylperoxy)-3-hexyne) werden dem UHMWPE vor dem Härtungsprozess beigemischt und führen in einer Konzentration zwischen 0,1-0,2 % zu einer hohen Quervernetzung. Das Problem der oxidativen Degradation scheint bei Peroxid-Crosslinking schlechter beeinflussbar zu sein (97).

Chemische *Siliziumwasserstoffbehandlung* führt nur bei HDPE zu einer Quervernetzung. Diese Methode wurde nur bei Hüftpfanneninlays erprobt und wieder verlassen (97).

Bestrahlen (Elektronen- oder Gammastrahlen) von herkömmlichem UHMWPE führt zur Kettenspaltung zwischen C-C- (Bindungsenergie ca. 400 kJ/mol) oder viel wahrscheinlicher zwischen C-H-Molekülen (Bindungsenergie ca. 415 kJ/mol), da die Bestrahlungsenergie größer als die chemische Bindungsenergie ist (s.u.). Typische Dosisraten bei Elektronenbestrahlung sind 10 kGy/sec für einige Sekunden, bei Gammabestrahlung 1-10 kGy/h für einige Stunden (97). Die Bestrahlung resultiert in der Entstehung von freien Wasserstoff-(Mikro-) bzw. Makroradikalen mit jeweils einem freien Elektron, welche sich in der amorphen und kristallinen Phase verteilen und erneut reagieren. Im Folgenden soll anhand der nächsten Abbildungen (Abbildung 12-15) der Prozess des Crosslinking-Verfahrens näher erläutert werden.

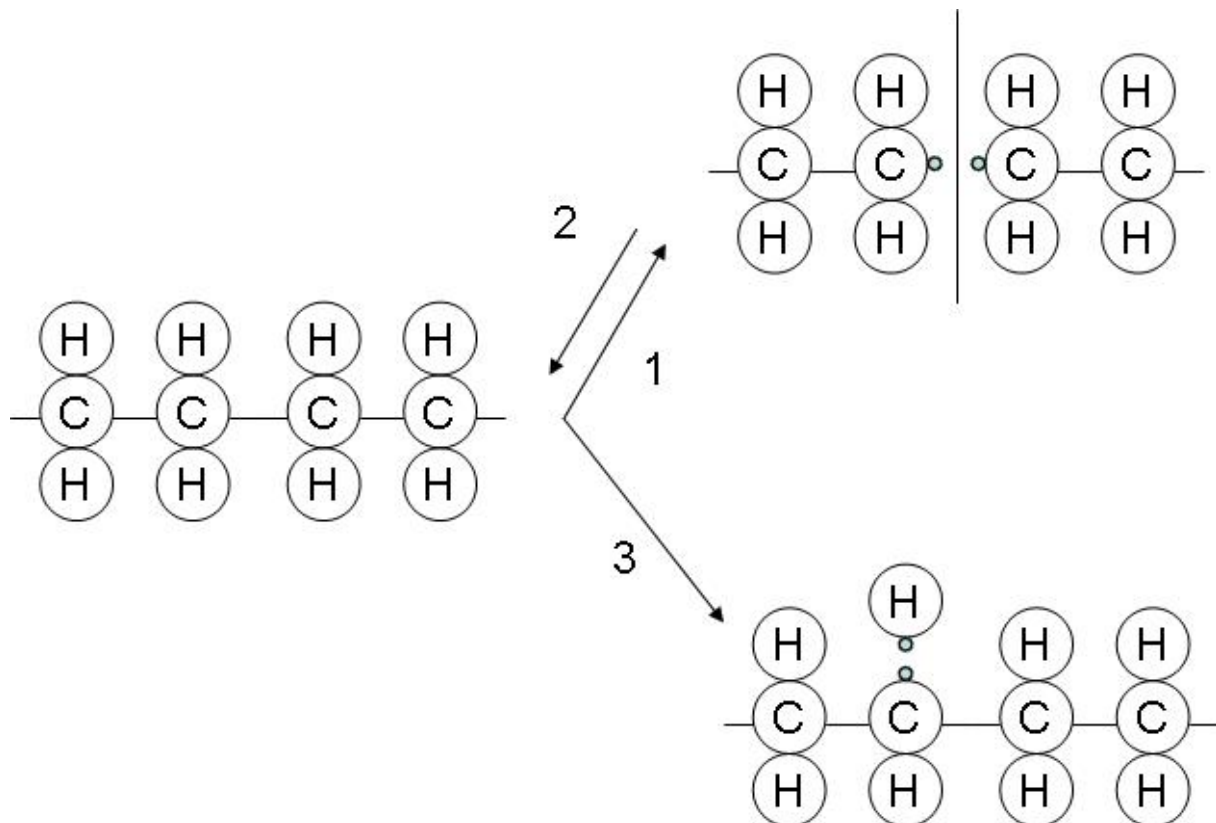


Abb. 12: Primärprozesse bei Gamma-Bestrahlung von Polyethylen: Makro- (Schritt 1) und Wasserstoffradikalenbildung (Schritt 3). In Anlehnung an S. Kurtz – The UHMWPE Handbook (97).

Da gammabestrahltes UHMWPE keine primären Alkyldradikale oder terminale Methylreste enthält, gleichen sich Reaktion 1 und Reaktion 2 gegenseitig aus. Dies hat zur Folge, dass hierbei keine freien Radikale entstehen können. Somit liegt am Ende Reaktion 3 vor (97). Wie bereits erwähnt hat UHMWPE ein sehr hohes Molekulargewicht; dies bedeutet, dass es sowohl im geschmolzenen wie auch im festen Zustand eine hohe Zähigkeit aufweist. Das heißt, dass die Diffusion von großen Molekülen bzw. Radikalen innerhalb des Stoffes nur sehr schwer möglich ist (44). Wasserstoffradikale haben eine Größe von ca. 0,1 nm und sind somit leicht imstande, sich sogar zwischen den C-Atomen der kristallinen Phase, welche nur ca. 0,4 nm voneinander entfernt sind, zu bewegen. Diese Radikale können dann Bindungen mit weiteren Wasserstoffatomen eingehen (97).

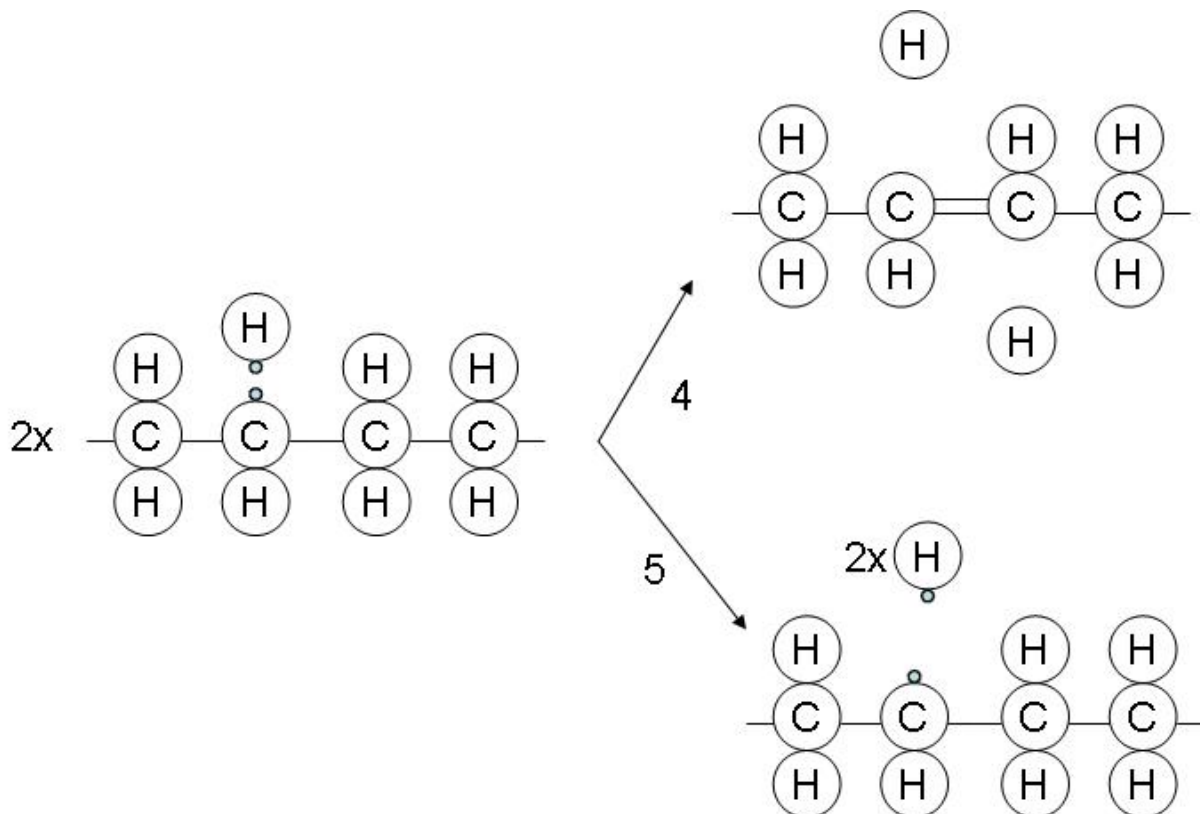


Abb. 13: Reaktion von freien H-Radikalen und Bildung von Wasserstoff (H_2). In Anlehnung an S. Kurtz – The UHMWPE Handbook (97).

Reaktion 4 spielt dabei die entscheidende Rolle: Sie ist eine sehr häufige Reaktion, da sie zum einen exotherm abläuft und zum anderen die Entropie nur gering beeinflusst wird. Der Wasserstoff diffundiert ab und es entstehen Vinylbindungen ($-CH=CH_2$); Trans-Bindungen sind hierbei energetisch günstiger gelegen und finden sich deshalb im gesamten Verbund; Cis-Bindungen finden sich nur in der amorphen Phase. Vinylbindungen kommen auch im nicht bestrahlten UHMWPE mit einer Wahrscheinlichkeit von 1:20.000 vor.

Reaktion 5 ist thermodynamisch betrachtet ungünstiger und läuft dadurch wesentlich seltener ab (97).

Vinylgruppen sind imstande die „Y-Crosslinks“ zu bilden. Hierbei reagieren terminale Vinylgruppen mit intramolekularen freien Radikalen. Das Molekulargewicht erhöht sich hierbei deutlich. Diese Art der Reaktion herrscht bei Gammabestahlung unter Raumtemperaturen bzw. beim ultra-crosslinking durch Gamma- und Elektronenbestahlung vor. Beim gammabestrahlten Inlay sind diese Gruppen homogen im ganzen Material anzutreffen, beim Elektronenbestrahlten nimmt ihre Konzentration mit der Tiefe ab (35).

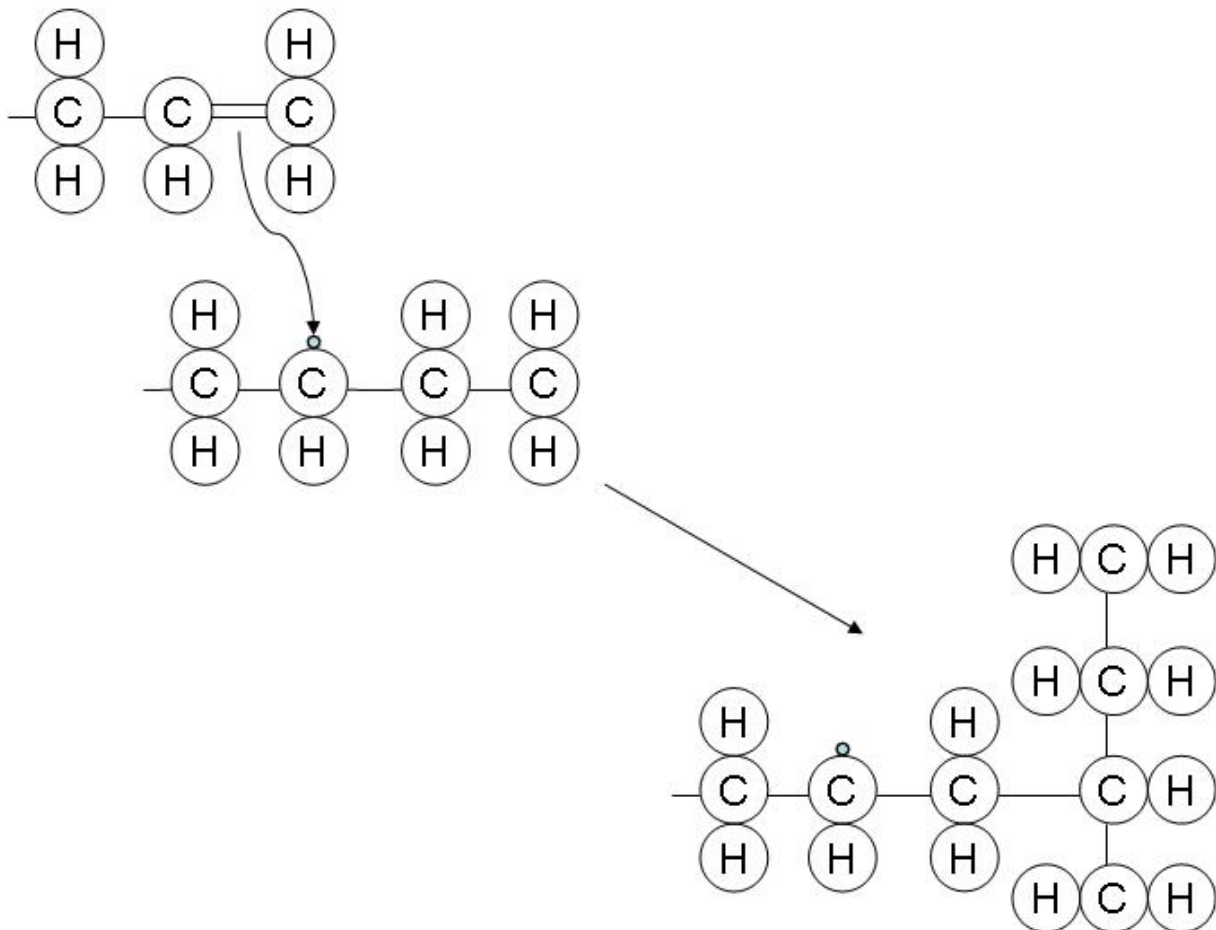


Abb. 14: Y-cross-link Mechanismus. In Anlehnung an S. Kurtz – The UHMWPE Handbook (97).

Ein anderer, wesentlich unbedeutenderer „Crosslinking“-Mechanismus ist das „H-Crosslinking“. Hierbei findet die Reaktion zwischen zwei Radikalpolymerketten statt. Da der minimale Abstand von 2 C-Atomen in der kristallinen Phase minimal 0,4 nm und eine C-C-Bindung ca. 0,15 nm (C-C-Doppelbindung ca. 0,13 nm, C-H-Bindung 0,1 nm) beträgt, ist diese Reaktion in der soliden Phase nicht möglich. Im geschmolzenen Zustand kann dieser Mechanismus aber trotzdem zum Tragen kommen.

Makroradikale können im nativen UHMWPE immer nachgewiesen werden; da es im Zuge der Herstellung von UHMWPE-Inlays praktisch unmöglich ist, völlig ohne Kontakt mit Sauerstoff auszukommen, spielt die schädigende Wirkung des Sauerstoffs, namentlich die oxidative Degradation, eine wichtige Rolle (Tab. 6). Sauerstoff kann sich nur in der amorphen Phase verteilen, weshalb auch nur dort sein schädigender Einfluss zum Tragen kommen kann. Die Sauerstofflöslichkeit eines HDPE mit ähnlicher Kristallinität wie UHMWPE wird mit 1 mmol/kg bei 25°C angegeben. Alkylradikale können näherungsweise mit einer Konzentration von 2 mmol/kg pro 10 kGy angegeben werden, d.h. ein typischer Sterilisationsprozess mit

30 kGy führt zur Produktion von 6 mmol/kg Alkylradikalen. Somit ist die Alkylkonzentration wesentlich höher als die Sauerstoffkonzentration im Material; die Oxidation ist also durch die Anwesenheit von Sauerstoff und dessen Verbrauch selbstlimitierend.

Ursache	Folge
Absorbierte Dosis	Entstehung von Alkylradikalen
Dosisrate	Beeinflusst Dauer der Exposition des UHMWPE zur Umgebung
Materialdicke	Beeinflusst die Sauerstoffmenge im Material
Temperatur	Beeinflusst Sauerstofflöslichkeit

Tab. 6 Wichtige Parameter für Oxidationsprozesse im UHMWPE

Reagieren die Makroradikale mit freiem Sauerstoff, kommt es zur oxidativen Kettenspaltung, damit zu einer Abnahme des „Crosslinking“ und der mechanischen Stabilität des Materials und über Hydroperoxide schließlich zur Bildung neuer Radikale bzw. Ketone, Alkohole, Ester und Carbonsäuren (97).

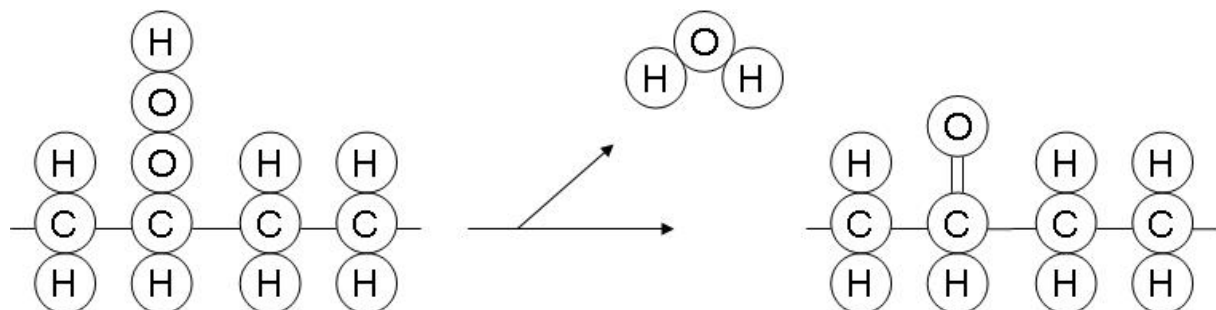


Abb. 15: Hauptreaktion von Hydroperoxiden (-OOH) unter thermischer Dekomposition mit der Entstehung von Wasser und Ketonen. In Anlehnung an S. Kurtz – The UHMWPE Handbook (97).

Es konnte gezeigt werden, dass unter Elektronenbestrahlung zum Zwecke des Crosslinking weniger Oxidation im UHMWPE stattfindet. Dies liegt hauptsächlich daran, dass die Bestrahlungsdauer bei Elektronenstrahlen im Sekundenbereich, bei Gammabestrahlung im Stundenbereich liegt; diffundierender Sauerstoff hat dabei also wesentlich weniger Zeit mit Radikalen zu reagieren (134).

Bei allen modernen hoch quervernetzten PE-Inlays folgt, aufgrund der oben dargestellten Problematik der Radikalpersistenz nach dem Crosslinking, noch eine

Wärmebehandlung des Inlays, damit die noch verbliebenen Radikale frei reagieren können und somit ihre Konzentration so niedrig wie möglich gehalten wird. In diesem Zusammenhang gibt es zwei Arten der Wärmebehandlung: Erhitzung unterhalb des Schmelzpunktes („Annealing“) bzw. oberhalb des Schmelzpunktes („Remelting“) von UHMWPE (ca. 135°C) (108).

Wärmebehandlung über dem Schmelzpunkt (138°C) von PE („Remelting“) führt zu einer absoluten Reduktion der freien Radikale im PE; jedoch führt es auch zu einer Abnahme des kristallinen, soliden Teils des Kunststoffes und somit auch des E-moduls. Ein geringeres E-modul führt zu größeren Kontaktflächen, geringerem Kontaktstress und so potentiell weniger Abrieb. Der kristalline Teil ist jedoch auch entscheidend für mechanische Festigkeit und somit Belastungsfähigkeit des PE. Zugeigenschaften, Kompressionseigenschaften und Bruchfestigkeit werden durch eine Reduktion des kristallinen Teils negativ beeinflusst (160;215).

Wärmebehandlung unterhalb des Schmelzpunktes von PE („Annealing“) führt zu einer Zunahme des kristallinen Teils; damit werden die mechanischen Eigenschaften weniger negativ beeinflusst. Es führt aber auch zu einem vermehrten Persistieren von freien Radikalen im Material (58% mehr verglichen mit „Remelting“) und dadurch auch zu einer signifikant erhöhten Abriebrate (46;161).

Um die mechanischen Eigenschaften des Polyethylens nach dem „Annealing“-Prozess zu verbessern, wurden verschiedene Modifikationen des Herstellungsprozesses entwickelt (143;200). Diesbezüglich konnte in einer aktuellen Studie nachgewiesen werden, dass unterschiedliche Konzentrationen von Vitamin E auf der Inlayoberfläche und im Inneren des Inlays sowohl die Abriebsresistenz erhöhen als auch das Risiko für Ermüdungs- und Verschleißerscheinungen senken können (142).

Alternativ zu diesem Verfahren besteht die Möglichkeit einer sequentiellen Bestrahlung nach dem „Annealing“-Prozess, wodurch eine hohe Oxidationsresistenz gewährleistet wird und freie Radikale überwiegend abgefangen werden können (200). Die negativen Einflüsse der Quervernetzung auf die mechanischen Eigenschaften des Polyethylens sind geringer, dürfen jedoch auch hier nicht ignoriert werden. Insgesamt nehmen nämlich Zähigkeit, Zugfestigkeit, Festigkeit an Dehnungsgrenzen und Bruchfestigkeit ab (8;161).

Vor dem Hintergrund des beschriebenen Roll-Gleit-Mechanismus und der damit verbundenen wechselnden Tribokontaktzonen mit resultierenden, höheren

Belastungen am Kniegelenk mit häufigeren Ermüdungserscheinungen am Polyethylen im Vergleich zum Hüftgelenk, wird der Einsatz von XPE in der Kniegelenkendoprothetik weiterhin kontrovers diskutiert. Dies basiert mitunter auf den schlechten Ergebnissen, die mit den mittels Hochdruckpressverfahren modifizierten Polyethylenen in den 90-er Jahren erzielt worden sind (106;174;217).

2.5 Moderne Knieendoprothetik

Die Ziele moderner Knieendoprothetik sind die Reduktion konservativ therapierefraktärer Schmerzbilder sowie die Wiederherstellung einer weitgehend normalen Kniegelenkfunktion.

Bei der Implantation der Knieendoprothesen sollten sämtliche erkrankten Strukturen unter Schonung intakter Strukturen ersetzt werden (93). Aus funktioneller Sicht spielt die Erhaltung bzw. Wiederherstellung des physiologischen Bewegungsspielraumes wie der Flexionsumfang von 8°-110°, die Ab- bzw. Adduktion von etwa 11° sowie einer Rotation von 13° eine wesentliche Rolle in der Arthroplastik. Modulare Prinzipien zur Individualisierung der Prothese bei unterschiedlicher Kniegelenksanatomie und -pathologie sollten ebenfalls beachtet und genutzt werden. Ansonsten sollte ein modernes Prothesendesign eine physiologische Kraffteinleitung, eine einfache Operationstechnik mit einem dementsprechend funktionellen Instrumentarium, eine adäquate biomechanische Haltbarkeit und die Möglichkeit eines technisch gering aufwendigen Prothesenwechsels ermöglichen. Insbesondere ist die Standzeit der Prothesen ein wesentlicher Punkt bei dem die aseptische Prothesenlockerung eine wesentliche Rolle spielt.

Es existiert ein breites Spektrum an verschiedenen Knieprothesen. Prinzipiell kann eine übergeordnete Einteilung in uni-, bi- und trikompartimentelle Oberflächenersatzprothesen sowie gekoppelte Totalendoprothesen vorgenommen werden (Abb. 16).

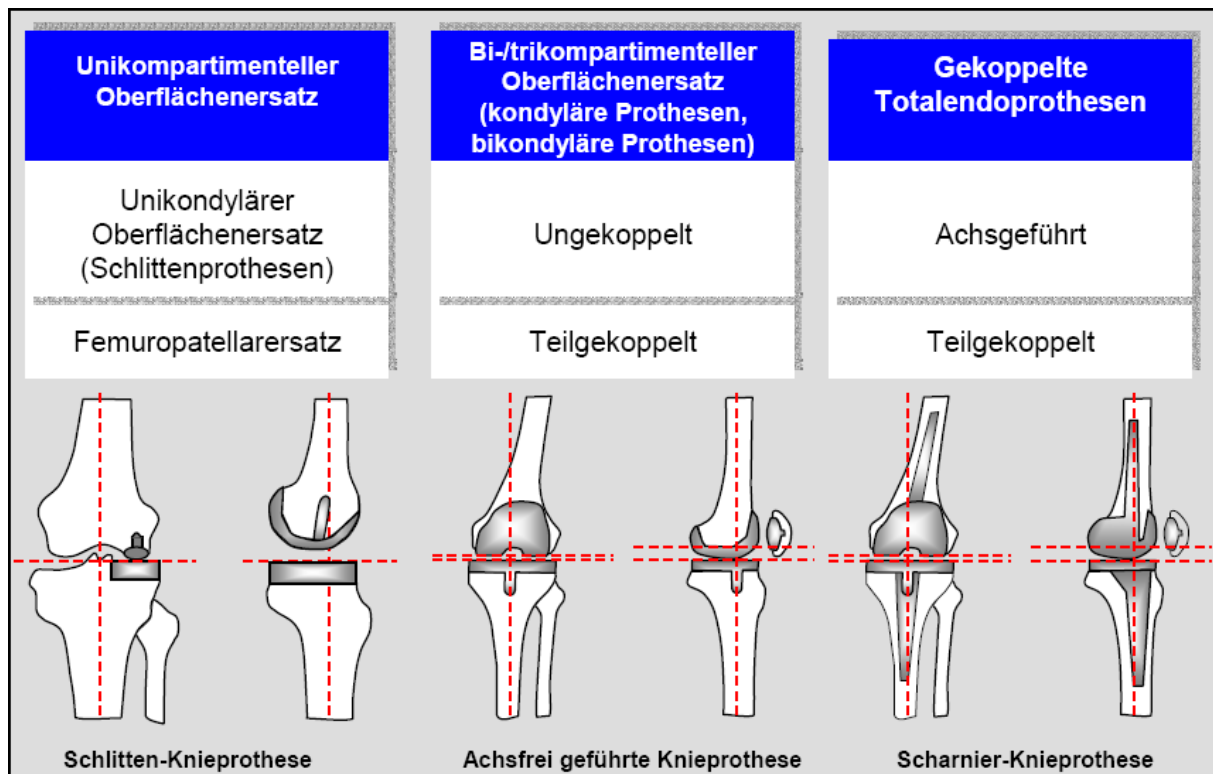


Abb. 16: Einteilung der verschiedenen Kniegelenkendoprothesen (90;96).

Ein unikompartimenteller Gelenkersatz ermöglicht lediglich den Ersatz des medialen oder lateralen Kompartiments, während ein bikompartimenteller oder auch bikondylärer Ersatz das komplette Femurotibialgelenk ersetzt (Abb. 16). Hierzu kommt schließlich noch der trikompartimentelle Ersatz, der zusätzlich noch einen Ersatz des Femuropatellargelenkes mit einschließt (96). Moderne Prothesensysteme können durch ihre Modularität der individuellen Anatomie des Patienten angepasst werden: es können unterschiedliche femorale wie tibiale Implantatgrößen gewählt und mit tibialen Einsätzen aus Polyethylen unterschiedlicher Dicke kombiniert werden (96).

Die Ausmaße von Stabilität und Mobilität verhalten sich grundsätzlich gegenläufig. Eine ungekoppelte Endoprothese verfügt über mehrere Freiheitsgrade, jedoch steht der hohen Mobilität nur eine geringe Stabilität gegenüber. Scharniergelenke zeigen eine hohe Stabilität bei geringer Mobilität (156;213).

Bei Oberflächenersatzprothesen ist in der Regel sowohl bei der ungekoppelten als auch bei der teilgekoppelten Variante eine dem physiologischen Bewegungsablauf nahe kommende Biomechanik erreichbar. Beim totalendoprothetischen Ersatz ist ein größtmögliches Ausmaß an Stabilität gewünscht. Die Auswahl des für den betroffenen Patienten am besten geeigneten Prothesentyps hängt von folgenden

Faktoren ab: Art, Ausdehnung und Lage des Gelenkschadens, Ausmaß der notwendigen Knochenresektion, Zustand des Bandapparates und Alter des Patienten.

Eine weitere Einteilungsform richtet sich nach der Art der Fixation des Polyethyleninlays: fixiert auf dem Tibiaplateau („fixed-bearing“), rotationsgebunden („rotating platform“) oder frei beweglich („mobile-bearing“). Der „fixed-bearing“ Prothesentyp ist dadurch charakterisiert, dass das Polyethyleninlay auf der tibialen Basisplatte mit einem modularen Steck-Mechanismus fest fixiert ist. Eine Makrobewegung ist somit in dem Interface zwischen Polyethylen und dem Tibiaplateau nicht möglich („fixed-bearing“). Die Gelenkbeweglichkeit findet ausschließlich zwischen der tibialen Polyethylenoberfläche und der femoralen Metallkomponente statt.

Der Unterschied zwischen einer „fixed-bearing“ und einer „mobile-bearing“ Prothese spiegelt sich hauptsächlich im Design der tibialen Komponenten wider. Im „mobile-bearing“ Kniegelenk werden die Belastungsspitzen dadurch abgefangen, dass das mobile Polyethyleninlay auf einer tibialen Platte gleiten kann (25). Dabei verfügen kondyläre Designs mit einem hohen Konformitätsgrad der femorotibialen Artikulationspartner über eine große Kontaktfläche, geringe Kontaktbelastungen mit reduzierten Oberflächenspannungen und eine theoretisch verbesserte Verschleißcharakteristik (25). Sie erlauben physiologische Translations- und Rotationsbewegungen aber nur in einem sehr geringen Ausmaß. Flachere Tibiaplateaus hingegen erlauben größere Bewegungsumfänge. Die artikulierenden Kontaktflächen sind jedoch kleiner und es entstehen dadurch größere Belastungen der Polyethylenoberfläche (25).

2.6 Abriebmechanismen und Verschleiß

Künstliche Gelenke besitzen *in vivo* durch die dort vorherrschenden Belastungssituationen meist einen ständigen, direkten Oberflächenkontakt (sog. Mischreibungsgebiet) (146;212). Ein erhöhter Verschleiß mit einem vermehrten Anfall von Abrieb ist daher unabwendbar (126).

Abrieb ist das Ergebnis der Reibungsmechanismen artikulierender Kontaktflächen und ist definiert als „aufgrund mechanischer Belastung einer Oberfläche auftretender Materialverlust“. Es gibt 4 verschiedene Abriebmechanismen, wobei jeder seinen

eigenen Gesetzen unterliegt (212). Exemplarisch wird die Partikelentstehung in Abbildung 17 veranschaulicht. Gemäß DIN 50320 unterscheidet man (2;132;212):

Adhaesiver Abriebmechanismus:

Vorzugsweise an Stellen hoher Flächenpressung (N/m^2) lösen sich Fragmente einer artikulierenden Komponente und adhaerieren an der anderen Kontaktoberfläche. Hiernach können sie sich erneut lösen und als freier Abrieb fungieren oder in die ursprüngliche Stelle zurückversetzt werden.

Abrasiver Abrieb:

Im Rahmen einer Oberflächenkontaktreibung zwischen einem weichen und einem harten Körper (Metall-UHMWPE) kann es zur Zwischenlagerung harter Partikel kommen (Knochen, Zement, etc.). Die Folge dieser Interponatsreibung ist die Entstehung weiterer Partikel. An der weichen Seite bleiben als Korrelat des Abriebs Gruben und Rinnen zurück. Die Mechanismen werden als Spanabhebung und Mikropflügen bezeichnet. Beide Mechanismen führen zur Entstehung von Oberflächenspannungen mit ggf. konsekutiver Materialzerstörung.

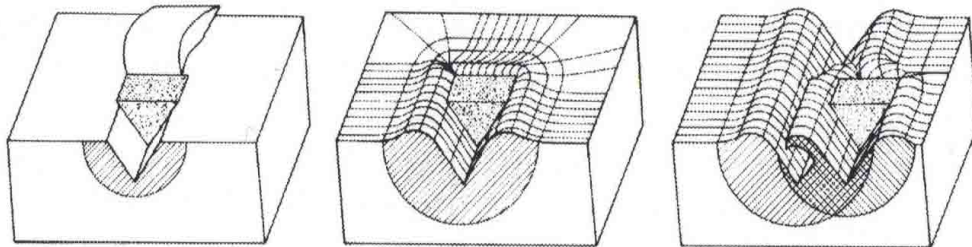


Abb. 17: Spanabhebung (links) und Mikroermüdung (rechts) führen zur Entstehung von Abriebpartikeln, während es beim Mikropflügen (Mitte) zu einer Seitverschiebung des Materials kommt, ohne dass dabei zwangsläufig Abrieb entsteht (212).

Oberflächenermüdung:

Die dynamische Roll-Gleitbelastung einer Oberfläche kann zu oberflächennahen Brüchen führen. Diese führen im Allgemeinen zur Entstehung von großen Partikeln (97;132;135;165). Bei Knieprothesen zeigt sich der Ort der Materialermüdung mitunter an gelben, oberflächennahen Stellen („yellowing-Phänomen“, „subsurface white band region“), ca. 1-2 mm in der Tiefe, an denen das Material typischerweise zahlreiche feine Risse aufweist (210). Hier findet sich auch eine besonders hohe Dichte an gespaltenen (oxidierten) UHMWPE-Ketten (215). Zu diesen Kettenspaltungen kommt es meist im Zuge der Gammasterilisierung unter

Luftbedingungen und der anschließenden thermischen und mechanischen Belastung der Tribokontaktzone (210).

Tribochemischer Abrieb:

Im Rahmen von chemischen Reaktionen des Umgebungsmediums eines tribologischen Systems entstehen auch Verbindungen dieser Produkte mit den Kontaktpartnern, welche durch die mechanische Belastung immer wieder zerstört werden und für chemischen Abrieb sorgen (212).

In der Tribologie, der Lehre von Reibungs-, Schmierungs- und Verschleißvorgängen, spielen im Bereich der Kniegelenksendoprothetik mehrere Komponenten eine entscheidende Rolle. Zum einen sollen Materialien mit einem möglichst günstigen Abrieb- und Artikulationseigenschaften im Sinne einer „low-friction-arthroplasty“ (32) einen möglichst physiologischen Bewegungsablauf und lange Standzeiten der Prothesen gewährleisten. Zum anderen ist ein weiterer wichtiger Faktor die hohe Biokompatibilität, die Entzündungsreaktionen bis hin zu Allergien verhindern soll (9;32;46;66;90;94;103;128;129;131;144;155;160;161;188;199). In der modernen kniegelenkersetzenden Endoprothetik haben sich diesbezüglich vor allem folgende Werkstoffe (so genannte hart-weich-Gleitpaarungen) etabliert: Metall-Legierungen wie Kobald-Chrom-Molybdän (Co-Cr-Mo) und Titaniumlegierungen wie Ti-6Al-4, ferner ultrahochmolekulares Polyethylen (ultra-high-molecular-weight-polyethylene: UHMWPE). Die am häufigsten verwendeten Knie-Prothesenmodelle verfügen über Metalloberflächen an Femur und Tibia und einem dazwischen geschalteten Kunststoff als Gleitlager, der direkten Metall-Metallkontakt verhindern soll (97)

Im Vergleich hierzu stehen im Bereich der Hüftgelenkendoprothetik auch so genannte hart-hart-Gleitpaarungen zur Verfügung: Metall-Metall (Co-Cr-Mo auf Co-Cr-Mo), Metall-Keramik (Co-Cr-Mo auf Al_2O_3) oder Keramik-Keramik (Al_2O_3 auf Al_2O_3). Diese Gleitpaarung hat einen relativ günstigen Reibungskoeffizienten (0,01-0,04), welcher einem physiologischen Reibungskoeffizienten (0,0028-0,0054) nahe kommt (24). In der unten aufgeführten Tabelle (Tab. 7) sind einige Reibungskoeffizienten im Vergleich zur physiologisch bestehenden Artikulationssituation aufgeführt:

Material	Schmierung	Reibungskoeffizient
Metall-Metall	Trocken	100
Autoreifen-Strasse	Trocken	1
Nylon-Stahl	Trocken	0.2
Teflon-Teflon	Trocken	0.07
Teflon-Teflon	Wasser	0.04
CoCrMo-CoCrMo	Wasser	0.38
CoCrMo-UHMWPE	Wasser	0.04
Menschliches Hüftgelenk (<i>in vitro</i>)	Wasser	0.01
Menschliches Hüftgelenk (<i>in vivo</i>)	Synovia	0,0028

Tab. 7: Reibungskoeffizienten für verschiedene Metallkombinationen (24)

Die mechanischen Voraussetzungen, unter welchen Abrieb passiert, werden als Abriebarten bezeichnet und sind in Abbildung 17 gemäß DIN 50320 (Abb. 18) aufgeführt. Diese Einteilung basiert auf allgemeinen Beobachtungen und schließt nicht aus, dass auch andere Abriebmechanismen bei einer bestimmten Abriebart vorkommen.

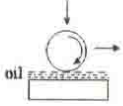
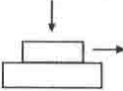
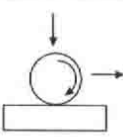
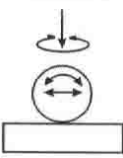
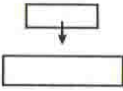
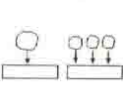
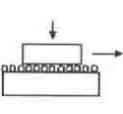
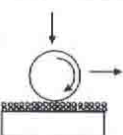
Systemic Structure	Tribological Operating Condition	Wear Mode	Acting Mechanism (single or combined)				
			Adhesion	Abrasion	Fatigue	Trib-chem Rk	
solid body – lubricant – (total separation) solid body	Sliding Rolling Wälzen Impact		–		●	○	
solid body – solid body	Sliding		Sliding Wear	●	○	○	●
	Rolling Wälzen		Rolling Wear	○	○	●	○
	Oscillating		Fretting Wear	●	●	●	●
	Impact		Impact Wear	○	○	●	○
		Impact Erosion		●	●	○	
solid body – solid body + particles	Sliding		Three Body Abrasion “Korngleit- verschleiß”	○	●	●	○
	Rolling Wälzen		Rolling Abrasion “Kornwälz- verschleiß”	○	●	●	○

Abb. 18: Abriebarten gemäß DIN 50320

Kunststoffverschleiß bei Knieprothesen kann durch unterschiedliche Mechanismen verursacht werden. Wichtige Voraussetzungen für Abrieb sind Druckbelastung, Größe der Kontaktfläche (Tribokontaktzone), Richtung der einwirkenden Axialkraft (bedingt durch „Alignment“), Dicke und Verschleißfestigkeit des Materials (7;9;22;26;76;90;103;131;135;159;165;191;212;220). UHMWPE zeigt bei kleinen Kontaktflächen, exzessiven Belastungen (v.a. Scherkräfte) und erhöhten Kompressionsdrücken einen vermehrten Abrieb (9;46;115;116). Die kombinierte Roll-

Gleitbewegung im Kniegelenk sorgt für mehr Abrieb sorgt als das Rollen alleine (17;46).

Die einwirkende Kraft auf das UHMWPE führt zu einer zu komplexen Veränderungen innerhalb des PE-Inlays und ändert zum anderen aufgrund der Verschiebung der Hauptbelastungsfläche während der Flexionsbewegung zyklisch ihren Ort (9). Im zentralen Bereich ist die einwirkende Axialkraft am höchsten (1-2 mm unter der Oberfläche liegt das Kraftmaximum), weswegen es dort auch zu einer elastischen Eindellung kommt (9;115). Dies führt in den angrenzenden Teilen des Materials zu einer Dehnung der Kunststoffketten, wobei sich die Moleküle an der Oberfläche in Laufrichtung ausrichten und dann während der anterior-posterioren Gleit- bzw. der Flexions-Extensions-Rollbewegung durch die gegenüberliegende Femurkomponente weggeschert werden (134). Diese biomechanischen Abläufe aus Druck und Zug während der Roll-Gleit-Dynamik des Kniegelenks können Ursache für Furchenbildung und auch Ermüdungserscheinungen sein. Dies geschieht besonders dann, wenn die Kontaktfläche zwischen UHMWPE und Metallkomponente besonders klein ist oder bestimmte Herstellungsprozesse des UHMWPE gewählt wurden (100;103;108). Im Zuge spezieller Konstruktionen oder auch bei fehlimplantierten Prothesen können solche Ermüdungsmuster besonders ausgeprägt auftreten mit der Folge eines gesteigerten Abriebverhaltens und frühzeitigen Versagens der Endoprothese (33;104;148;202). Diese Tatsache spricht deshalb für die Wahl einer möglichst großen Kontaktfläche zwischen den beiden artikulierenden Flächen, hierbei v.a. in medio-lateraler Richtung und außerdem für eine Mindestdicke des Tibia-Inlays von 8-10 mm (9). Es ist jedoch auch bekannt, dass große Kontraktflächen an sich mehr Abrieb produzieren, aus dieser Sicht wiederum sind hochkongruente Inlays unterlegen (57). Ein klarer Vorteil einer der verschiedenen Varianten in Gegenüberstellung flacher und hochkongruenter Inlays konnte bisher nicht gezeigt werden.

2.7 Pathophysiologie der aseptischen Prothesenlockerung

Lockerungen von Endoprothesen haben mannigfaltige Ursachen. Frühzeitiges Materialversagen, septische Komplikationen und periprothetische Frakturen sind nur einige wenige Gründe für einen Endoprothesenwechsel. Der häufigste Grund jedoch ist die aseptische Prothesenlockerung, welcher ein komplizierter inflammatorischer Prozess zugrunde liegt (150). Sie ist als eine nicht-septische Spätkomplikation zu betrachten, bedingt durch periprothetische Osteolysen (150). Ursächlich liegt dies an dem physiologischem Verschleiß und der damit verbundenen Entstehung von Abriebpartikeln, welcher sich nachhaltig durch die Beteiligung verschiedener Zellreihen auswirkt. Es zeigten sich zudem deutliche höhere Abriebraten bei Patienten, bei denen eine Osteolyse nachgewiesen werden konnte als bei den Patienten ohne osteolytische Lockerungen (41;207). Zahlreiche Studien konnten vermehrte Osteolysen durch Abriebpartikel in Tiermodellen nachweisen (121;172;201;214;219). Einen Überblick über die zellbiologischen Reaktionen auf Abriebpartikel liefert Abbildung 19.

Es ist schnell ersichtlich, dass die aseptische Prothesenlockerung lediglich der finale Endpunkt einer komplexen inflammatorischen Kaskade ist.

Der Ursprung ist die Implantation eines Kunstgelenks. Durch die Artikulation entstehen Abriebpartikel, welche letzten Endes im periprothetischen Gewebe akkumulieren. Dort werden sie von immunkompetenten Zellen (v.a. Makrophagen) als Fremdkörper erkannt und, falls möglich, phagozytiert. Ist eine Phagozytose z.B. aufgrund der Partikelgröße nicht möglich, kommt es zu Entstehung von Riesenzellen. In beiden Varianten werden inflammatorische Zytokine freigesetzt, welche direkt und indirekt den Knochenabbau fördern. Es kommt zu Osteolysen. Die Prothese verliert an Festigkeit der Implantatverankerung, es kommt letzten Endes zur aseptischen Prothesenlockerung (150). Im folgenden Abschnitt soll dieser Prozess im Hinblick auf die zentralen Rollen von Makrophagen, Osteoblasten und Osteoklasten detailliert erörtert werden.

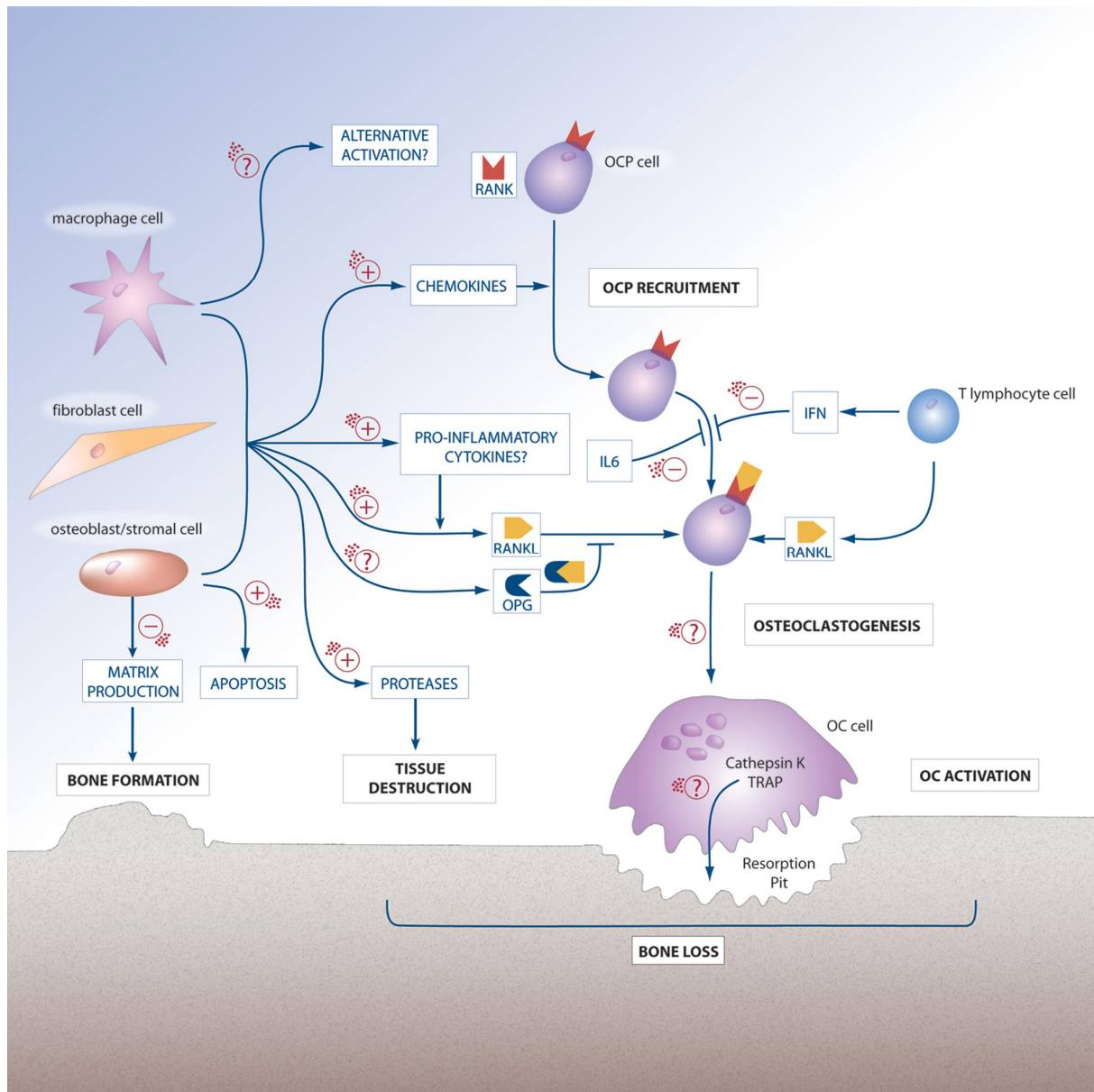


Abb. 19: Entstehung der Osteolyse nach Purdue et al. (150)

Makrophagen stellen den wichtigsten Zelltypus im Kontakt mit Abriebpartikeln dar (150). In dem bei Revisionsoperationen entfernten periprothetischem Gewebe konnten enorme Mengen an Partikeln nachgewiesen werden (65;113;171), ebenso wie eine massive Infiltration des Gewebes durch Makrophagen (208). Die Tatsache, dass Partikel auch in diesen Zellen nachgewiesen werden konnten, lässt auf eine aktive Phagozytose schließen (171). Außerdem konnte im Zellversuch mit Makrophagen eine erhöhte inflammatorische Aktivität nachgewiesen werden (80;121;139). Es kommt also neben der alleinigen Phagozytose der Partikel zu einer Induktion von proinflammatorischen Mediatoren wie Prostaglandin E2 (PGE2), Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF- α), Interleukin-1 beta (IL-1 β) und dem pleiotropen

Zytokin Interleukin 6 (IL-6) (16;80;111;121;139;211). So konnte zum Beispiel in Tiermodellen nach Implantation von Polyethylen in Kaninchen-Tibiae eine Fremdkörper-Riesenzellreaktion nachgewiesen werden (53) und in periprothetischem Gewebe von aseptisch gelockerten tibialen Kaninchen-Prothesen zeigten sich im Vergleich zu noch festen Prothesen erhöhte Werte für PGE₂ (52). Diese Ergebnisse aus Zellversuchen und Tiermodellen implizieren, dass eine erhöhte proinflammatorische Makrophagenaktivität verbunden mit der Sekretion von Zytokinen am Beginn der osteolytischen Kaskade unter Rekrutierung und Aktivierung von Osteoklasten steht. Dies wird ferner in zahlreichen Studien bestätigt, in denen beispielsweise unter Deletion der Gene für TNF-Rezeptoren im Mausmodell eine geringere Inflammation und Osteolyse auf Polymethylmethacrylat (PMMA), dem sogenannten Knochenzement, und Titanium-Partikel nachgewiesen werden konnten. Die genaue zelluläre Reaktion auf den Abrieb hängt jedoch von der chemischen Zusammensetzung (61;177;179), der Größe (55;216), der Form (218), dem Volumen und der Oberfläche (179) der Partikel ab. Auch wenn diese Ergebnisse nicht auf die proinflammatorische Aktivität beim Menschen zu übertragen sind, ist eine genaue und strukturierte Partikelanalyse zur Abschätzung einer biologischen Reaktion auf den mechanischen Abrieb unabdingbar.

So konnte gezeigt werden, dass Patientengruppen mit einer vorherrschenden Osteolyse niedrigere bis nicht nachweisbare TNF- α Konzentrationen im Serum hatten als Kontrollgruppen ohne ein osteolytisches Ereignis (167;180). Ein Erklärungsversuch, die Relevanz des Mediators TNF im Tiermodell mit der Unstimmigkeit beim Menschen in Einklang zu bringen, liefert die Möglichkeit, dass TNF Konzentrationen lediglich in der frühen Phase der Osteolyse erhöht sind, aber nicht in den späten Phasen der osteolytischen Genese (150).

Osteoklasten (OC) sind multinukleoläre Zellen, welche sich aus den Osteoprogenitorzellen (OPC) differenzieren und von der Makrophagen/Monozyten-Zelllinie abstammen. Sie stellen den einzigen Zelltypus mit der Fähigkeit Knochen zu resorbieren dar (19). Bei einer proinflammatorischen Reaktion findet man im periprothetischem Gewebe, welches bei Patienten mit aseptischen Prothesenlockerungen entfernt worden ist, eine vermehrte Anzahl von rekrutierten Makrophagen mit der Neigung zu OC zu differenzieren (166). Dies wird durch die Expression von Chemokinen wie MCP-1 und MIP-1, den ursächlichen Mediatoren um hämatopoetische Zellen im Gewebe anzusiedeln, untermauert (63;138).

Der Effekt von Abriebpartikeln auf die Differenzierung von OPC zu OC ist sowohl durch direkte als auch durch indirekte Auswirkungen gekennzeichnet (Tab. 8). RANKL bindet am „Receptor activator of NF- κ B“ (RANK), welcher auf der Oberfläche von OC und OPC exprimiert wird (74), und ist notwendig für die Differenzierung von OPC in reife, funktionelle OC in Gegenwart des Makrophagen Koloniestimulierenden Faktors (M-CSF) (140;152). Osteoprotegerin (OPG) ist der funktionelle Antagonist zu RANKL und verhindert durch eine Bindung an RANKL dessen Bindung an RANK (184). Somit kommt es zu einer Minderregulierung der Osteoclastogenese.

Die RANKL/OPG Ratio ist dementsprechend ein wichtiger Parameter für die Regulation der Knochenresorption und korreliert ferner mit zahlreichen Knochenfunktionsstörungen (68;150).

Direkter Effekt	Hemmung der Expression von Gamma Interferon (antiosteoclastogenetische Wirkung) durch Titan-Partikel (155)
	Hemmung von IL6 (hemmt Differenzierung von OPC zu OC) durch PMMA und Titan Partikel (155)
Indirekter Effekt	Osteolyse durch vermehrte TNF- α Expression (173)
	Überaktivität „Receptor Activator of NF- κ B Ligand“ (RANKL) (49;62;71;112;153)

Tab. 8: Direkte und indirekte Beeinflussung der OC Differenzierung durch Partikel

3. Material und Methoden

3.1 Material

Insgesamt wurden drei verschiedene fixed-bearing Prothesen-Designs verglichen. Zwei davon nutzten crosslinked Polyethylen Inlays, als Vergleich diente hierbei ein System mit konventionellem UHMWPE. Alle getesteten Knie-Endoprothesensysteme eignen sich für den linksseitigen Gelenkersatz.

3.1.1. Stryker SCORPIO® Total knee component; SCORPIO-FLEX™ X3™ Tibial Bearing Insert (Cruciate Retaining)

Bei diesem Prothesentyp handelt es sich um ein ungekoppeltes kreuzbanderhaltendes System (Cruciate Retaining) ohne Beweglichkeitsbegrenzung. Das Inlay besteht aus crosslinked PE (flach, Stärke 24 mm). Die Femurkomponente besteht aus einer CoCr-Legierung (ASTM F-75).



Abb. 20 Stryker SCORPIO® CR
aus <http://www.stryker.de>.

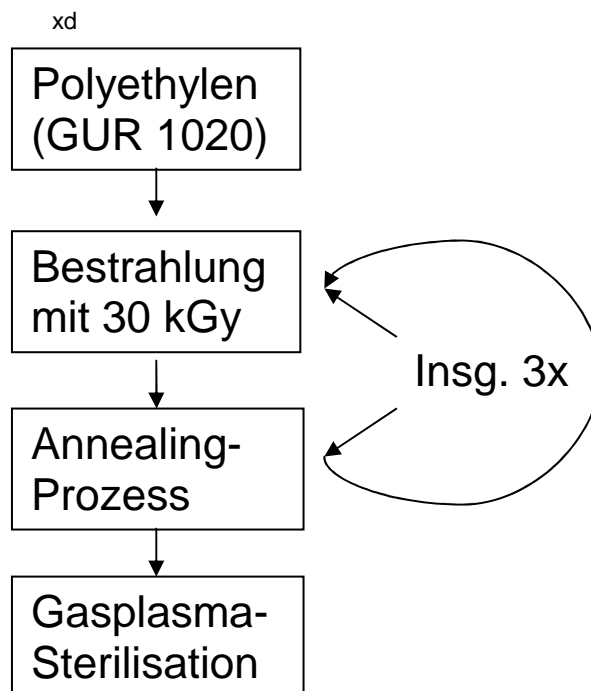


Abb. 21 Herstellungsprozess von X3™

Inlay-Herstellung: X3™ wird mittels Gasplasma sterilisiert. Die Quervernetzung auf molekularer Ebene erfolgt mittels dreimaliger Bestrahlung mit 30 kGy. Nach jeder Bestrahlung folgt ein „Annealing“-Prozess.

3.1.2. Zimmer Natural-Knee®II System mit Durasul™ Tibial Bearing Insert

Das Natural-Knee®II System von Zimmer ist ein ebenfalls ungekoppeltes Prothesenmodell für eine zementierte Anwendung. Durasul™ ist ein ultrakongruentes XPE Inlay (Stärke 19 mm). Die Femurkomponente ist aus einer CoCr-Legierung (ASTM F-75), die Tibiakomponente aus einer Ti-6Al-4V Legierung (ASTM F136, ASTM F1108) gefertigt.



Abb. 22: Zimmer Natural-Knee® II aus <http://www.zimmergermany.de>.

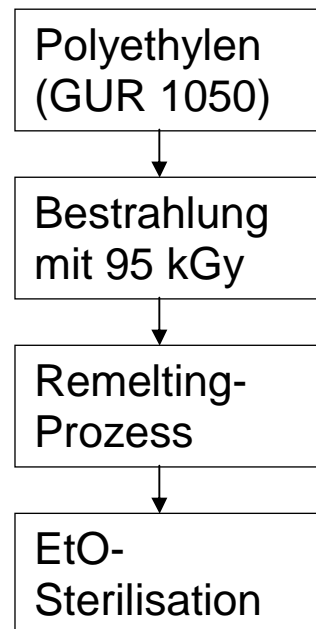


Abb. 23: Herstellungsprozess von Durasul™

Herstellungsprozess:

Durasul™ ist hierbei der Handelsname für durch Elektronenbestrahlung quervernetztes und anschließend geschmolzen gehärtetes UHMWPE; diese Art der Herstellung wird als WIAM („warm irradiation with adiabatic melting“) bezeichnet; hierbei wird das vorgefertigte PE in einer Kammer auf Temperaturen unter dem Schmelzpunkt (125°C) erhitzt (Abb.23). Danach wird das erhitzte UHMWPE einer Elektronenquelle von 95 kGy kurz ausgesetzt (10 kGy/s) und nimmt dadurch noch mehr Temperatur auf („adiabatic melting“, d.h. Temperatureaufnahme ohne

Wärmeabgabe an die Umgebung), bleibt aber größtenteils unter dem Schmelzpunkt, d.h. es führt nur zu einem teilweisen Schmelzen der Komponenten. Anschließend wird das UHMWPE über 150°C erhitzt, um die Reaktion von Radikalen zu ermöglichen. Hierauf erfolgt dann die genaue Formung der Komponente für den klinischen Einsatz (129).

3.1.3. Zimmer Natural-Knee® II System; GUR 1050 Polyethylenkomponente

Es handelt sich hierbei um das gleiche Prothesenmodell wie unter Punkt 3.1.2 beschrieben. In diesem Fall wird jedoch als Inlay ein kongruentes System bestehend aus konventionellem UHMWPE (Stärke 13 mm) verwendet. Die Femurkomponente ist aus einer CoCr-Legierung (ASTM F-75), die Tibiakomponente aus einer Ti-6Al-4V Legierung (ASTM F136, ASTM F1108) gefertigt. Das Polyethylen besteht aus UHMWPE (GUR 1050, ASTM F648). Die Sterilisierung erfolgt durch Gammastrahlung. Tabelle 9 zeigt eine Übersicht über die drei verschiedenen Prothesendesigns einschließlich ihrer verwendeten Inlays.

Materialkombination	Prothesendesign	Polyethylen	Herstellungsprozess
A	Scorpio® (Stryker)	X3™	Fixed-bearing, CR24, GUR1020, 3x30 kGy gamma irradiation, Annealing mit folg. Irradiation, Gasplasma sterilisiert
B	Natural Knee ® II (Zimmer)	Durasul™	Fixed-bearing, ultra congruent 19mm, GUR1050, 95kGY E- beam, Remelting, EtO sterilisiert
C	Natural Knee® II (Zimmer)	Konventionelles UHMWPE	Fixed-bearing, congruent, GUR1050, Gamma sterilisiert

Tab. 9: Überblick über die verwendeten Materialkombinationen.

3.2 Methoden

3.2.1 Kniesimulator

Zur tribologischen Prüfung der Materialien und zur Erzeugung des beschriebenen Polyethylen-Abriebs dient ein Kniesimulator vom Typ Stallforth/Ungethüm (107;186), abgelichtet in Abbildung 24.

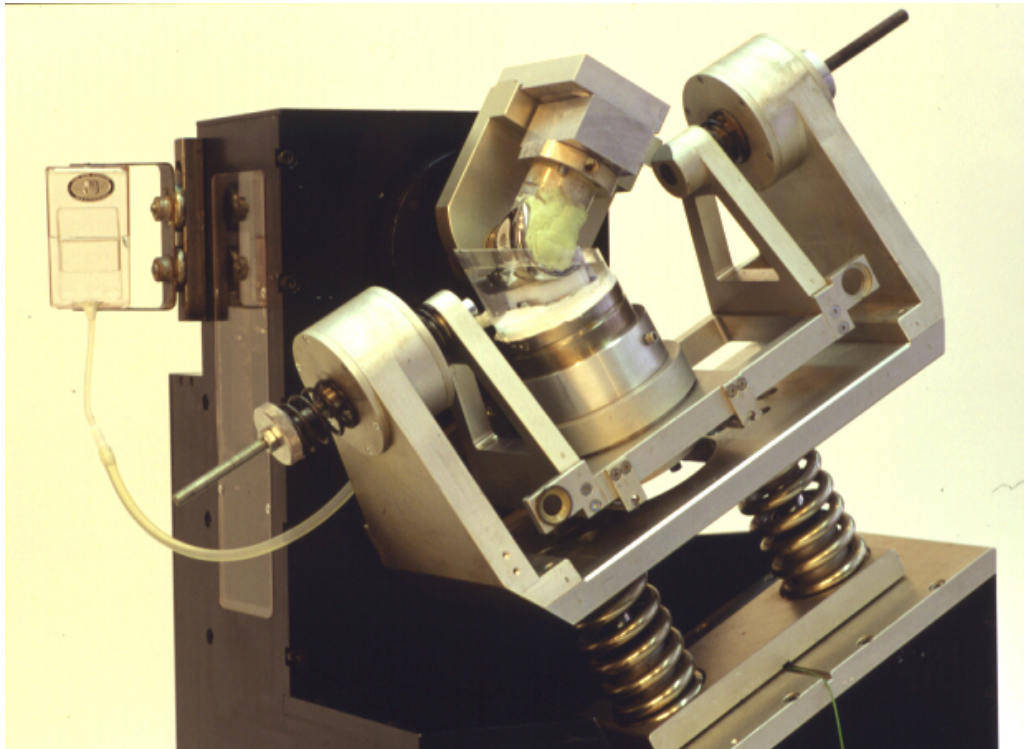


Abb. 24 Simulator Stallforth/Ungethüm in Seitenansicht

Der Simulator gibt den Bewegungsablauf des Gehens auf ebener Strecke mit mittlerer Geschwindigkeit wieder. Die Flächenpressung zwischen den artikulierenden Flächen entspricht bei diesem Simulator in ihrem Zeitverlauf und in ihren Extremwerten denen, die im implantierten Zustand auftreten (187). Die maximale Last betrug 2600 N, die minimale 300 N, das Körpermoment 15 Nm. Die Bewegungsausmaße waren bei Flexion mit 60°, bei Extension mit 0° und bei Torsion mit 0° ausgelegt (86,107,115).

Die Bewegung eines Doppelschritts wird mit einer Frequenz von 0,85 Hz übertragen. Dies bedeutet, dass mit dieser Lauffrequenz mehr als 500.000 Zyklen pro Woche erreicht werden. Die Testbedingungen des Simulators sind in Tabelle 10 zusammengefasst.

Bewegungsausmaße	60-0-0
Flexion/Extension	
Schrittfrequenz	0,85 Hz
Maximale Last (Prothesenabhängig)	2600 N
Minimale Last (Prothesenabhängig)	300 N
Körpermoment	15 Nm

Tab. 10: Prüfbedingungen (84;107;116)

3.2.2 Probengewinnung

Als Testmedium diente 25%iges fetales Kälberserum (Heraeus Kulzer, Berlin, Deutschland) mit einer 0,1 %igen Natriumazidlösung (Sigma–Aldrich, München, Deutschland) und sterilem Wasser. Diesem Ansatz wurde ein Fungizid in einer Konzentration von 5 ml auf 0,5 l Kälberserum beigefügt (Amphotericin B®, VWR International GmbH, Darmstadt). Als Gelator für zweiwertige Elektrolyte diente Ethylendiamintetraessigsäure (EDTA) in einer Dosierung von 3,95 g auf 0,5 l Kälberserum.

Der Kniesimulator wurde jeweils nach 500'000 Zyklen gestoppt (Siehe 3.2.3) Das verwendete Serum wurde gewonnen und in Sammelbehältern bis zur endgültigen Analyse bei -25°C tief gefroren. Insgesamt wurden die verschiedenen Prothesendesigns über je 5'000'000 Zyklen getestet. Das entspricht einer durchschnittlichen *in vivo* Lebensdauer von 5 Jahren bei einer Belastung von 1 Mio. Schritten pro Jahr (107;116).

3.2.3 Partikelisolation

Untersucht wurden die Abriebpartikel der getesteten Materialien (n=3) nach 500'000, 1'000'000, 2'000'000, 4'000'000 und 5'000'000 Zyklen. Zusätzlich wurde eine Gesamtprobe je Prothesendesign erstellt, die das Testmedium der insgesamt 5'000'000 Zyklen entsprechend einer *in vivo* Standzeit von 5 Jahren enthielt. Das 25%ige fetale Kälberserum wurde zunächst mit Hilfe der sogenannten Säuredigestionsmethode (auch „acid digestion“) denaturiert, um den darin befindlichen Abrieb zu isolieren und zu separieren (141). Zu diesem Zweck wurden aus den Sammelgefäßen, in die das Serum bei den Medienwechseln pipettiert worden war, nach vollständigem Auftauen in einem 40°C heißen Wasserbad jeweils 10 ml entnommen und mit 50 ml Salzsäure (37 % HCl vol%, rauchend; Merck,

Darmstadt, Deutschland), in einem Becherglas vermengt. Mittels eines Heizrührers (VWR International GmbH, Darmstadt) wurde die Suspension auf 60°C erhitzt und für 60 min denaturiert. Um ein Verdampfen der Säure zu vermeiden, wurde das Gefäß mit säurefestem Material abgedeckt. Beim Einstellen der Temperatur (empfohlen werden 60°C) musste akribisch darauf geachtet werden, dass die Temperatur für den Zeitraum der Denaturierung nicht weiter ansteigt, da dies zu einer Deformierung des Polyethylens und damit zu einer massiven Ergebnisverfälschung führen kann.

Nach diesem Vorgang wurden 3 ml der Probe entnommen und zu 150 ml Methanol (Merck, Darmstadt, Deutschland) in ein neues Becherglas gegeben. Der restliche Ansatz wurde verworfen. Das Methanol-Proben-Gemisch wurde dann mit Hilfe einer Nutsche (Büchnertrichter) (Abb. 25) vakuumfiltriert.

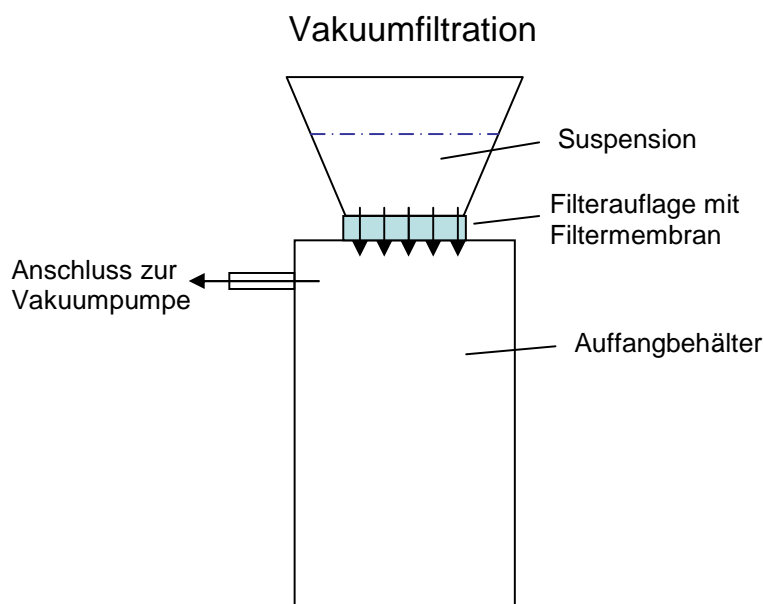


Abb. 25: Schematischer Aufbau einer Nutsche (Büchnertrichter)

Die Polycarbonat-Filtermembran hatte eine Porengröße von 0,02µm (Anodisc 47, Whatman plc, Maidstone, Kent, United Kingdom). Die Membran wurde auf einer vorgesehenen Filterauflage der dazugehörigen Nutsche luftdicht zwischen den beiden Behältern eingebracht. Auf die Filtermembran wurde nun das Methanol-Proben-Gemisch gegossen und nach Anschluss einer Vakuumpumpe an den Auffangbehälter der Nutsche abfiltriert. Das Filtrat wurde verworfen.

Nach vorsichtiger Entlüftung des Systems wurde der Filter in einem Exsikkator mit Silicagel für mindestens 6 Stunden getrocknet.

3.2.3. Partikelanalyse

3.2.3.1 Sputter-Coating

Der getrocknete Filter wurde vor der rasterelektronenmikroskopischen Analyse mittels eines Argongasvakuums mit Gold beschichtet um die Membran leitfähig zu gestalten. Hierzu wurde der Filter auf einem Aluminium Probenhalter mit leitendem Klebeband (3M electrical Tape, St. Paul, Minnesota, USA) befestigt. Die Bedampfung erfolgte 60 Sekunden bei einem Argon-Gas-Vakuum von 2×10^{-5} bar.

3.2.3.2 Rasterelektronenmikroskopie

Gemäß ISO wurden die Abriebpartikel mittels eines Rasterelektronenmikroskops (REM, Leica Stereoscan S420; Leica, Wetzlar, Deutschland) ausgewertet (85). Die Voreinstellungen wurden genormt, um ein adäquat vergleichbares Verfahren für alle Proben zu etablieren (Tab. 11).

Sondenstrom	100-200pA
Kollektorspannung	250V
Kontrast	50-100%
Helligkeit	40-80%
Fokus	12-14mm
Vakuum	Min. $1,3 \times 10^{-4}$ bar
Auflösung	1024x768
Hochspannung	15,00kV

Tab 11: Voreinstellungen am REM

Individuelle Feineinstellungen waren bei jeder Probe unablässig. Standardisiert wurden 20 Bilder digital gespeichert, davon jeweils 10 bei 5'000- und bei 10'000facher Vergrößerung. Stärkere Vergrößerungen machten eine präzise Fokuseinstellung des REM technisch unmöglich und wurden daher vermieden. Die Bilder wurden zufällig ausgewählt, eine Überlappung wurde ausgeschlossen. Ein Vergrößerungs-Maßstab wurde jedem Bild beigelegt.

3.2.3.3. Partikelauswertung mit Hilfe einer Fotoanalysesoftware

Jedes im REM erzeugte Bild wurde digital gespeichert. Als Bildformat diente *.gif. Zur objektiven Auswertung der zu bestimmenden Partikelparameter diente eine Fotoanalysesoftware mit Graustufenerkennung (Leica QWin, Wetzlar, Deutschland). Nach Kalibrierung des Maßstabs wurden die Graustufenwerte des Bildes zur Vermeidung von Artefaktvermessungen mit Hilfe der Software gemittelt.

Da sich die Partikel kontrastreich zur Filtermembran darstellten, konnten sie mit der Graustufenerkennung markiert werden (Abb. 29-31). Die augenscheinliche Unschärfe der Abbildungen resultiert aus der notwendigen „Bildmittelung“ im Sinne einer Binärbildbearbeitung. Um ein fehlerhaftes Messen jedes einzelnen dargestellten Pixels zu vermeiden, musste das Binärbild vorab gemittelt werden, um flächenhafte Konturen zu schaffen, welche dann digital markiert und vermessen werden konnten. In seltenen Fällen musste diese Voreinstellung korrigiert werden. Vermessen wurden jeweils der größte mögliche Durchmesser (d_{\max}), der kleinste dazu senkrecht stehende Durchmesser (d_{\min}), die Fläche (A) der Umfang (p) sowie maximale Länge (FL) und maximale Breite (FW). Das arithmetische Mittel aus d_{\max} und d_{\min} stellt den „mean diameter“ dar. Alle Partikelwerte wurden in Form eines *.q5d Dokumentes erfasst und konnten so tabellarisch in Excel™ (Microsoft®) übertragen werden. Auf Basis der Messwerte konnten 5 Formparameter gemäß der ASTM Norm für Partikelanalysen errechnet werden (6), welche in ihrer mathematischen Funktion Tabelle 12 entnommen werden können:

Aspect Ratio (AR)	Streckung eines Partikels	$AR = d_{\max} / d_{\min}$
Rundheit (R)	Regression eines Partikels an einen Kreis	$R = \frac{(4A)}{\pi \times d_{\max}^2}$
Elongation (E)	Streckung und Verwindung eines Partikels	$E = FL / FW$
Equivalent Circle Diameter (ECD)	Fläche eines Kreises äquivalent der des Partikels	$ECD = \left(\frac{4A}{\pi}\right)^{\frac{1}{2}}$
Form factor (FF)	Oberflächenrauheit eines Partikels	$FF = 4\pi A / p^2$

Tab. 12: Errechnete Formparameter der Abriebpartikel

In der Literatur beschränkt man sich zumeist auf die Parameter Aspect Ratio, Equivalent Circle Diameter, Roundness, und Mean Diameter (6;27;43;46;83;178;183). Gemäß Sieving et al. wurden sämtliche Partikel mit einer AR von 1-2,39 in ihrer Form als globulär und rund definiert, Partikel mit einer AR \geq 2,4 als fibrillär (183).

3.2.3.4 Berechnung der Partikelanzahl:

Zusätzlich zu den beschriebenen Formparametern wurde die absolute Gesamtpartikelanzahl berechnet, die während der 5'000'000 Zyklen durch Abrieb entstanden sind. Die Berechnung der absoluten Partikelanzahl beruht auf der hypothetischen Annahme, dass alle Partikel dem Volumen einer Kugel entsprechen. So ergab sich die Anzahl nach folgender Formel, welche im Rahmen dieser Arbeit etabliert worden ist:

$$N_{(p)} = \frac{n_{(p)} \times G_{(v)}}{\sum_{k=1}^n \left(\frac{\pi \times d_{(m)}^3}{6} \right)}$$

N(p): absolute Partikelanzahl

n(p): vermessene Partikel

G(v): „volumetric wear rate“

d(m): mean diameter

Die absolute Partikelanzahl N(p) wird dabei durch die Division der Anzahl der vermessenen Partikel n(p) multipliziert mit der bestimmten „volumetric wear rate“ G(v) durch die Summe aller berechneten Partikelvolumen d(m) definiert (198). Die Berechnung der „volumetric wear rate“ und „gravimetric wear rate“ wurde der dazugehörigen Publikation von Utzschneider et al. (198) entnommen. Zusätzlich wurde die Partikelanzahl in den Größenspektren ECD $<0,25 \mu\text{m}$, $0,25-0,5 \mu\text{m}$, $>0,5-1,0 \mu\text{m}$ und $>1,0 \mu\text{m}$ errechnet.

3.3 Statistische Analyse

Um Aussagen über die Signifikanz der Varianz zwischen den einzelnen Gruppen treffen zu können wurde eine „2-way analysis of variance“ (ANOVA) durchgeführt. Als weitere Anpassung für multiples Testen diente die Turkey-Kramer-Methode. Unterschiede wurden ab $p < 0,05$ als statistisch signifikant gewertet.

4. Ergebnisse

4.1 Partikelgröße und -morphologie

Die Abbildungen 26-28 veranschaulichen repräsentativ die Morphologie der Polyethylen Partikel (Abb. 26-28). In den Abbildungen 29-31 wird die Graustufenerkennung zur Partikelmarkierung vor Messung durch die Bildanalysesoftware Leica QwinTM dargestellt.

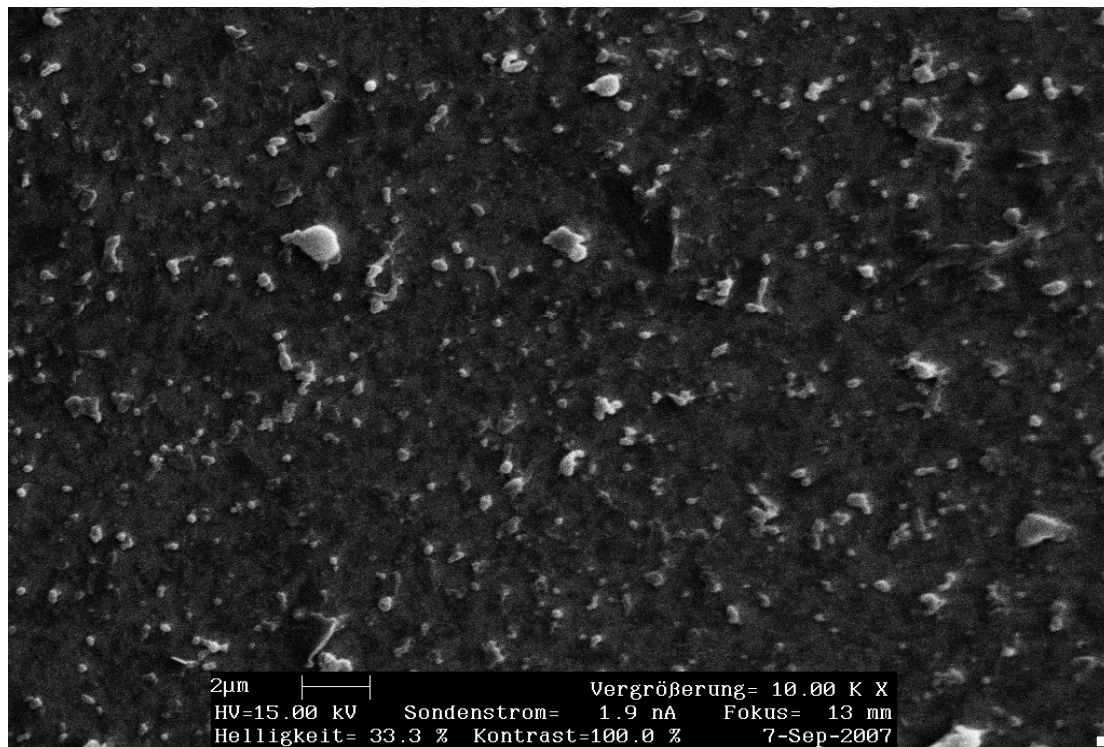


Abb. 26: Stryker X3 – PE Partikel bei 10'000 facher Vergrößerung

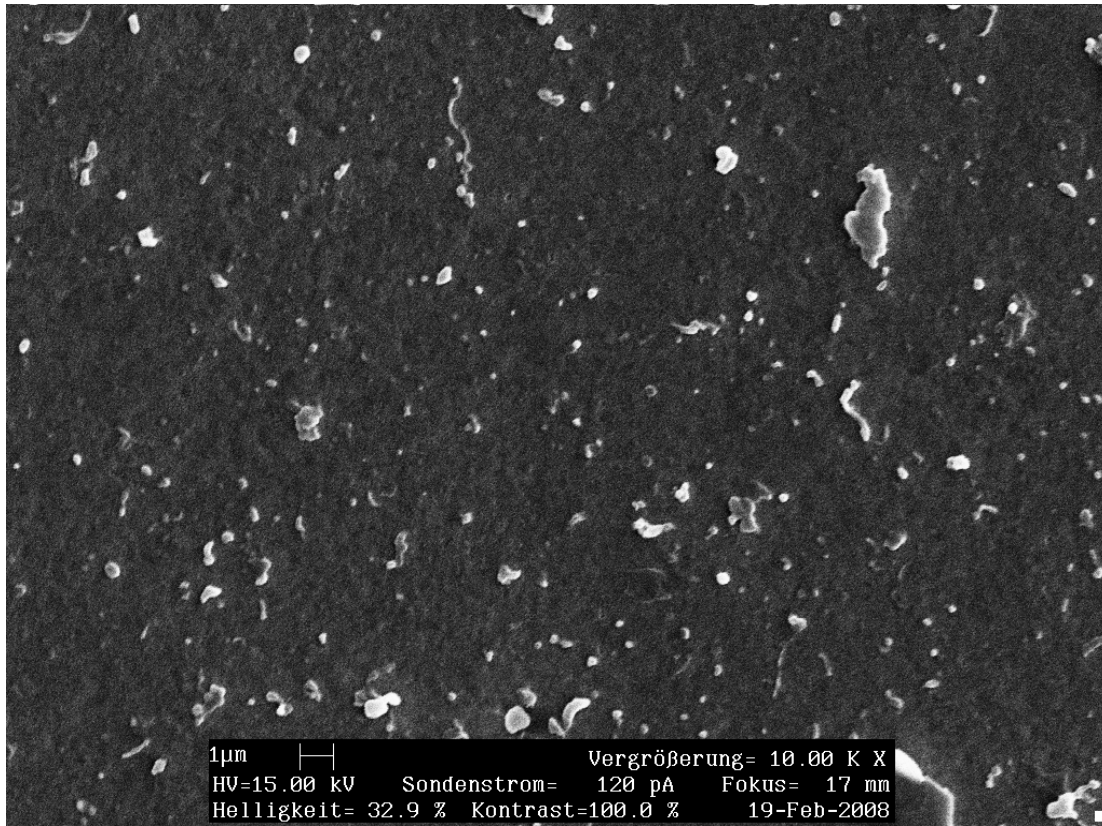


Abb. 27: Zimmer Durasul – PE Partikel bei 10'000 facher Vergrößerung

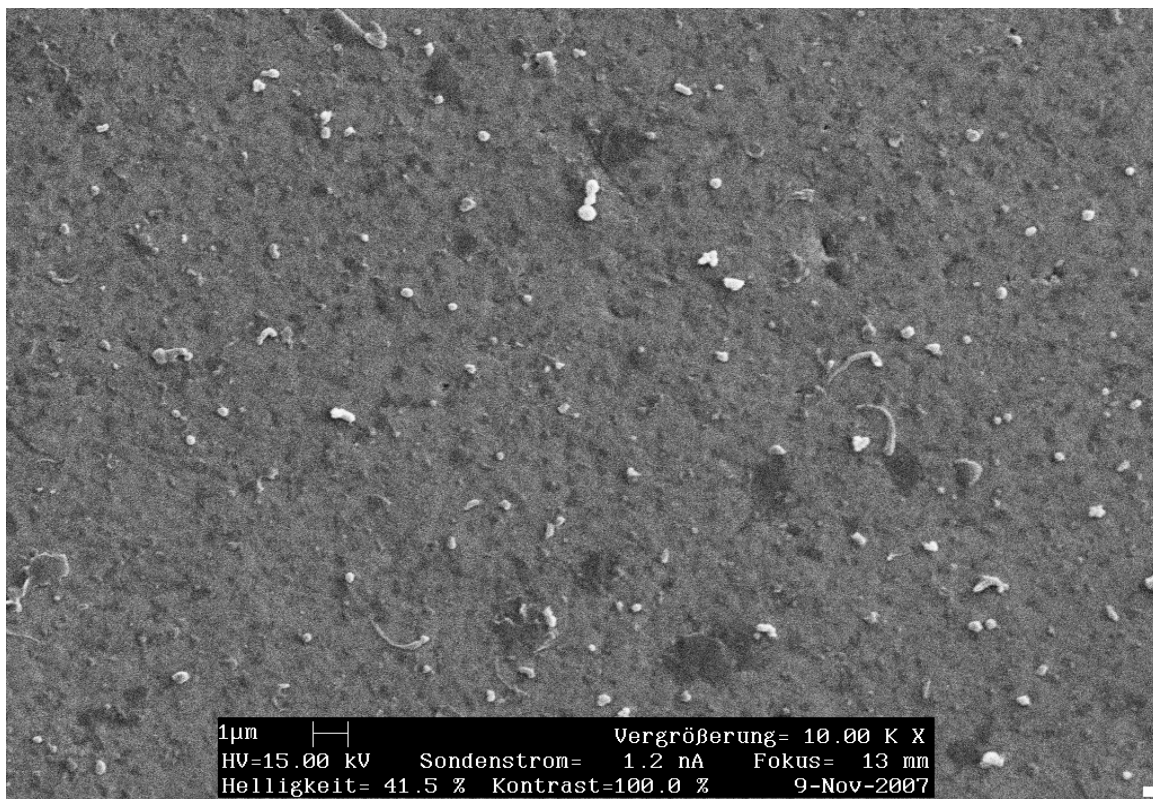


Abb. 28: Zimmer GUR 1050 - PE Partikel bei 10'000 facher Vergrößerung

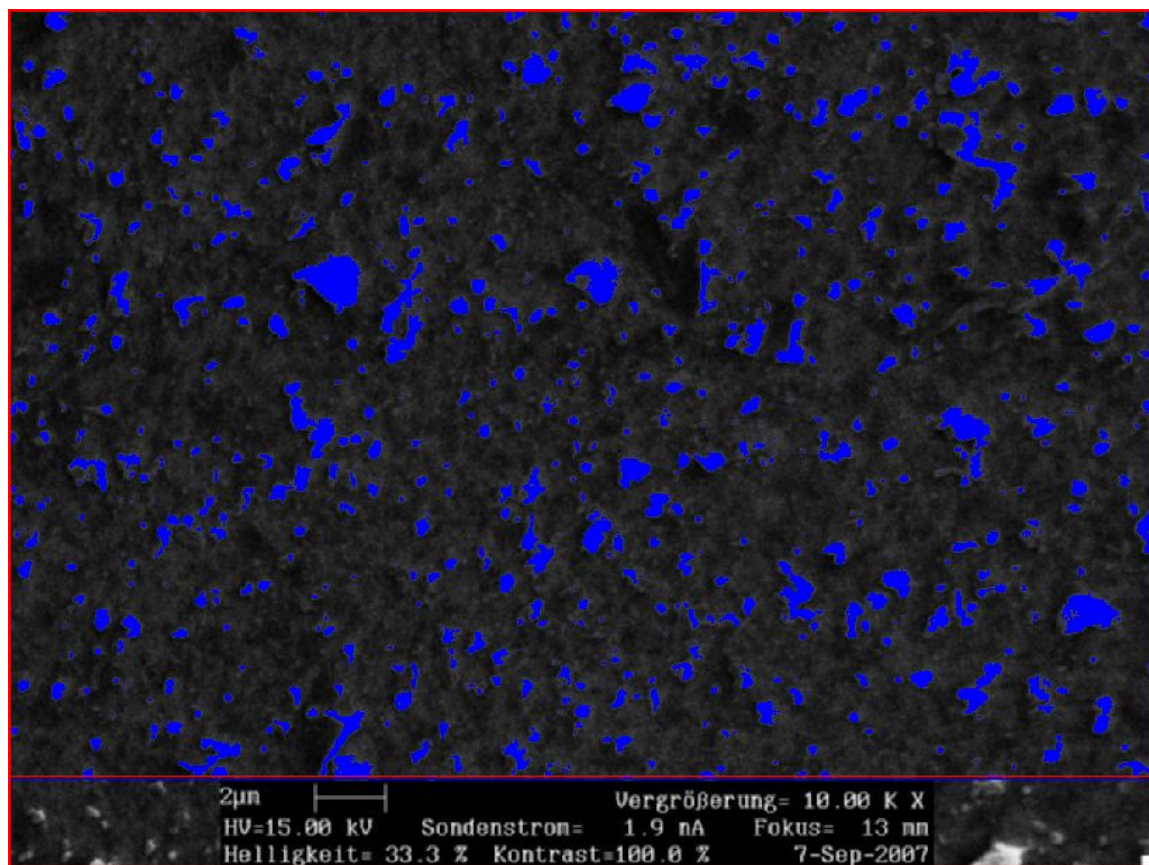


Abb. 29: Stryker X3 – PE Partikel bei 10'000 facher Vergrößerung nach Graustufenerkennung durch die Bildanalysesoftware Leica QWin™.

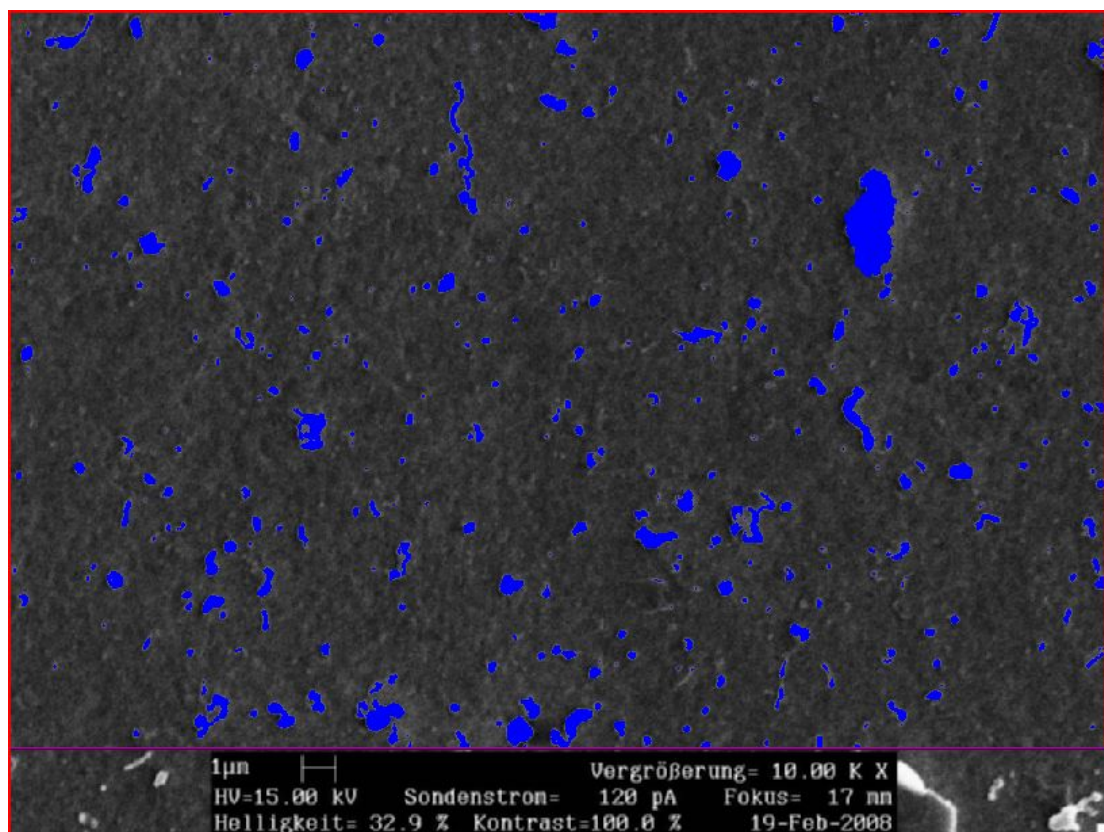


Abb. 30: Zimmer Durasul – PE Partikel bei 10'000 facher Vergrößerung nach Graustufenerkennung durch die Bildanalysesoftware Leica QWin™.

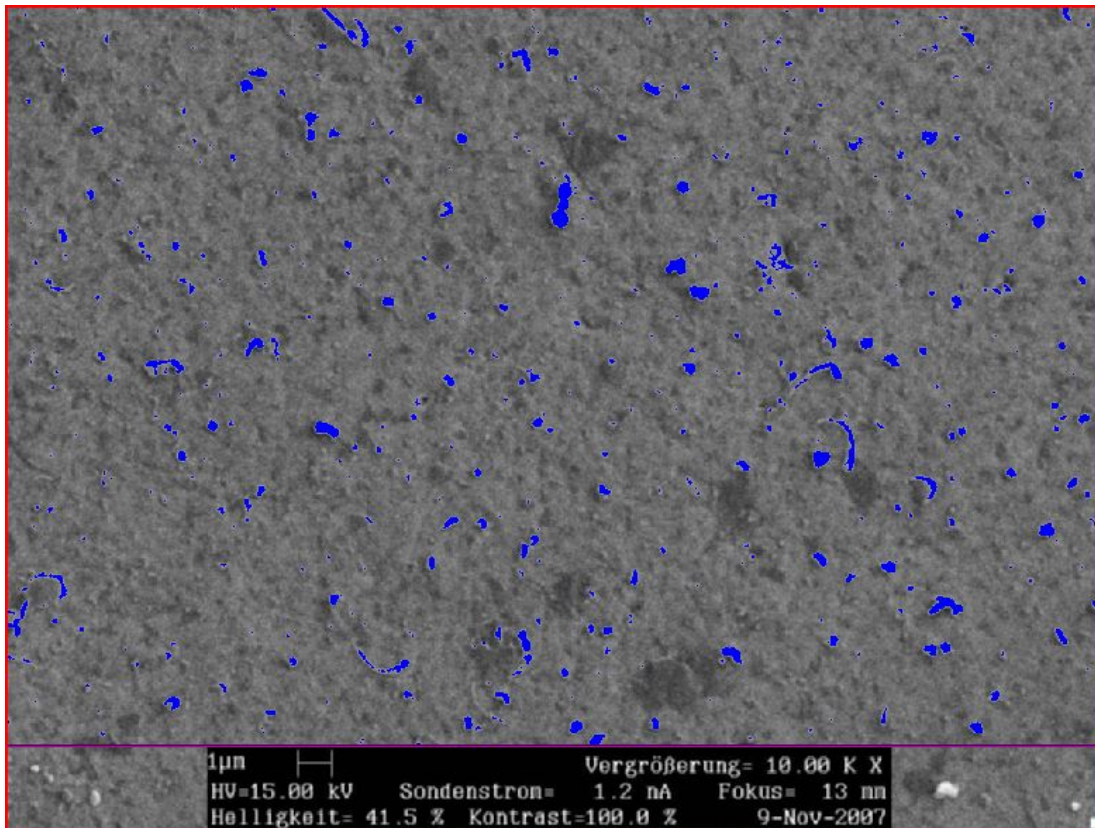


Abb. 31: Zimmer GUR 1050 - PE Partikel bei 10'000 facher Vergrößerung nach Graustufenenerkennung durch die Bildanalysesoftware Leica Qwin™.

4.1.1 Mean diameter

Alle vermessenen Abriebpartikel der getesteten Prothesendesigns zeigten ähnliche Größenverteilungen mit einem mean diameter von $0,37 \mu\text{m} \pm 0,30$ bei Materialkombination A, $0,44 \mu\text{m} \pm 0,37$ bei B und $0,44 \mu\text{m} \pm 0,48$ bei C $0,439 \mu\text{m} \pm 0,477$ (Tab. 12) schlüsselt in einer Übersicht sämtliche Messparameter auf.

Prothesendesign	Mean diameter (μm)
A: Stryker Scorpio®/ X3™	$0.373 \pm 0.300^*$
B: Natural Knee II/ Durasul™	$0.441 \pm 0.369^*$
C: Zimmer Natural Knee II®/ GUR 1050	$0.439 \pm 0.477^*$

Tab. 12: Mean diameter der analysierten Abriebpartikel (Mittelwert und Standardabweichung). * = $p < 0,05$.

Die meisten Partikel sind kleiner als $1 \mu\text{m}$ (mean diameter): Bei A waren 3,74 %, bei B 5,54 % und bei C 6,78 % der vermessenen Partikel größer als $1 \mu\text{m}$ (mean diameter). Morphologisch erschienen die Abriebpartikel größtenteils rund und granulär,

wenn auch einige fibrilläre Strukturen erkennbar waren. Der Großteil sämtlicher Abriebpartikel findet sich gemessen am mean diameter im Größenbereich zwischen 0,1-0,5µm (Abb. 32).

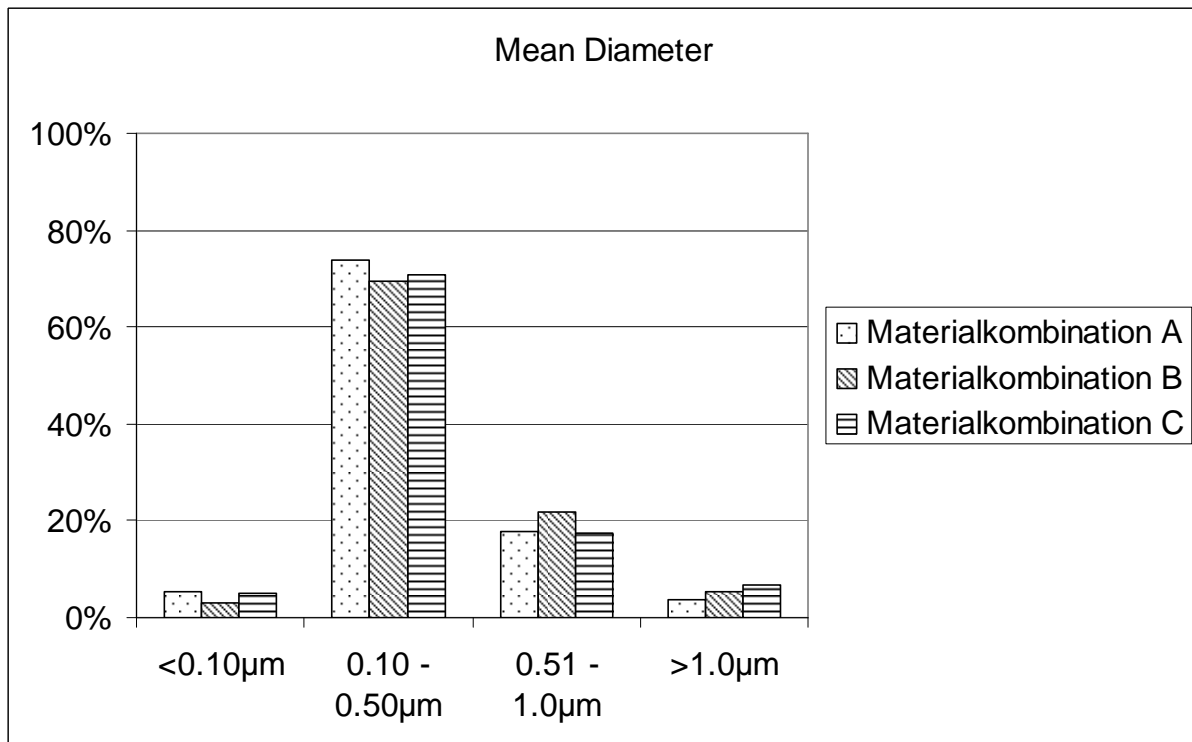


Abb. 32: Prozentuale Größenverteilung der Abriebpartikel

4.1.2 Umfang

Tabelle 13 gibt die Ergebnisse der Messung des Umfanges der einzelnen Partikel wieder.

Prothesendesign	Umfang (µm)
A: Stryker Scorpio ®/ X3™	1.319 ± 1.160*
B: Natural Knee II/ Durasul™	1.562 ± 1.511*
C: Zimmer Natural Knee II®/ GUR 1050	1.568 ± 1.936*

Tab. 13: Umfang der analysierten Abriebpartikel (Mittelwert und Standardabweichung). * = $p < 0,05$.

4.1.3 Fläche

Die Ergebnisse der Flächenmessung sind in Tabelle 14 zusammengefasst.

Prothesendesign	Fläche (μm^2)
A: Stryker Scorpio ®/ X3 TM	0.129 \pm 0.252*
B: Natural Knee II/ Durasul TM	0.183 \pm 0.412*
C: Zimmer Natural Knee II®/ GUR 1050	0.227 \pm 0.815*

Tab. 14: Fläche der analysierten Abriebpartikel (Mittelwert und Standardabweichung). * = $p < 0,05$.

4.1.4 ECD

Die Ergebnisse des Durchmessers eines vergleichbaren, flächenanalogen Kreises (ECD) sind in Tabelle 15 wieder gegeben.

Prothesendesign	ECD (μm)
A: Stryker Scorpio ®/ X3 TM	0.332 \pm 0.233*
B: Natural Knee II/ Durasul TM	0.393 \pm 0.281*
C: Zimmer Natural Knee II®/ GUR 1050	0.386 \pm 0.374*

Tab. 15: ECD der analysierten Abriebpartikel (Mittelwert und Standardabweichung). * = $p < 0,05$.

4.1.5 Rundheit

Die Ergebnisse der vermessenen Rundheit sind in Tabelle 16 zusammengefasst.

Prothesendesign	Rundheit
A: Stryker Scorpio ®/ X3 TM	0.687 \pm 0.225*
B: Natural Knee II/ Durasul TM	0.678 \pm 0.209*
C: Zimmer Natural Knee II®/ GUR 1050	0.662 \pm 0.216*

Tab. 16: Rundheit der analysierten Abriebpartikel (Mittelwert und Standardabweichung). * = $p < 0,05$.

4.1.6 Aspect Ratio

Das Verhältnis von größtem zum kleinsten, senkrecht stehenden Durchmesser eines Partikels (AR) ist für alle Materialkombinationen in Tabelle 17 zusammengefasst.

Prothesendesign	AR
A: Stryker Scorpio®/ X3™	1.441 ± 0.503*
B: Natural Knee II/ Durasul™	1.460 ± 0.569*
C: Zimmer Natural Knee II®/ GUR 1050	1.504 ± 0.599*

Tab. 17: Aspect Ratio der analysierten Abriebpartikel (Mittelwert und Standardabweichung). * = $p < 0,05$.

Wie in Tabelle 18 veranschaulicht, waren 95,4% der Abriebpartikel vom Prothesensystem Scorpio®/X3™ rund, bei Natural Knee II®/Durasul™ zeigten 94,9% und bei Natural Knee II®/GUR1050 93,4% eine runde Struktur.

Prothesendesign	AR 1-2,39	AR ≥ 2,4
A: Stryker Scorpio® / X3™	95,4%*	4,6%
B: Zimmer Natural Knee® / Durasul™	94,9%*	5,1%
C: Zimmer Natural Knee® / GUR1050	93,4%*	6,6%

Tabelle 18: Partikelmorphologie nach Sieving et al. (183). * = $p < 0,05$

Trotz der offensichtlich geringen Unterschiede waren sämtliche Unterschiede zwischen den einzelnen Werten statistisch signifikant ($p < 0,05$).

Im Überblick zeigt sich, dass die Partikel des im „annealing und sequentionell irradiating“ –Verfahren hergestellten XPE X3™, wenn auch mit geringem Unterschied, am kleinsten sind (Tab. 12-18). Ferner scheinen die meisten der X3™ - Partikel, im Vergleich zu den anderen Materialien, rund zu sein (AR 1.441 ± 0.503, Rundheit 0.687 ± 0.225). Der numerische Unterschied erscheint jedoch auch hier marginal, wenn auch signifikant unterschiedlich ($p < 0,05$).

4.2 Veränderung der Partikelmorphologie über 5'000'000 Zyklen

Die Entwicklung der Partikelgrößen und –formen im Verlauf der Simulatorversuche lieferte sehr geringe, wenn auch statistisch signifikante Unterschiede ($p < 0,05$). Die folgenden Abbildungen veranschaulichen dies anhand des Größenparameters mean diameter und des Formparameters Aspect Ratio (Abb. 33-38).

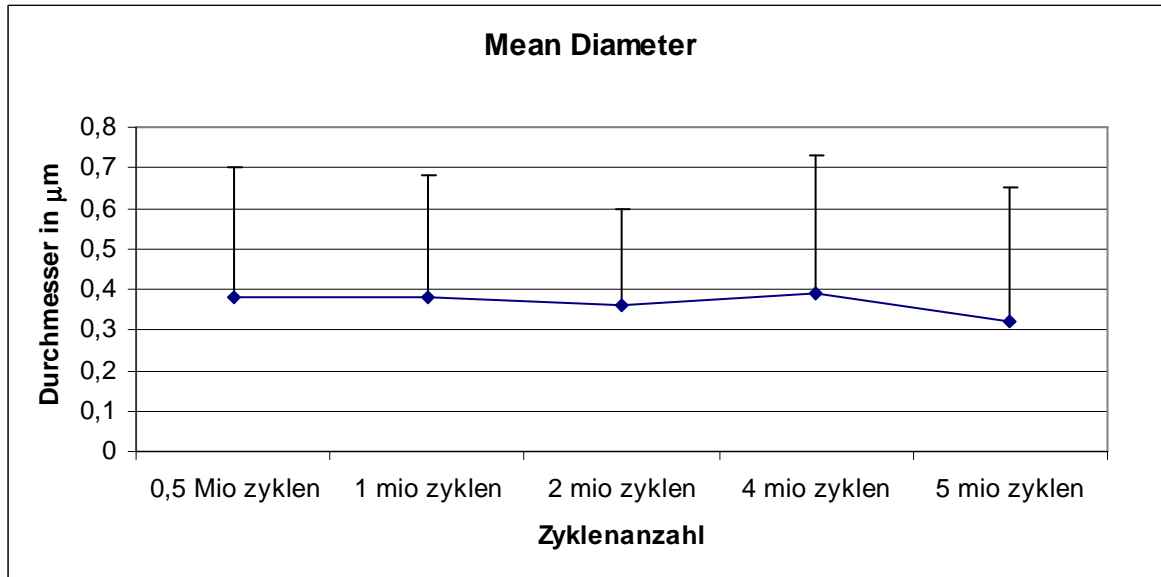


Abb. 33: Stryker X3™ – Verlauf des mittleren Durchmessers

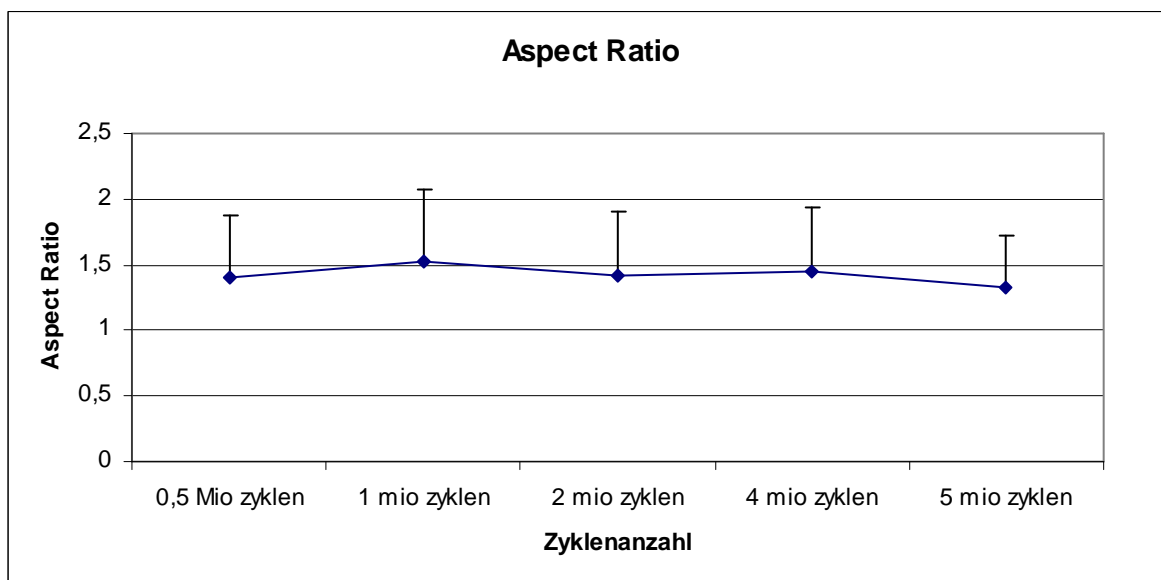


Abb. 34: Stryker X3™ – Verlauf der AR

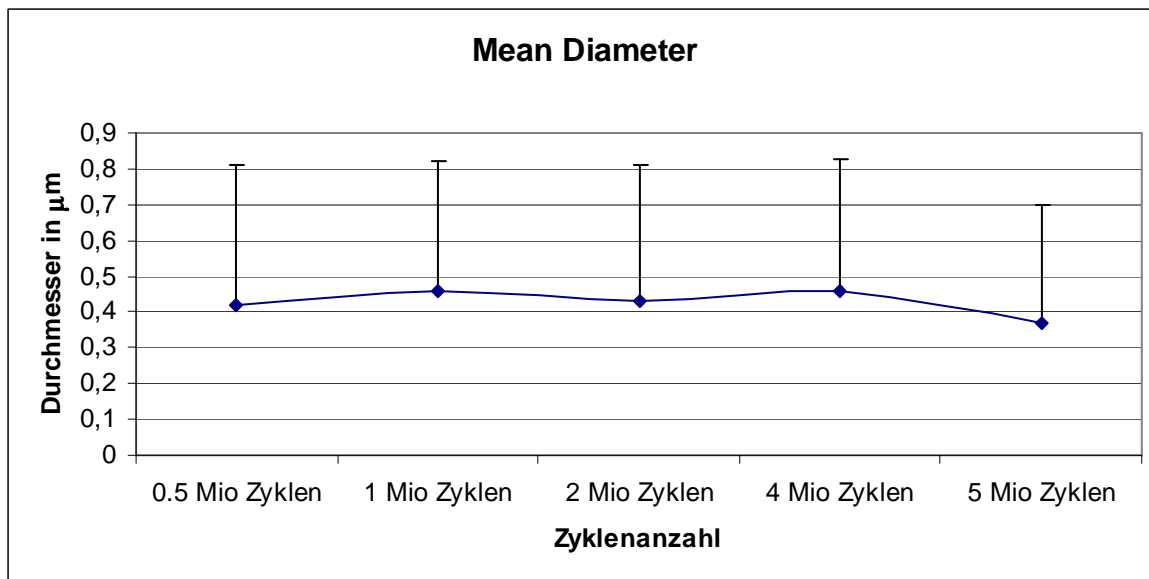


Abb. 35: Zimmer Durasul™ – Verlauf des mittleren Durchmessers

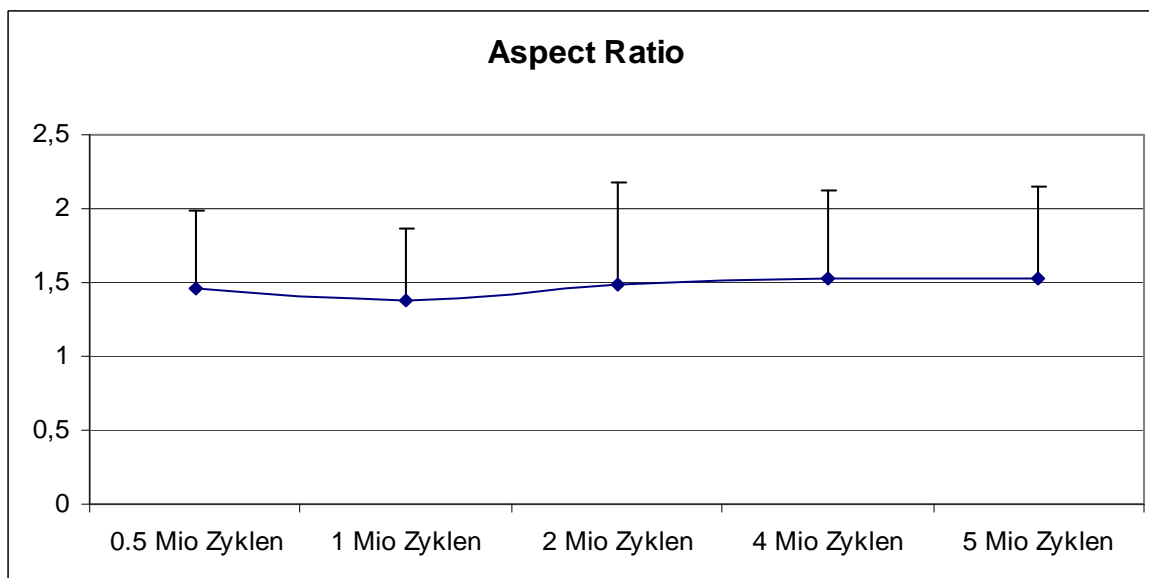


Abb. 36: Zimmer Durasul™ – Verlauf der AR

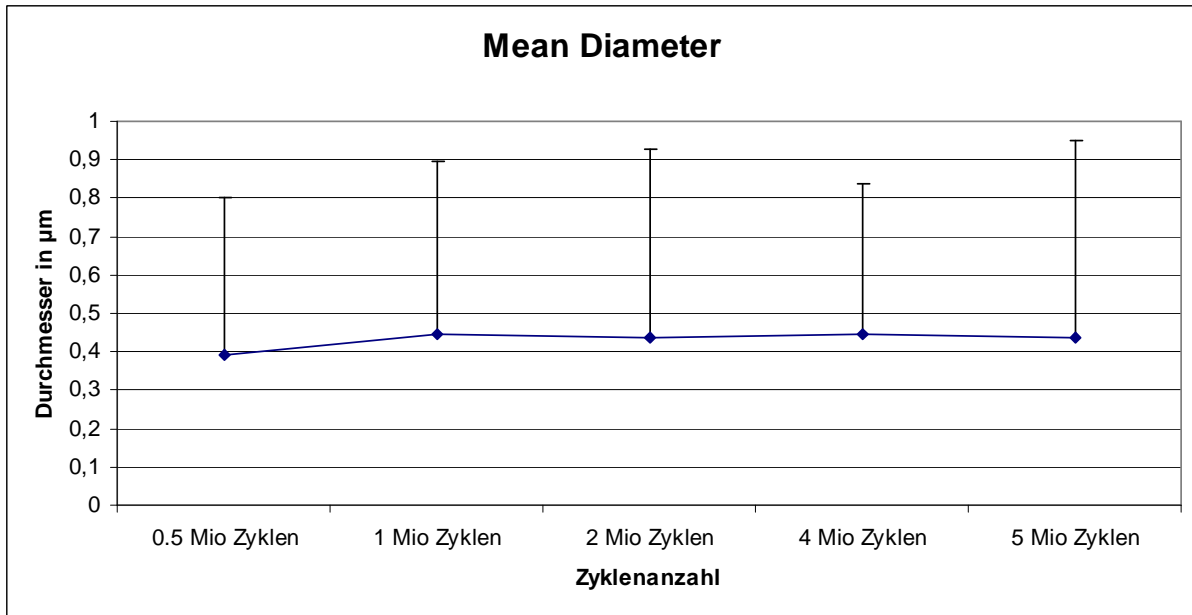


Abb. 37: Zimmer GUR 1050 – Verlauf des mittleren Durchmessers

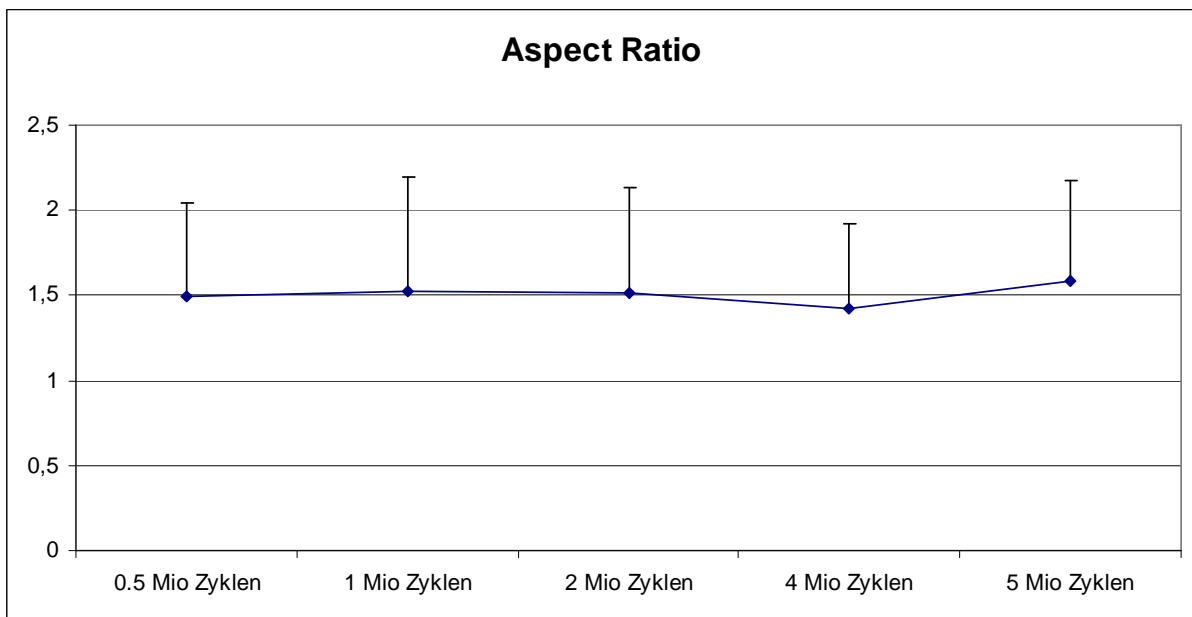


Abb. 38: Zimmer GUR 1050 – Verlauf der AR

4.3 Partikelanzahl

Es ergab sich für A eine Anzahl von 25,3 Mrd. Partikeln pro 1Mio Zyklen, für B 46 Mrd. und für C 204,4 Mrd. Partikel (Abb. 39): Ein signifikanter Unterschied besteht allerdings nur zwischen den XPE-Prothesen und dem Prothesentyp mit einem konventionellem UHMWPE Inlay ($p < 0,05$). Untereinander ergab sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden XPE-Typen ($p > 0,05$).

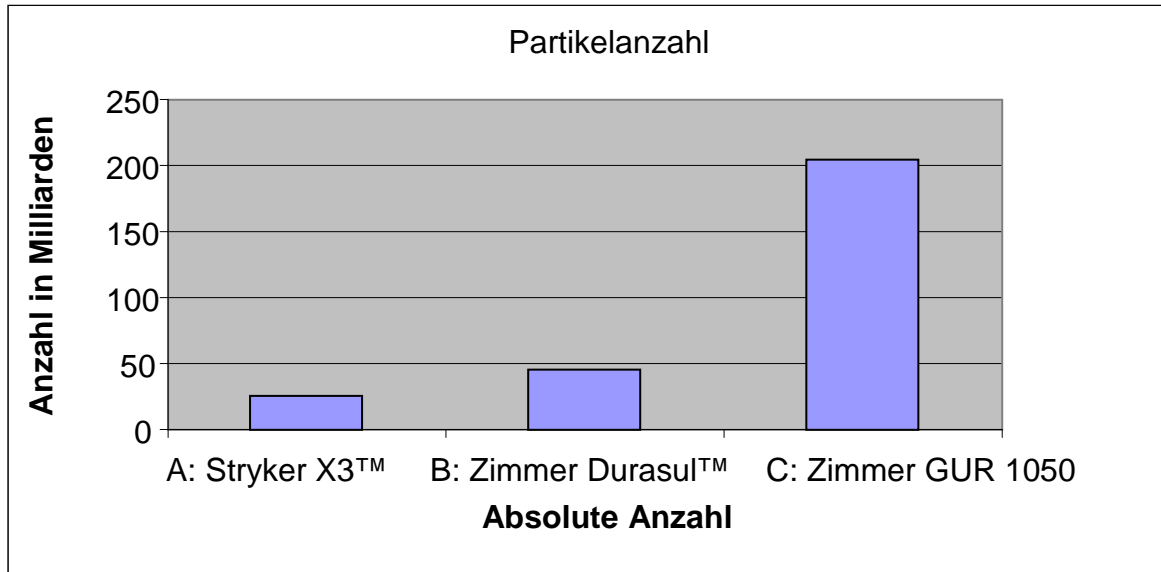


Abbildung 39: Absolute Partikelanzahlen

Abbildung 40 zeigt die absoluten Partikelanzahlen in den Größenspektren $<0,25 \mu\text{m}$, $0,25 - 0,5 \mu\text{m}$, $0,51 \mu\text{m} - 1,0 \mu\text{m}$ und $> 1,0 \mu\text{m}$.

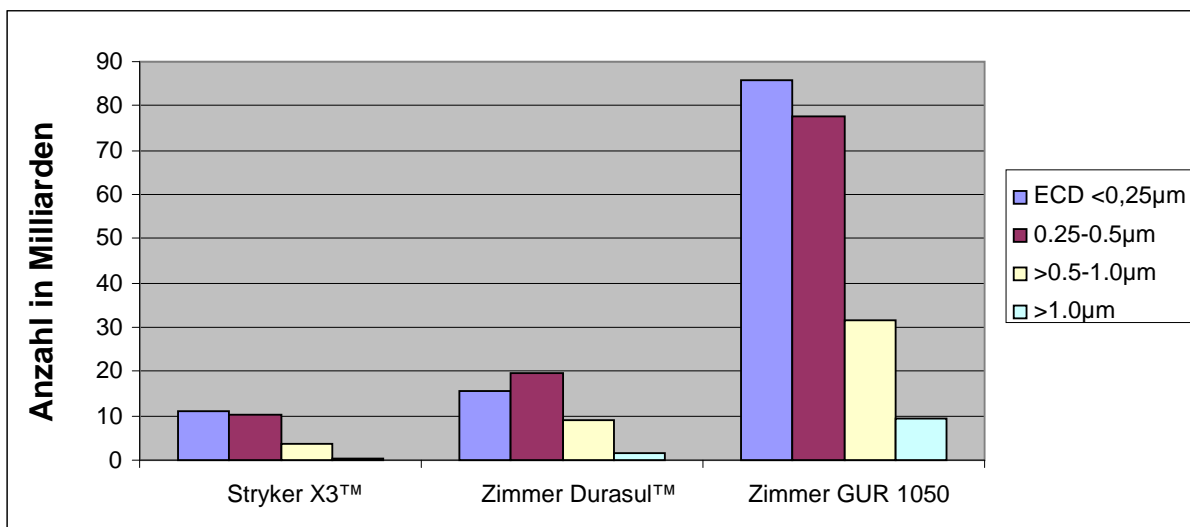


Abbildung 40: Absolute Partikelanzahlen im Verhältnis zum ECD

Hier zeigt sich, dass die meisten Partikel einen ECD von $<0,5 \mu\text{m}$ aufweisen. Der geringste Anteil der Partikel hat einen ECD von $>1,0 \mu\text{m}$. Dies deckt sich mit der prozentualen Verteilung der Partikel gemessen am mean diameter (s.o.).

5. Diskussion

Die Arthrose ist eine weltweit verbreitete Erkrankung der Gelenke und weist in allen ethnischen Gruppen eine hohe Prävalenz auf. Weltweit sind etwa 35 Mio. Menschen betroffen (37). Nach Alter abgestuft, beträgt die Prävalenz bei 20-Jährigen etwa 9 %, bei 34-Jährigen bis 17 % und steigt bei über 65-Jährigen bis auf über 90 % an (157). Klinische Beschwerden konnten bei 3 % der 45- bis 54-Jährigen und bei 15 % im Alter von 65–74 Jahren festgestellt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die klinische Symptomatik im Verlauf dieser chronischen Erkrankung sehr wechselhaft sein kann (157).

Nach Versagen der konservativen Therapie ist die Implantation einer Endoprothese bei manifester Arthrose angezeigt. Die Zahl der endoprothetischen Eingriffe steigt weltweit kontinuierlich an, was nicht zuletzt an höherer Lebenserwartung, hohem Aktivitätsgrad bis ins hohe Alter hinein und an einem zunehmenden Anteil übergewichtiger Patienten liegt. Insbesondere bei Letzteren, welchen bereits in jungen Jahren eine Endoprothese implantiert werden muss, ist bei derzeitigen Standzeiten davon auszugehen, dass sie mindestens einen Prothesenwechsel erleben werden (156).

In der Literatur werden gute Ergebnisse in der Endoprothetik mit Standzeiten von 10 - 15 Jahren angegeben (156). Die aseptische Prothesenlockerung gilt jedoch nach wie vor als Hauptursache für vorzeitiges Prothesenversagen (26;42;46;70;77;89;103;104;110;118;131;144;155;160;171;185;215). Es ist bekannt, dass Abriebpartikel, welche im Rahmen der Artikulation eines Kunstgelenkes entstanden sind, im periprothetischen Gewebe akkumulieren und dort zu einer inflammatorischen Reaktion führen (28;31;39;150;154). Über eine komplexe Signalkaskade kommt es zur periprothetischen Osteolyse, welche letzten Endes in die aseptische Prothesenlockerung mündet (150). Bei gelockerter Prothese ist eine Wechseloperation die notwendige medizinische Konsequenz. Schlechtere Ergebnisse in Bezug auf postoperative Beweglichkeit und Standzeit stellen ein erhebliches Problem nach dem Prothesenwechsel dar, ebenso die durch die Revisionsoperation entstandenen Kosten (156;213).

Der Abrieb der verwendeten Gleitpaarung gilt als Hauptursache für die aseptische Prothesenlockerung. Aus früheren Studien ist bekannt, dass Material, Größe und

Form der Abriebpartikel diesen Prozess maßgeblich beeinflussen (28;54;150). In *in vitro* und *in vivo* Studien konnte gezeigt werden, dass die Immunantwort auf Abriebpartikel im Submikronbereich größer ist als auf größere Partikel (79;114;221). Weiterhin ist auch bekannt, dass elongierte und fibrilläre Abriebpartikel zu ausgeprägteren inflammatorischen Reaktionen führen als runde und homogene Partikel (183).

Es gilt daher, zum einen Materialien mit einem möglichst günstigen Abriebverhalten zu entwickeln, zum anderen sollten die entstandenen Abriebpartikel die inflammatorische Reaktion so gering wie möglich triggern.

Ein Ansatz zur Reduktion des Abriebs stellt die Verwendung von quervernetztem Polyethylen, auch „crosslinked Polyethylen“ (XPE) genannt, dar. In der Hüftendoprothetik konnten im Simulatorversuch geringere Abriebraten erzielt werden (22;23;40;89;99;127;130;160;195). Auch klinisch zeigt sich nun eine zunehmende Verwendung bei guten Resultaten von XPE im Bereich der Hüftendoprothetik (98). In einem aktuellen Review von *Kurtz et al.* konnte die Überlegenheit von XPE im klinischen Einsatz nachgewiesen werden, zumindest über einen Zeitraum von max. 10 Jahren nach Implantation (98). Hauptzielgrößen waren hierbei radiologisch nachweisbarer linearer Verschleiß und periprotetische Osteolysen. In beiden Punkten war XPE hierbei konventionellem UHMWPE überlegen (98).

Auch im Bereich des Kniegelenks konnte in einer Studie von *Utzschneider et al.* bereits der Vorteil von XPE hinsichtlich geringerer Abriebraten gegenüber UHMWPE nachgewiesen werden (198). Dennoch ist ein Großteil der Operateure skeptisch was den klinischen Einsatz von XPE angeht. Dies liegt insbesondere in der differenzierten Biomechanik des Kniegelenks begründet (9;50;160;220). Im Gegensatz zum Hüftgelenk mit einer reinen Gleitbewegung, führt das Knie eine Rollgleit- mit einer geringen Rotationsbewegung aus (92;160). Dies resultiert in wechselnden Tribokontaktzonen mit unterschiedlichen Belastungsspitzen, welche das Risiko für eine höhere Abriebentstehungen oder Ermüdungserscheinungen im Polyethylen, wie Delamination oder komplettes Inlayversagen durch Materialbruch, deutlich erhöhen (120). Durch das Crosslinking des Polyethylens wird nicht nur die Abriebresistenz erhöht, sondern gleichzeitig mechanische Eigenschaften wie Ermüdungswiderstand und Zugfestigkeit vermindert (8;20;21;50;149;160;161). Einige simulator-gestützte Untersuchungen an Kniegelenken bestätigen das verbesserte Abriebverhalten von quervernetztem Polyethylen (3;120;133;197). Da Polyethylen im Bereich der

Knieendoprothetik im Vergleich zur Hüfte das einzige Standardgleitpaarungsmaterial ist, ist es um so wichtiger, die Effekte des Crosslinking auf das Polyethylen hinsichtlich Abriebverhalten und Größe, Anzahl und Form der Abriebpartikel zu untersuchen (99).

Die vorliegende Untersuchung stütze sich auf aktuell kommerziell erhältliche Knieprothesendesigns, welche quervernetztes Polyethylen als Tibiainlay verwenden. Es handelt sich hierbei zum einen um die Oberflächenersatzprothese Scorpio® unter Verwendung des quervernetzten Polyethylen-Inlays X3™ der Fa. Stryker, zum anderen um die Oberflächenersatzprothese Natural Knee II® in Kombination mit dem quervernetzten Polyethylen-Inlay Durasul™ der Fa. Zimmer. Ein *in vitro* Vergleich von Partikelanzahl, -größe und Morphologie dieser Modelle im Vergleich zur Oberflächenersatzprothese Natural Knee II® in Kombination mit konventionellem UHMWPE hat bisher nicht stattgefunden. Bei allen verwendeten Prothesenvarianten handelt es sich um fixed-bearing Knieprothesendesigns.

Die neuerdings angewandten PE-Inlays (X3™, Durasul™) unterscheiden sich vor allem in der Art der Quervernetzung. Prinzipiell gibt es zwei Arten, UHMWPE höhergradig zu vernetzen (161). Beim Annealingprozess (unterhalb des Schmelzpunktes) kommt es mitunter zur Entstehung von freien Radikalen, welche zu einer Oxidation des Polyethylens führen können und damit zu einem frühzeitigen Materialversagen (161). Auf der anderen Seite besteht die Möglichkeit, UHMWPE mittels des Remeltingprozesses zu vernetzen (oberhalb des Schmelzpunktes). Bei diesem Verfahren kommt es einerseits zur Eliminierung freier Radikale, jedoch wird die Ermüdungsbelastbarkeit erheblich beansprucht (161).

Wie bereits angesprochen, wurde in einer vorausgegangenen Studie von *Utzschneider et al.* bereits untersucht, inwiefern der Annealing- und der Remelting-Prozess beim Vernetzungsverfahren die Abriebraten des Polyethylens beeinflussen (198). Es zeigte sich hier, dass die XPE-Inlays im Vergleich zu den konventionellen UHMWPE-Inlays auch im Knie signifikant geringeren Abrieb produzierten ($p < 0,05$). Das Scorpio® Prothesendesign mit dem XPE-Inlay X3™, welches mittels sequentieller Bestrahlung und eines Annealingprozess hergestellt wird, zeigte verringerten Abrieb im Vergleich zu den Prothesendesigns, welche XPE-Inlays nutzen, die mittels der Remeltingtechnik produziert werden (198).

Bislang wurden die Parameter Größe, Form und Anzahl der Abriebpartikel, in der Kniegelenkendoprothetik im Vergleich zur Hüftgelenkendoprothetik nur unzureichend untersucht (3;5). Ziel der vorliegenden Arbeit war die im Kniesimulator erzeugten Abriebpartikel auf Größe, Form und Anzahl hin zu untersuchen, da diese Parameter einen entscheidenden Einfluss auf die biologische Reaktion *in vivo* haben (31;39;54;81;150).

In vorausgegangenen Studien konnte teilweise bereits nachgewiesen werden, dass XPE-Partikel im Vergleich zu konventionellen UHMWPE Partikeln tendenziell kleiner sind und einen größeren Gesamtanteil an Partikeln haben, welche im phagozytierbaren Bereich liegen (43;86). Dies wiederum spricht für eine höhere biologische Aktivität (43;54).

Zur Partikelanalyse wurden deshalb die genannten drei Prothesendesigns miteinander verglichen. Für eine höhere Validität wurden von jedem Knieprothesen-Design drei Versuchsreihen durchlaufen (198). Jedes der drei Oberflächenersatzsysteme wurde nur mit dem vom Hersteller gelieferten, dazugehörigen Inlay getestet.

Im Vordergrund dieser Arbeit steht die Separation und Analyse der Abriebpartikel. Dies erfolgte testgerecht den Anforderungen der ISO entsprechend in einem Kniesimulator vom Typ „Stallforth/Ungethüm“ (82;186). Der artikulierende Anteil der jeweiligen im Simulator getesteten Prothese stand in 25 %-igem, mykoplasmen- und endotoxinfreien fetalem Kälberserum. Einige Autoren konnten auch einen Einfluss des Testmediums auf die Abriebentstehung nachweisen (10;168;192;199). Dies zeigt sich unter anderem in einer Studie von *Besong et al.* aus dem Jahre 1999. Die Autoren verglichen quantitativ und qualitativ den Abrieb von UHMWPE aus Hüftgelenkssimulatoren (15). Es konnte gezeigt werden, dass deionisiertes Wasser im Vergleich zu verdünntem Kälberserum als Testmedium zu einem 14-fach erhöhten UHMWPE-Abrieb führt. Ferner zeigte die Partikelanalyse, dass die Partikelmorphologie der Serum-Partikel *in vivo* Partikeln aus periartikulärem Gewebe, welches bei Revisionsoperationen gewonnen wurde, näher kommt als die der „Wasser-Partikel“ (15), weshalb diese Methode für diese Studie gewählt worden war.

Das abriebpartikelhaltige Serum wurde dann entnommen und die Tribokontaktzone wurde mit 0,9% NaCl gespült. Ob bei diesem Vorgang Abriebpartikel im Simulator oder den Gelenkflächen verbleiben, konnte nicht ausgeschlossen werden. Inwiefern

dieser potentielle Verlust an Abriebpartikeln die Ergebnisse beeinflusst, ist in der gängigen Literatur nicht beschrieben.

Sämtliche Partikel wurden mittels der Säuredigestionsmethode (Acid digestion) isoliert (141). *Niedzwiecki et al.* fanden zwischen den gängigen Serum-Denaturierungs-Methoden keinen Unterschied (141). In der angesprochenen Veröffentlichung verglich *Niedzwiecki* die Digestionsmethoden mittels Lauge und Säure mit der enzymatischen Methode zur Denaturierung der Simulator-Sera. Bei allen Methoden konnten in der anschließenden elektronenmikroskopischen Analyse Partikel nachgewiesen werden. In der Kontroll-Gruppe ergab sich kein Nachweis von Abriebpartikeln. Daraus kann man schließen, dass alle drei Denaturierungsmethoden zur Partikelisolierung aus Simulator-Serum geeignet sind.

Im Anschluss an die Säuredigestion wurden die Proben auf eine Filtermembran vakuumfiltriert. Es ist bekannt, dass die verwendete Filtermembran einen Einfluss auf die Größenverteilung der Partikel hat (175). *Scott et al.* empfehlen einen Filter mit einer Porengröße von 0,05 μm (175). Wir nutzten die o.g. Filtermembran mit einer Porengröße von lediglich 0,02 μm . Dies hat jedoch immer noch zur Folge, dass sämtliche Partikel mit einem geringeren Durchmesser als 0,02 μm nicht nachgewiesen werden können. Inwieweit dies einen Einfluss auf das durchschnittliche Partikelgrößengesamtspektrum hat, bleibt offen.

Die elektronenmikroskopische Analyse der Partikel erfolgte gemäß den Empfehlungen der „International Standard Organisation (ISO)“ und der „American Society for Testing and Materials“ (ASTM) (6;83). Sowohl die elektronenmikroskopische Untersuchung als auch die anschließende Auswertung mit Hilfe einer Fotoanalysesoftware sind einer geringen Subjektivität des Untersuchers unterworfen, insbesondere in Bezug auf die Feineinstellungen am REM zur Darstellung der Abriebpartikel. Es ist davon auszugehen, dass solche individuellen Unterschiede ubiquitär und schlichtweg nicht vermeidbar sind. Es gibt derzeit seitens der ISO oder der ASTM keine Empfehlungen bezüglich der Feineinstellungen am REM. Bei dem vorliegenden Gerät ist die Auswertung auf einen SE-1 Detektor beschränkt und setzt damit ein Hochvakuum voraus. Dies wiederum bedingt ein „Sputter-Coating“ der Probe, in unserem Falle der verwendeten Filtermembran. Die Zeit des Beschichtungsvorganges sollte unserer Erfahrung nach 60 Sekunden nicht überschreiten, da eine übermäßige Goldschicht zu einer Verschleierung der

Partikelmorphologie und damit zu einer Ergebnisverfälschung führen kann. Diesbezüglich gibt es derzeit noch keine veröffentlichten Daten.

Größe und Form der Partikel konnten insgesamt nur soweit beurteilt werden, wie es im Rahmen der technischen Möglichkeiten möglich war. Gerade bei Partikeln im Nanometerbereich ist die Auflösung des Rasterelektronenmikroskops begrenzt, eine detaillierte Analyse war hier nicht mehr möglich.

Eine energiedispersive Röntgenspektroskopie (EDX) zur Materialanalytik der untersuchten Partikel war nicht möglich. Eine Kontrolle der Ergebnisse erfolgte durch Denaturierung und Analyse von partikelfreiem Serum. Hier konnten im REM bei identischer Methodik keine Partikel nachgewiesen werden. Eine Verunreinigung der Proben ist somit weitestgehend ausgeschlossen.

Obwohl die Rasterelektronenmikroskopie das Mittel der Wahl zur Analyse von Abriebpartikeln ist (46;54;83;175), fehlt die Möglichkeit zur Analyse des Abriebs in der dritten Dimension, d.h. die Tiefe der Partikel kann nicht gemessen werden. In der Literatur geht man daher in der Regel von einer sphärischen Form der Abriebpartikel aus (176). Diese Tatsache kann theoretisch die Ergebnisse beeinflussen, insbesondere die Berechnung der Partikelanzahl. Denn bei diesem Verfahren wurde im Rahmen dieser Arbeit eine Formel entwickelt, welche eine sphärische Form der Partikel voraussetzt. Dies lässt jedoch jederzeit einen Vergleich der Partikelanzahlen innerhalb dieser Studie zu.

In der eingängigen Literatur gibt es keine einheitlichen Empfehlungen, wie viele Partikel analysiert werden sollten, um adäquate Aussagen treffen zu können. So untersuchten *Tipper et al.* 500 Partikel je Werkstoff (194), *Scott et al.* untersuchten hingegen 10 randomisierte, nicht überlappende Gesichtsfelder mit je ca. 100 Partikeln (175). In der vorliegenden Arbeit wurden jeweils 20 randomisierte, nicht überlappende Gesichtsfelder mit je 200 Partikeln analysiert. Dieses Procedere wurde nach 500'000, 1, 2, 4 und 5 Millionen Zyklen eines jeden Werkstoffes wiederholt. Ferner wurde eine Mischsuspension mit gleichen Anteilen an Serum aller Zyklenanzahlen erstellt. Insgesamt konnten so ca. 70'000 Abriebpartikel analysiert werden.

Die meisten in dieser Arbeit analysierten Abriebpartikel zeigten eine weitestgehend homogene, runde Struktur. Dies entspricht auch den Angaben der Literatur (11;43;122-124;141;175;183). *Sieving et al.* (184) unterteilte die Partikel in vier Untergruppen, gemessen an der Aspect Ratio (AR) und der

Oberflächenbeschaffenheit der Partikel. Ca. 70 % der Partikel waren von runder Struktur. In einem erweiterten Mausmodell konnten *Sieving et al. in vivo* zeigen, dass Partikel von fibrillärer Struktur mit einer $AR \geq 2,4$ zu einer höheren biologischen Aktivität führen, insbesondere in Zusammenhang mit einer rauen Oberflächenbeschaffenheit (183). Eine Studie von *Yang et al.* ergab korrespondierende Ergebnisse (218). In einem Mausmodell konnten die Autoren zeigen, dass Partikel, welche zuvor in einem „Pin-on-disk“ Simulator erzeugt worden waren, mit einer fibrillären Struktur zu einer erhöhten inflammatorischen Aktivität führen. Mit Hilfe der Polymerase-Kettenreaktion (engl. Polymerase Chain Reaction, PCR) konnte in dem entzündeten Gewebe in der Gruppe der Mäuse, denen fibrilläre Partikel injiziert worden waren, eine erhöhte Freisetzung von IL-1 β und TNF- α nachgewiesen werden (218).

In der vorliegenden Arbeit waren über 90% der Partikel rund. Die Oberflächenbeschaffenheit wurde, bedingt durch eine technische Limitierung des REM zur detaillierten Auflösung bei einer Vergrößerung > 10'000-fach, nicht berücksichtigt. Diese Ergebnisse lassen jedoch durchaus den Rückschluss zu, dass die XPE-Partikel in dieser Arbeit keine höhere oder niedrigere biologische Aktivität im Vergleich zu herkömmlichen UHMWPE-Partikeln haben, da die Partikelmorphologie der unterschiedlichen Materialien nur geringfügige Unterschiede aufweist.

Unsere Auswertungen ergaben sogar einen gering größeren Anteil der runden und granulären Partikel der beiden quervernetzten Inlays. Die X3™ Partikel waren zu 95,4% gemäß der Einteilung von *Sieving et al.* rund, die Durasul™-Partikel zu 94,9% und die UHMWPE- Partikel zu 93,4%. Die Unterschiede sind statistisch signifikant ($p < 0,05$). Inwieweit diese geringen Differenzen zu unterschiedlichen inflammatorischen Reaktionen führen können, ist fraglich. Dennoch ist bekannt, dass runde Partikel ein niedrigeres inflammatorisches Potential haben, inwieweit sich hier kleine Unterschiede bereits bemerkbar machen, ist ungeklärt (183).

In der Literatur findet man eine große Spannweite an Partikelgröße und –morphologie. Die Mehrheit der veröffentlichten Ergebnisse zeigt jedoch vorwiegend runde Partikel im Submikron-Bereich sowohl *in vivo* als auch *in vitro* (4;29;88;175). Jedoch gilt als gesichert, dass im Kniesimulator erzeugte Abriebpartikel mit denen, welche *in vivo* bei Wechseloperationen gewonnen wurden, morphologisch weitestgehend übereinstimmen (1;75;95;101;109;178;183). Somit ist indirekt von keiner größeren Ergebnisverfälschung auszugehen. Diese Beobachtung lässt sich

auch bei Untersuchungen von XPE-Partikeln in der jüngsten Literatur feststellen (48;124).

Es ist bekannt, dass die Verwendung von XPE zur einer Reduktion von der absoluten Anzahl von Abriebpartikeln sowohl in Hüft- als auch in Knieprothesen führt (3;5;38;43;117;136;181). *Revell et al.* konnten zeigen, dass eine höhere Menge von Abriebpartikeln mit einer erhöhten Osteolyse einhergeht (158), die zu einer frühzeitigen Lockerung der Prothese führt. Die absolute Partikelanzahl bei gleich bleibendem Abrieblvolumen steigt aber ebenfalls an, wenn die durchschnittliche Größe der einzelnen Partikel abnimmt. Die absolute Partikelanzahl stellt also einen ähnlich wichtigen Parameter in Bezug auf die biologische Aktivität des Abriebs dar. Die Berechnung der Partikelanzahl stützt sich im Wesentlichen darauf, dass im Vorfeld gravimetrische und volumetrische Messungen und Berechnungen bei den getesteten Inlays durchgeführt worden sind (198). Sie geht ferner davon aus, dass alle Partikel ein kugeliges Volumen haben. Angesichts der Werte von Aspect ratio und Rundheit liegt der Vergleich mit einer Kugel als geometrischem Körper zur vereinfachten Berechnung am Nächsten. Geringe Unterschiede im Durchmesser der Partikel können bereits zu deutlichen Volumenschwankungen führen. Eine Einflussnahme anderer geometrischer Körper wurde in der vorliegenden Arbeit hierbei nicht berücksichtigt. Da jedoch alle untersuchten Materialien annähernd identische Formparameter haben, ist dieser Sachverhalt nicht ergebnisrelevant.

Wir konnten für die drei getesteten Kniegelenkendoprothesentypen deutliche Unterschiede in Bezug auf die absolute Quantität der vorliegenden Abriebpartikeln errechnen. So ergab sich für Stryker X3™ eine Anzahl von 25,3 Mrd. Partikeln/Mio. Zyklen, für Zimmer Durasul™ 46 Mrd. und das untersuchte konventionelle Polyethylen 204,4 Mrd. Partikel (jeweils $p < 0,05$). Untereinander ergab sich statistisch kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden XPE-Typen ($p > 0,05$). *Williams et al.* zeigten in einer Kniesimulatorstudie, dass ein Zusammenhang zwischen der Partikelanzahl und dem Crosslinking-Grad (Bestrahlungsdosis) besteht (209). Je höher die Bestrahlungsdosis war und damit der Grad des Crosslinkings, desto weniger Abriebpartikel waren nachweisbar (209). Dies trifft letzten Endes auch für diese Arbeit zu, wobei hier nur eine Aussage bzgl. des Vergleichs der beiden XPE Inlays und dem konventionellem UHMWPE Inlay getroffen werden kann.

Fisher et al. konnten in einem Vergleich von herkömmlichen UHMWPE, „moderately crosslinked“ XPE (5 Mrad) und „highly crosslinked“ XPE (HXLPE, 10 Mrad) eine deutliche Reduktion der Abriebrate bei XLPE in pin-on-plate Versuchen nachweisen (46). In weiterführenden Kniesimulatorversuchen (UHMWPE im Vergleich zu moderately crosslinked PE) konnte ebenfalls eine deutliche Reduktion des Abriebs bei Verwendung von XPE gezeigt werden. Bei der Verwendung von konventionellen GUR1020-Inlays ergab sich eine Abriebrate von $23 \pm 6 \text{ mm}^3 / 10^6$ Zyklen, bei „moderately crosslinked fixed-bearing PE“ eine Abriebrate von $13 \pm 4 \text{ mm}^3 / 10^6$ Zyklen und bei der Verwendung von „moderately crosslinked mobile-bearing PE“ eine Abriebrate von $2 \pm 1 \text{ mm}^3 / 10^6$ Zyklen (46). Jedoch fand sich auch ein erhöhter Anteil von Partikeln mit einer Größe von $<1 \mu\text{m}$ nach der Verwendung von XPE. Hier wäre eine Hochrechnung der absoluten Partikelanzahl notwendig gewesen. Denn die deutlich verminderten Abriebraten korrelieren einerseits mit einer geringeren Partikelanzahl. Jedoch waren die Partikel auch kleiner, was zu einer relativen Erhöhung der Anzahl führen könnte. Dies wiederum würde mit einer höheren biologischen Aktivität korrelieren.

Im Hinblick auf die biologische Gesamtaktivität von Abriebpartikeln bedeutet dies, dass sowohl die Abriebrate eines tribologischen Körpers als auch die Größe der einzelnen Abriebpartikel und deren Hochrechnung auf eine Partikelgesamtanzahl eine zentrale Rolle im Inflammationsprozess spielen. So haben die augenscheinlich geringen Größenunterschiede der vermessenen Partikel (mean Diameter X3™: $0,37 \pm 0,3 \mu\text{m}$; Durasul™: $0,44 \pm 0,37 \mu\text{m}$; GUR1050: $0,44 \pm 0,48 \mu\text{m}$) vor dem Hintergrund der zugrunde liegenden Abriebrate und der daraus resultierenden Partikelanzahl einen wichtigen Stellenwert. Im vorliegenden Versuch wurden trotz der kleinsten durchschnittlichen Partikelgröße für das Scorpio® - Prothesendesign mit dem X3™ Inlay quantitativ am wenigsten Partikel errechnet. Dieser Unterschied zeigt sich auch, wenn man sich auf die Oberfläche der Partikel konzentriert. Auch hier konnten im Rahmen dieser Arbeit signifikante Unterschiede zwischen allen drei Gruppen herausgearbeitet werden ($p < 0,05$).

Vergleicht man diese Ergebnisse mit dem Abrieb in periartikulärem Gewebe bei Knie- und Hüftgelenksrevisionsoperationen, so zeigt sich, dass der Abrieb von Knieprothesen etwas größer ist als der von revidierten Hüftprothesen (13;73;170). So fanden *Schmalzried et al.* bei Wechseloperationen im Bereich des Kniegelenkes Abriebpartikel mit einer durchschnittlichen Fläche von $1,2 \mu\text{m}^2$. Diese verglichen sie

mit Abriebpartikeln nach Hüftgelenksprothesenwechseln. Der Abrieb im Bereich der Hüfte zeigte lediglich eine Größe von $0,61 \mu\text{m}^2$. Die Größenangaben der Partikel dieser Knieprothesen zeigen ferner eine deutlich erhöhte Spannweite im Vergleich zu den Hüftprothesen. Diese Werte korrelieren nicht mit den im Rahmen dieser Studie gemessenen Flächen. Einerseits könnte das an den damals verwendeten „alten“ nicht quervernetzten Polyethylenen liegen. Dies könnte aber auch durch die geringe Fallzahl in der Arbeit von *Schmalzried et al.* begründet sein. Insgesamt untersuchten die Autoren den Abrieb von 10 Fällen mit Wechseloperationen im Bereich des Kniegelenkes (170).

In einer neueren Studie aus dem Jahr 2009 konnten die Autoren *Iwakiri et al.* zeigen, dass *in vivo* gewonnene (durch Kniegelenkspunktion) Abriebpartikel von Patienten mit XPE Inlays generell kleiner, weniger und runder im Vergleich zu Patienten der Kontrollgruppe mit konventionellem UHMWPE Inlay sind (86). Eine mögliche Schlussfolgerung daraus wäre, dass die Abriebpartikel der XPE-Prothesen in Bezug auf Anzahl und Form der Partikel eine geringere biologische Aktivität haben. Die Tatsache jedoch, dass diese Partikel kleiner sind, spricht für eine höhere biologische Aktivität *in vivo*. Allerdings schränken die Gruppenstärken (vier Patienten mit XPE, drei Patienten mit UHMWPE) die Aussagekraft dieser Untersuchung deutlich ein. Darüber hinaus wurde eine Filtermembran mit einer Porengröße von $0,2 \mu\text{m}$ benutzt, so dass die Studie im Hinblick auf kleine Partikelgrößen und auf Partikelanzahlen ihre Schwäche hat. Dennoch korreliert dieses Resultat größtenteils mit unseren Ergebnissen. Auch wir konnten eine deutliche Verringerung der absoluten Partikelanzahl mit einer annähernd gleichen Partikelgröße und -form bei den Kniegelenkprothesenkombinationen finden, die XPE als Werkstoff der Inlays verwendeten.

Minoda et al. fanden im Rahmen von Hüftgelenkswechseloperationen XPE Abriebpartikel, die nach Isolation und Analyse mit konventionellen Partikeln verglichen wurden (124). Auch hier zeigte sich, dass sich im periprothetischen Gewebe weniger, rundere und kleinere Partikel nachweisen ließen (124). *Laurent et al.* konnten bei Hüftsimulatorversuchen eine deutliche Reduktion von XPE-Abriebpartikeln (>90% Reduktion) feststellen, ebenso auch statistisch signifikant kleinere XPE-Abriebpartikel, verglichen mit herkömmlichen UHMWPE (102).

Green et al. konnten zeigen, dass bereits geringe Unterschiede im Größenspektrum von Abriebpartikeln zu unterschiedlichen biologischen Aktivitäten im Zellversuch mit

Makrophagen führen (57). Makrophagenzellkulturen wurden mit UHMWPE-Partikeln der Größenspektren 0,24 µm, 0,45 µm und 1,71 µm (mean diameter) stimuliert. Die 0,24 µm großen Partikel führten hier zur stärksten biologischen Antwortreaktion. Es bleibt unklar, ob diese *in vitro* Ergebnisse *in vivo* übertragbar sind.

In der vorliegenden Arbeit waren die konventionellen UHMWPE Partikel mit einem Durchmesser von $0,44 \pm 0,48$ µm signifikant größer als die XPE- Partikel (X3™: $0,37 \pm 0,30$ µm, Durasul™: $0,44 \pm 0,37$ µm), wobei die Abriebpartikel des XPE-Inlays X3™ am kleinsten waren ($p < 0,05$). Es bleibt fraglich, inwieweit diese Resultate Rückschlüsse auf unterschiedliche biologische Aktivitäten zulassen, da es sich hier um Unterschiede im Nanometerbereich handelt.

Außerdem konnte gezeigt werden, dass sich die Partikelgröße und Morphologie im Verlauf der insgesamt 5'000'000 Zyklen nicht ändern. Grundlegend war hier die Fragestellung, inwieweit Veränderungen der Tribokontaktzone zwischen Beginn und Ende der Simulatortests Auswirkungen auf die Partikelgröße und -morphologie haben (198). Der zeitliche Verlauf der Abriebversuche im Kniegelenksimulator zeigte keinen Einfluss auf die Partikelgröße, -form und -anzahl, weder hinsichtlich der konventionellen noch der quervernetzten Inlays. Es bleibt jedoch unklar, inwieweit sich das Partikelspektrum im Langzeitverlauf ändert.

Man weiß heutzutage, dass bei der Bestrahlung von Polyethylen freie Radikale entstehen können (14;35;98;147). Aus diesem Grunde werden mit Gamma- oder Elektronenstrahlung behandelte Polyethylenkomponenten einer anschließenden oder intermittierenden Wärmebehandlung zugeführt. Es bleiben zwei gängige Methoden zur Wärmebehandlung: Bei der Erhitzung des Polyethylens oberhalb des Schmelzpunktes („Remelting, z.B. bei Durasul™) werden zwar nahezu sämtliche freie Radikale abgefangen, dafür büßt das Material andere, wesentliche Eigenschaften ein, z.B. Zugeigenschaften, Kompressionseigenschaften und Bruchfestigkeit (108). Diese negativen Effekte sind bei einer Wärmebehandlung unterhalb des Schmelzpunktes nicht haupttragig, dafür persistieren hier freie Radikale, welche wiederum zu einer Oxidation des Polyethylen führen können (108). Eine weitere Alternative stellt hierbei die sequentielle Bestrahlung und Wärmebehandlung unterhalb des Schmelzpunktes dar (z.B. bei X3™). Hierdurch wird eine hohe Oxidationsresistenz gewährleistet und dennoch werden die positiven mechanischen Eigenschaften des Polyethylen weniger beeinträchtigt (200).

Der „Crosslinking“-Effekt führt also zu einer komplexen Änderung des Polyethylen auf molekularer Ebene. Mechanisch gesehen kommt es zu einer Zunahme der Abriebfestigkeit und zum anderen auch der Zugfestigkeit des Polyethylen (163). Weiter beeinträchtigt das „Crosslinking“ verschiedene mechanische Eigenschaften wie z.B. eine Abnahme der Zähigkeit, Zugfestigkeit, Festigkeit an Dehngrenzen, des Elastizitätsmoduls, der Festigkeit und Bruchfestigkeit (8). Das statische und dynamische Frakturverhalten ist somit negativ verändert (148). Es besteht im Langzeitverlauf eine erhöhte Gefahr Rissen im XPE-Inlay, was auch die Oberfläche des Inlays nachhaltig verändern kann. Eine durch Risse aufgeraute Oberfläche verändert jedoch das Abriebverhalten, das wiederum eine Veränderung der Partikelgröße, -morphologie und -anzahl nach sich ziehen kann. Diese Tatsache erklärt vielleicht die auch heute noch vorherrschende Zurückhaltung bei der Verwendung von XPE-Inlays in der Knieendoprothetik. *Utzschneider et al.* konnten jedoch in einer Simulatorstudie bei einer Auswahl verschiedener XPE-Typen im Vergleich zu konventionellem Polyethylen keine derartigen Veränderungen nachweisen (198). In der durchgeführten Partikelanalyse konnten ebenfalls keine Inlayfragmente gefunden werden, die einen Rückschluss auf mögliche Absprengungen liefern könnten.

Es gibt bisher nur wenige klinische Daten zur Verwendung von XPE in der Knieendoprothetik. Lediglich *Hodrick et al.* verglichen in einer klinischen Studie jeweils 100 Patienten, die einen bikondylären Oberflächenersatz zum einen mit einem konventionellem UHMWPE Inlay (Zimmer, Natural Knee ®) und zum anderen mit einem XPE Inlay (Durasul™) erhielten. Nach einer Nachuntersuchung von durchschnittlich 75 Monaten ergab sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen hinsichtlich Materialversagen und periprothetischen Osteolysen (67).

In Anbetracht der durchgeführten Studie kann abschließend behauptet werden, dass crosslinked Polyethylen-Inlays eine gute Alternative zu konventionellen Inlays darstellen können. Durch ihren im Simulatorversuch gravimetrisch nachgewiesenen geringeren Abrieb (198) und durch die überwiegend runde Partikelmorphologie und insbesondere die geringen Partikelanzahlen müssten sie zu einer Verminderung der Inzidenz aseptischer Lockerungen beitragen. Der Prozess des Crosslinking führt zwar zur Einbuße wichtiger Materialeigenschaften. Dies konnte aber aufgrund der gewonnen Daten das Überleben der Prothesen nicht negativ beeinflussen.

Die Ergebnisse der Simulatorversuche müssen im Vergleich mit bereits durchgeführten klinischen Untersuchungen gewertet werden. Während Simulatorversuche unter idealisierten, kontrollierten Bedingungen verlaufen, können individuelle anatomische Varianten oder suboptimale Implantatimplantationen, wie z.B. Achsabweichungen, Einfluss auf die klinischen Ergebnisse nehmen (33;69;107). So beispielsweise zeigen *in vivo* benutzte Inlays andere Abriebmuster als *in vitro* getestete Inlays (191). Im Simulatorversuch werden auch keine größeren Flexionsbewegungen, die z.B. beim Treppensteigen oder beim Aufstehen aus einer tiefen Position erforderlich sind, berücksichtigt (186), was wiederum einen Einfluss auf Anzahl, Größe und Form der Abriebpartikel haben könnte.

Im Rahmen dieser Untersuchungen bleibt ungeklärt, wie sich Abriebrate, Partikelgröße und -morphologie sowie Partikelanzahl im langfristigen Verlauf (> 5 Mio. Zyklen) weiter entwickeln. Auch ist unklar, ob die geringfügig kleineren Partikelgrößen bei XPE-Inlays Auswirkungen auf die biologische Aktivität haben. Für diese Fragestellungen wären einerseits Simulatorversuche mit einer noch größeren Zyklenanzahl erforderlich, andererseits sollten nicht nur *in vitro* Studien in Betracht gezogen werden, welche den Einfluss von Abriebpartikeln isoliert auf einzelne Zellreihen untersuchen. Vielmehr sollten zusätzlich *in vivo* Studienmodelle durchgeführt werden, da die aseptische Reaktion auf Abriebpartikel ein nachgewiesener vielseitiger und komplexer Prozess ist (150).

6. Zusammenfassung

In der Endoprothetik sind Abriebpartikel von Polyethylen-Inlays ursächlich für aseptische Prothesenlockerungen und damit für die Limitierung der „Standzeiten“ dieser Prothesen verantwortlich. In der Hüftgelenkendoprothetik finden zunehmend, im Gegensatz zur Knieendoprothetik, Inlays aus quervernetztem Polyethylen klinische Anwendung. Die Zurückhaltung beruht im Allgemeinen auf der Angst vor frühzeitigem Materialversagen bei nicht ausreichend evaluierten biomechanischen Testungen.

Die Entwicklung dieser neuen Materialien war Anlass, drei bikondyläre fixed-bearing Knieoberflächenersatzprothesen mit unterschiedlichen Polyethyleninlays in Simulatorversuchen zu testen. Bei zwei dieser Prothesen bestehen die dazugehörigen Inlays aus hochvernetztem Polyethylen (XPE X3™ vom Modell Scorpio® der Fa. Stryker und XPE Durasul™ vom Modell Natural Knee II® der Fa. Zimmer). Als Vergleich diente die Kniegelenkprothese Natural Knee II® mit dem konventionellem Polyethyleninlay (PE GUR 1050) der Fa. Zimmer. Im Vorfeld waren diese Modelle bereits im Rahmen einer anderen Untersuchung mechanisch und tribologisch getestet worden.

Die Separation und Analyse der Polyethylenpartikel hinsichtlich Größe, Morphologie und Anzahl waren Zielparameter dieser Arbeit. Diese Auswertung erscheint wesentlich vor dem Hintergrund, da in vorausgegangenen Studien gezeigt werden konnte, dass diese Parameter einen entscheidenden Einfluss auf das Ausmaß der biologischen Reaktion haben, welche letzten Endes in eine Osteolyse mündet, die dann die aseptische Prothesenlockerung nach sich zieht.

Sämtliche Untersuchungen wurden unter identischen Voraussetzungen durchgeführt. Zur Erzeugung des Polyethylen-Abriebes dienten Kniesimulatoren vom Typ Stallforth/Ungethüm. Nach Separation der Partikel aus dem Testmedium der vorausgegangenen Simulatorversuche mit Hilfe der Säuredigestion, wurden die separierten Abriebpartikel auf einem Nano-Porenfilter abfiltriert und nach einer Goldbeschichtung des Filters elektronenmikroskopisch untersucht. Von jedem Filter wurden 20 randomisierte, nicht überlappende Bilder bei einer 5'000-10'000-fachen Vergrößerung angefertigt. Die gespeicherten Bilder wurden anschließend mit Hilfe einer Fotoanalysesoftware mit Graustufenerkennung digital ausgewertet und die Partikel nach Größe und Morphologieparametern kategorisiert. Die Partikelanzahl

wurde nach einer eigens hierfür entwickelten Formel errechnet. Diese ermittelt sich aus dem hochgerechneten Volumen der Partikel und dem gravimetrischen/volumetrischen Abrieb des Inlays selbst.

Das Partikelspektrum ergab bei allen drei Materialkombinationen rundliche, granuläre und nur wenig fibrilläre Partikel. Insgesamt zeigten die Abriebpartikel der XPE-Inlays X3™ und Durasul™ einen gering höheren Anteil runder und granulärer Abriebpartikel im Vergleich zum herkömmlichen UHMWPE.

Das Partikelgrößenspektrum zeigte annähernd gleiche Werte für alle drei Gruppen. Lediglich die Partikel beim XPE X3™-Inlay waren im Nanometerbereich kleiner ($p < 0,05$). Eine Änderung der Partikelgröße und –Morphologie aller drei Gruppen während der 5'000'000 Zyklen war ebenfalls im Nanometerbereich nachweisbar, jedoch ergaben sich keine deutlichen Ergebnisveränderungen über den gesamten Zeitraum.

Der größte Unterschied aller drei untersuchten Materialkombinationen ergab sich im Hinblick auf die Partikelanzahl der XPE- und UHMWPE -Inlays. So ergab sich für Stryker X3™ eine Anzahl von 25,3 Mrd. Partikeln/Mio. Zyklen, für Zimmer Durasul™ 46 Mrd. und für Zimmer GUR 1050 204,4 Mrd. Partikel.

Die Ergebnisse dieser Arbeit zeigen, dass die Verwendung von XPE als Werkstoff bei Knieprotheseninlays zu geringfügig kleineren Partikeln, vor allem aber zu einer deutlichen Reduktion der Abriebpartikel führt. Im Hinblick auf die potentielle inflammatorische Aktivität könnten die Partikel beim Modell Scorpio® (Fa. Stryker) mit dem Inlay X3™, aufgrund der stark reduzierten Partikelanzahl bei nur geringfügig kleineren Partikeln (im Nanometerbereich), zu einer erniedrigten biologischen Aktivität *in vivo* führen. Die Abriebpartikel beim Modell Natural Knee II® (Fa. Zimmer) mit dem Inlay Durasul™ zeigten ebenfalls eine deutliche Reduktion der Partikelanzahl im Vergleich zum konventionellem UHMWPE-Inlay, ferner eine ähnliche Größenverteilung der Abriebpartikel. Auch dies spricht insgesamt für eine geringere biologische Aktivität der Abriebpartikel *in vivo*.

Der Einsatz von „crosslinked Polyethylen“ in der Kniegelenkendoprothetik erscheint vor dem Hintergrund der durchgeführten Partikelanalyse durchaus sinnvoll und erweckt Hoffnung auf reduzierte Entzündungsreaktionen aufgrund der deutlich reduzierten Partikelanzahl ohne wesentliche Größen- und Formänderungen der Partikel, und damit auf längere „Standzeiten“ dieser Prothesen. Es bedarf aber noch zusätzlicher Untersuchungen dieses Werkstoffes *in vivo*, um adäquate Aussagen über die biologische Aktivität der entstandenen Abriebpartikel treffen zu können.

7. Literaturverzeichnis

- (1) Affatato S, Fernandes B, Tucci A, Esposito L, Toni A. Isolation and morphological characterisation of UHMWPE wear debris generated in vitro. *Biomaterials* 2001 Sep;22(17):2325-31.
- (2) Affatato S, Leardini W, Rocchi M, Toni A, Viceconti M. Investigation on wear of knee prostheses under fixed kinematic conditions. *Artif Organs* 2008 Jan;32(1):13-8.
- (3) Akagi M, Asano T, Clarke IC, Niiyama N, Kyomoto M, Nakamura T, et al. Wear and toughness of crosslinked polyethylene for total knee replacements: a study using a simulator and small-punch testing. *J Orthop Res* 2006 Oct;24(10):2021-7.
- (4) Amstutz HC, Campbell P, Kossovsky N, Clarke IC. Mechanism and clinical significance of wear debris-induced osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 1992 Mar;(276):7-18.
- (5) Asano T, Akagi M, Clarke IC, Masuda S, Ishii T, Nakamura T. Dose effects of cross-linking polyethylene for total knee arthroplasty on wear performance and mechanical properties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007 Nov;83(2):615-22.
- (6) ASTM INTERNATIONAL Designation F1877 - 05. Standard Practice for Characterization of Particles. 2009.
- (7) Ayers DC. Maximizing ultra high molecular weight polyethylene performance in total knee replacement. *Instr Course Lect* 2001;50:421-9.
- (8) Baker DA, Hastings RS, Pruitt L. Study of fatigue resistance of chemical and radiation crosslinked medical grade ultrahigh molecular weight polyethylene. *J Biomed Mater Res* 1999 Sep 15;46(4):573-81.
- (9) Bartel DL, Bicknell VL, Wright TM. The effect of conformity, thickness, and material on stresses in ultra-high molecular weight components for total joint replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1986;68(7):1041-51.
- (10) Bell J, Besong AA, Tipper JL, Ingham E, Wroblewski BM, Stone MH, et al. Influence of gelatin and bovine serum lubricants on ultra-high molecular weight polyethylene wear debris generated in in vitro simulations. *Proc Inst Mech Eng [H]* 2000;214(5):513-8.

- (11) Bell J, Tipper JL, Ingham E, Stone MH, Wroblewski BM, Fisher J. Quantitative analysis of UHMWPE wear debris isolated from the periprosthetic femoral tissues from a series of Charnley total hip arthroplasties. *Biomed Mater Eng* 2002;12(2):189-201.
- (12) Benninghoff A. *Anatomie 2 Bände*. Urban & Fischer Verlag; 1994.
- (13) Benz EB, Federman M, Godleski JJ, Bierbaum BE, Thornhill TS, Spector M. Transmission electron microscopy of intracellular particles of polyethylene from joint replacement prostheses: size distribution and cellular response. *Biomaterials* 2001 Nov;22(21):2835-42.
- (14) Besong AA, Tipper JL, Ingham E, Stone MH, Wroblewski BM, Fisher J. Quantitative comparison of wear debris from UHMWPE that has and has not been sterilised by gamma irradiation. *J Bone Joint Surg Br* 1998 Mar;80(2):340-4.
- (15) Besong AA, Tipper JL, Mathews BJ, Ingham E, Stone MH, Fisher J. The influence of lubricant on the morphology of ultra-high molecular weight polyethylene wear debris generated in laboratory tests. *Proc Inst Mech Eng [H]* 1999;213(2):155-8.
- (16) Blaine TA, Rosier RN, Puzas JE, Looney RJ, Reynolds PR, Reynolds SD, et al. Increased levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 protein and messenger RNA in human peripheral blood monocytes due to titanium particles. *J Bone Joint Surg Am* 1996 Aug;78(8):1181-92.
- (17) Blunn GW, Walker PS, Joshi A, Hardinge K. The dominance of cyclic sliding in producing wear in total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res* 1991 Dec;(273):253-60.
- (18) Boonk WJ, van Ketel WG. A possible case of delayed hypersensitivity to ethylene oxide. *Clin Exp Dermatol* 1981 Jul;6(4):385-90.
- (19) Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. *Nature* 2003 May 15;423(6937):337-42.
- (20) Bradford L, Baker D, Ries MD, Pruitt LA. Fatigue crack propagation resistance of highly crosslinked polyethylene. *Clin Orthop Relat Res* 2004 Dec;(429):68-72.
- (21) Bradford L, Kurland R, Sankaran M, Kim H, Pruitt LA, Ries MD. Early failure due to osteolysis associated with contemporary highly cross-linked ultra-high molecular weight polyethylene. A case report. *J Bone Joint Surg Am* 2004 May;86-A(5):1051-6.

- (22) Bragdon CR, Jasty M, Muratoglu OK, O'Connor DO, Harris WH. Third-body wear of highly cross-linked polyethylene in a hip simulator. *J Arthroplasty* 2003 Aug;18(5):553-61.
- (23) Bragdon CR, Kwon YM, Geller JA, Greene ME, Freiberg AA, Harris WH, et al. Minimum 6-year followup of highly cross-linked polyethylene in THA. *Clin Orthop Relat Res* 2007 Dec;465:122-7.
- (24) Brinckmann PFW. *Orthopädische Biomechanik*. Stuttgart: Thieme; 2000.
- (25) Buechel FF, Pappas MJ. New Jersey low contact stress knee replacement system. Ten-year evaluation of meniscal bearings. *Orthop Clin North Am* 1989 Apr;20(2):147-77.
- (26) Cadambi A, Engh GA, Dwyer KA, Vinh TN. Osteolysis of the distal femur after total knee arthroplasty. *J Arthroplasty* 1994 Dec;9(6):579-94.
- (27) Calonius O, Saikko V. Analysis of polyethylene particles produced in different wear conditions in vitro. *Clin Orthop Relat Res* 2002 Jun;(399):219-30.
- (28) Campbell P, Doorn P, Dorey F, Amstutz HC. Wear and morphology of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles from total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng [H]* 1996;210(3):167-74.
- (29) Campbell P, Ma S, Yeom B, McKellop H, Schmalzried TP, Amstutz HC. Isolation of predominantly submicron-sized UHMWPE wear particles from periprosthetic tissues. *J Biomed Mater Res* 1995 Jan;29(1):127-31.
- (30) Campbell WC. Interposition of vitallium plates in arthroplasties of the knee. Preliminary report. By Willis C. Campbell, 1940. *Clin Orthop Relat Res* 1988 Jan;(226):3-5.
- (31) Catelas I, Huk OL, Petit A, Zukor DJ, Marchand R, Yahia L. Flow cytometric analysis of macrophage response to ceramic and polyethylene particles: effects of size, concentration, and composition. *J Biomed Mater Res* 1998 Sep 15;41(4):600-7.
- (32) Charnley J. Total hip replacement by low-friction arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1970 Sep;72:7-21.
- (33) Cheng CK, Huang CH, Liau JJ, Huang CH. The influence of surgical malalignment on the contact pressures of fixed and mobile bearing knee prostheses--a biomechanical study. *Clin Biomech (Bristol , Avon)* 2003 Mar;18(3):231-6.

- (34) Collier JP, Sperling DK, Currier JH, Sutula LC, Saum KA, Mayor MB. Impact of gamma sterilization on clinical performance of polyethylene in the knee. *J Arthroplasty* 1996 Jun;11(4):377-89.
- (35) Costa L, Luda MP, Trossarelli L, Brach del Prever EM, Crova M, Gallinaro P. Oxidation in orthopaedic UHMWPE sterilized by gamma-radiation and ethylene oxide. *Biomaterials* 1998 Apr;19(7-9):659-68.
- (36) Coughlan JJ HD. *Encyclopedia of Polymer Science and Engineering*. Wiley, New York, USA: 2007.
- (37) Davis CR, Karl J, Granell R, Kirwan JR, Fasham J, Johansen J, et al. Can biochemical markers serve as surrogates for imaging in knee osteoarthritis? *Arthritis Rheum* 2007 Dec;56(12):4038-47.
- (38) Digas G, Karrholm J, Thanner J, Malchau H, Herberts P. Highly cross-linked polyethylene in cemented THA: randomized study of 61 hips. *Clin Orthop Relat Res* 2003 Dec;(417):126-38.
- (39) Doorn PF, Campbell PA, Amstutz HC. Metal versus polyethylene wear particles in total hip replacements. A review. *Clin Orthop Relat Res* 1996 Aug;(329 Suppl):S206-S216.
- (40) Dumbleton JH, D'Antonio JA, Manley MT, Capello WN, Wang A. The basis for a second-generation highly cross-linked UHMWPE. *Clin Orthop Relat Res* 2006 Dec;453:265-71.
- (41) Dumbleton JH, Manley MT, Edidin AA. A literature review of the association between wear rate and osteolysis in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2002 Aug;17(5):649-61.
- (42) Elke R. [Particle disease. Is tribology a topic in revision surgery?]. *Orthopade* 2001 May;30(5):258-65.
- (43) Endo M, Tipper JL, Barton DC, Stone MH, Ingham E, Fisher J. Comparison of wear, wear debris and functional biological activity of moderately crosslinked and non-crosslinked polyethylenes in hip prostheses. *Proc Inst Mech Eng [H]* 2002;216(2):111-22.
- (44) Engel L. *Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen von Kunststoffschäden*. München, Wien: Hanser; 1978.
- (45) Essner A, Herrera L, Yau SS, Wang A, Dumbleton JH, Manley MT. *Sequentially crosslinked and annealed UHMWPE CR knee wear*. 2005.
- (46) Fisher J, McEwen HM, Tipper JL, Galvin AL, Ingram J, Kamali A, et al. *Wear, debris, and biologic activity of cross-linked polyethylene in the knee*:

benefits and potential concerns. Clin Orthop Relat Res 2004 Nov;(428):114-9.

- (47) Forster MC. Survival analysis of primary cemented total knee arthroplasty: which designs last? J Arthroplasty 2003 Apr;18(3):265-70.
- (48) Galvin AL, Tipper JL, Jennings LM, Stone MH, Jin ZM, Ingham E, et al. Wear and biological activity of highly crosslinked polyethylene in the hip under low serum protein concentrations. Proc Inst Mech Eng [H] 2007 Jan;221(1):1-10.
- (49) Gehrke T, Sers C, Morawietz L, Fernahl G, Neidel J, Frommelt L, et al. Receptor activator of nuclear factor kappaB ligand is expressed in resident and inflammatory cells in aseptic and septic prosthesis loosening. Scand J Rheumatol 2003;32(5):287-94.
- (50) Gencur SJ, Rimnac CM, Kurtz SM. Failure micromechanisms during uniaxial tensile fracture of conventional and highly crosslinked ultra-high molecular weight polyethylenes used in total joint replacements. Biomaterials 2003 Oct;24(22):3947-54.
- (51) Gluck T. Die Invaginationsmethode der Osteo- und Arthroplastik. Berliner klinische Wochenschrift 1890;19:732-6.
- (52) Goodman SB, Chin RC, Magee FP. Prostaglandin E2 production by the membrane surrounding loose and fixated cemented tibial hemiarthroplasties in the rabbit knee. Clin Orthop Relat Res 1992 Nov;(284):283-7.
- (53) Goodman SB, Fornasier VL, Lee J, Kei J. The histological effects of the implantation of different sizes of polyethylene particles in the rabbit tibia. J Biomed Mater Res 1990 Apr;24(4):517-24.
- (54) Green TR, Fisher J, Matthews JB, Stone MH, Ingham E. Effect of size and dose on bone resorption activity of macrophages by in vitro clinically relevant ultra high molecular weight polyethylene particles. J Biomed Mater Res 2000 Sep;53(5):490-7.
- (55) Green TR, Fisher J, Stone M, Wroblewski BM, Ingham E. Polyethylene particles of a 'critical size' are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro. Biomaterials 1998 Dec;19(24):2297-302.
- (56) Greenbaum ES, Burroughs BB, Harris WH, Muratoglu OK. Effect of lipid absorption on wear and compressive properties of unirradiated and highly crosslinked UHMWPE: an in vitro experimental model. Biomaterials 2004 Aug;25(18):4479-84.

- (57) Grupp TM, Stulberg D, Kaddick C, Maas A, Fritz B, Schwiesau J, et al. Fixed bearing knee congruency -- influence on contact mechanics, abrasive wear and kinematics. *Int J Artif Organs* 2009 Apr;32(4):213-23.
- (58) Gunston FH. Polycentric knee arthroplasty. Prosthetic simulation of normal knee movement. *J Bone Joint Surg Br* 1971 May;53(2):272-7.
- (59) Gunston FH. Polycentric knee arthroplasty. Prosthetic simulation of normal knee movement: interim report. *Clin Orthop Relat Res* 1973 Jul;(94):128-35.
- (60) Gunston FH, MacKenzie RI. Complications of polycentric knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1976 Oct;(120):11-7.
- (61) Haynes DR, Boyle SJ, Rogers SD, Howie DW, Vernon-Roberts B. Variation in cytokines induced by particles from different prosthetic materials. *Clin Orthop Relat Res* 1998 Jul;(352):223-30.
- (62) Haynes DR, Crotti TN, Potter AE, Loric M, Atkins GJ, Howie DW, et al. The osteoclastogenic molecules RANKL and RANK are associated with periprosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg Br* 2001 Aug;83(6):902-11.
- (63) Haynes DR, Crotti TN, Zreiqat H. Regulation of osteoclast activity in peri-implant tissues. *Biomaterials* 2004 Sep;25(20):4877-85.
- (64) Healy WL, Iorio R. Implant selection and cost for total joint arthroplasty: conflict between surgeons and hospitals. *Clin Orthop Relat Res* 2007;457:57-63.
- (65) Hirakawa K, Bauer TW, Stulberg BN, Wilde AH. Comparison and quantitation of wear debris of failed total hip and total knee arthroplasty. *J Biomed Mater Res* 1996 Jun;31(2):257-63.
- (66) Ho FY, Ma HM, Liao JJ, Yeh CR, Huang CH. Mobile-bearing knees reduce rotational asymmetric wear. *Clin Orthop Relat Res* 2007 Sep;462:143-9.
- (67) Hodrick JT, Severson EP, McAlister DS, Dahl B, Hofmann AA. Highly crosslinked polyethylene is safe for use in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2008 Nov;466(11):2806-12.
- (68) Hofbauer LC, Schoppet M. Clinical implications of the osteoprotegerin/RANKL/RANK system for bone and vascular diseases. *JAMA* 2004 Jul 28;292(4):490-5.
- (69) Hofmann S, Romero J, Roth-Schiffel E, Albrecht T. [Rotational malalignment of the components may cause chronic pain or early failure in total knee arthroplasty]. *Orthopade* 2003 Jun;32(6):469-76.

- (70) Holding CA, Findlay DM, Stamenkov R, Neale SD, Lucas H, Dharmapatni AS, et al. The correlation of RANK, RANKL and TNFalpha expression with bone loss volume and polyethylene wear debris around hip implants. *Biomaterials* 2006 Oct;27(30):5212-9.
- (71) Horiki M, Nakase T, Myoui A, Sugano N, Nishii T, Tomita T, et al. Localization of RANKL in osteolytic tissue around a loosened joint prosthesis. *J Bone Miner Metab* 2004;22(4):346-51.
- (72) Horwitz MD, Awan S, Chatoo MB, Stott DJ, Powles DP. An 8- to 10-year review of the Rotaglide total knee replacement. *Int Orthop* 2007 Dec 13.
- (73) Howling GI, Barnett PI, Tipper JL, Stone MH, Fisher J, Ingham E. Quantitative characterization of polyethylene debris isolated from periprosthetic tissue in early failure knee implants and early and late failure Charnley hip implants. *J Biomed Mater Res* 2001;58(4):415-20.
- (74) Hsu H, Lacey DL, Dunstan CR, Solovyev I, Colombero A, Timms E, et al. Tumor necrosis factor receptor family member RANK mediates osteoclast differentiation and activation induced by osteoprotegerin ligand. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1999 Mar 30;96(7):3540-5.
- (75) Huang CH, Ho FY, Ma HM, Yang CT, Liao JJ, Kao HC, et al. Particle size and morphology of UHMWPE wear debris in failed total knee arthroplasties-- a comparison between mobile bearing and fixed bearing knees. *J Orthop Res* 2002 Sep;20(5):1038-41.
- (76) Huang CH, Liao JJ, Cheng CK. Fixed or mobile-bearing total knee arthroplasty. *J Orthop Surg* 2007;2:1.
- (77) Huang CH, Ma HM, Liao JJ, Ho FY, Cheng CK. Osteolysis in failed total knee arthroplasty: a comparison of mobile-bearing and fixed-bearing knees. *J Bone Joint Surg Am* 2002 Dec;84-A(12):2224-9.
- (78) Huang CH, Ma HM, Liao JJ, Ho FY, Cheng CK. Osteolysis in failed total knee arthroplasty: a comparison of mobile-bearing and fixed-bearing knees. *J Bone Joint Surg Am* 2002 Dec;84-A(12):2224-9.
- (79) Ingham E, Fisher J. Biological reactions to wear debris in total joint replacement. *Proc Inst Mech Eng [H]* 2000;214(1):21-37.
- (80) Ingham E, Green TR, Stone MH, Kowalski R, Watkins N, Fisher J. Production of TNF-alpha and bone resorbing activity by macrophages in response to different types of bone cement particles. *Biomaterials* 2000 May;21(10):1005-13.
- (81) Ingram JH, Stone M, Fisher J, Ingham E. The influence of molecular weight, crosslinking and counterface roughness on TNF-alpha production by

macrophages in response to ultra high molecular weight polyethylene particles. *Biomaterials* 2004 Aug;25(17):3511-22.

- (82) International Standard ISO 14243. Implants for surgery - wear of total knee-joint-prostheses - Part 1: Loading and displacement parameters for wear-testing machines with load control and corresponding environmental conditions for tests. 2002.
- (83) International Standard ISO 17853. Wear of implant particles – Polymer and metal wear particles – Isolation, characterization and quantification. 2008.
- (84) International standard ISO/ FDIS 14243-1. Implants for surgery - wear of total knee-joint prostheses - part 1: loading and displacement parameters for wear testing machines with load control and corresponding environmental conditions for tests. 1999.
- (85) International Standard ISO/FDIS 17853. Wear of implant particles – Polymer and metal wear particles – Isolation, characterization and quantification. 2008.
- (86) Iwakiri K, Minoda Y, Kobayashi A, Sugama R, Iwaki H, Inori F, et al. In vivo comparison of wear particles between highly crosslinked polyethylene and conventional polyethylene in the same design of total knee arthroplasties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2009 Nov;91(2):799-804.
- (87) Jakob R.P., Stäubli H.U. *The Knee and the Cruciate Ligaments*. 2002.
- (88) Jasty M, Bragdon CR, Lee KR, Hanson AE, Goetz DD. Wear of polyethylene cups in THR: Analysis of 159 cups retrieved at revision surgery or autopsy. 1993.
- (89) Jasty M, Rubash HE, Muratoglu O. Highly cross-linked polyethylene: the debate is over--in the affirmative. *J Arthroplasty* 2005 Jun;20(4 Suppl 2):55-8.
- (90) Jerosch J. *Knieendoprothetik*. Berlin, Heidelberg: Springer; 1999.
- (91) Kapandji AI. *Funktionelle Anatomie der Gelenke*. 5. ed. Stuttgart: Thieme; 2009.
- (92) Kawanabe K, Clarke IC, Tamura J, Akagi M, Good VD, Williams PA, et al. Effects of A-P translation and rotation on the wear of UHMWPE in a total knee joint simulator. *J Biomed Mater Res* 2001 Mar 5;54(3):400-6.
- (93) Kim W, Rand JA, Chao EY. Biomechanics in the knee. In: Rand JA, editor. *Total Knee Arthroplasty*. New York: Raven Press; 1993. p. 9-53.

- (94) Kim YH, Oh JH, Oh SH. Osteolysis around cementless porous-coated anatomic knee prostheses. *J Bone Joint Surg Br* 1995 Mar;77(2):236-41.
- (95) Kobayashi A, Bonfield W, Kadoya Y, Yamac T, Freeman MA, Scott G, et al. The size and shape of particulate polyethylene wear debris in total joint replacements. *Proc Inst Mech Eng [H]* 1997;211(1):11-5.
- (96) Kohn D, Rupp S. [Allo-arthroplasty of the knee joint]. *Orthopade* 1999 Nov;28(11):975-95.
- (97) Kurtz SM. *The UHMWPE Handbook - ultra high molecular weight polyethylene in total joint replacement*. Elsevier Science & Technology Books; 2004.
- (98) Kurtz SM, Gawel HA, Patel JD. History and systematic review of wear and osteolysis outcomes for first-generation highly crosslinked polyethylene. *Clin Orthop Relat Res* 2011 Aug;469(8):2262-77.
- (99) Kurtz SM, Muratoglu OK, Evans M, Edidin AA. Advances in the processing, sterilization, and crosslinking of ultra-high molecular weight polyethylene for total joint arthroplasty. *Biomaterials* 1999 Sep;20(18):1659-88.
- (100) Kurtz SM, Rimnac CM, Pruitt L, Jewett CW, Goldberg V, Edidin AA. The relationship between the clinical performance and large deformation mechanical behavior of retrieved UHMWPE tibial inserts. *Biomaterials* 2000 Feb;21(3):283-91.
- (101) Landry ME, Blanchard CR, Mabrey JD, Wang X, Agrawal CM. Morphology of in vitro generated ultrahigh molecular weight polyethylene wear particles as a function of contact conditions and material parameters. *J Biomed Mater Res* 1999;48(1):61-9.
- (102) Laurent MP, Johnson TS, Crowninshield RD, Blanchard CR, Bhambri SK, Yao JQ. Characterization of a Highly Cross-linked Ultrahigh Molecular-Weight Polyethylene in Clinical Use in Total Hip Arthroplasty. *J Arthroplasty* 2008 Jan 18.
- (103) Lewis G. Polyethylene wear in total hip and knee arthroplasties. *J Biomed Mater Res* 1997;38(1):55-75.
- (104) Li EC, Ritter MA, Montgomery T, Furman BD, Li S, Wright TM. Catastrophic failure of a conforming type of total knee replacement: a case report. *Clin Orthop Relat Res* 1996 Dec;(333):234-8.
- (105) Lippert H. 9.3 Knie (Genu). In: Urban & Fischer Verlag, editor. *Lehrbuch Anatomie*. München: 2003. p. 787-96.

- (106) Livingston BJ, Chmell MJ, Spector M, Poss R. Complications of total hip arthroplasty associated with the use of an acetabular component with a Hylamer liner. *J Bone Joint Surg Am* 1997 Oct;79(10):1529-38.
- (107) Loer I, Plitz W. [Tibial malalignment of mobile-bearing prostheses--a simulator study]. *Orthopade* 2003 Apr;32(4):296-304.
- (108) Luisetto Y, Wesslen B, Maurer F, Lidgren L. The effect of irradiation, annealing temperature, and artificial aging on the oxidation, mechanical properties, and fracture mechanisms of UHMWPE. *J Biomed Mater Res A* 2003 Dec 1;67(3):908-17.
- (109) Mabrey JD, fsar-Keshmiri A, Engh GA, Sychterz CJ, Wirth MA, Rockwood CA, et al. Standardized analysis of UHMWPE wear particles from failed total joint arthroplasties. *J Biomed Mater Res* 2002;63(5):475-83.
- (110) Maloney WJ, Galante JO, Anderson M, Goldberg V, Harris WH, Jacobs J, et al. Fixation, polyethylene wear, and pelvic osteolysis in primary total hip replacement. *Clin Orthop Relat Res* 1999 Dec;(369):157-64.
- (111) Maloney WJ, James RE, Smith RL. Human macrophage response to retrieved titanium alloy particles in vitro. *Clin Orthop Relat Res* 1996 Jan;(322):268-78.
- (112) Mandelin J, Li TF, Liljestrom M, Kroon ME, Hanemaaijer R, Santavirta S, et al. Imbalance of RANKL/RANK/OPG system in interface tissue in loosening of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2003 Nov;85(8):1196-201.
- (113) Margevicius KJ, Bauer TW, McMahon JT, Brown SA, Merritt K. Isolation and characterization of debris in membranes around total joint prostheses. *J Bone Joint Surg Am* 1994 Nov;76(11):1664-75.
- (114) Matthews JB, Green TR, Stone MH, Wroblewski BM, Fisher J, Ingham E. Comparison of the response of primary murine peritoneal macrophages and the U937 human histiocytic cell line to challenge with in vitro generated clinically relevant UHMWPE particles. *Biomed Mater Eng* 2000;10(3-4):229-40.
- (115) McEwen HM, Barnett PI, Bell CJ, Farrar R, Auger DD, Stone MH, et al. The influence of design, materials and kinematics on the in vitro wear of total knee replacements. *J Biomech* 2005 Feb;38(2):357-65.
- (116) McEwen HM, Fisher J, Goldsmith AA, Auger DD, Hardaker C, Stone MH. Wear of fixed bearing and rotating platform mobile bearing knees subjected to high levels of internal and external tibial rotation. *J Mater Sci Mater Med* 2001 Oct;12(10-12):1049-52.

- (117) McKellop H, Shen FW, Lu B, Campbell P, Salovey R. Development of an extremely wear-resistant ultra high molecular weight polyethylene for total hip replacements. *J Orthop Res* 1999 Mar;17(2):157-67.
- (118) McKellop HA, Campbell P, Park SH, Schmalzried TP, Grigoris P, Amstutz HC, et al. The origin of submicron polyethylene wear debris in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1995 Feb;(311):3-20.
- (119) McKellop HA, Shen FW, Campbell P, Ota T. Effect of molecular weight, calcium stearate, and sterilization methods on the wear of ultra high molecular weight polyethylene acetabular cups in a hip joint simulator. *J Orthop Res* 1999 May;17(3):329-39.
- (120) Medel FJ, Pena P, Cegonino J, Gomez-Barrena E, Puertolas JA. Comparative fatigue behavior and toughness of remelted and annealed highly crosslinked polyethylenes. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2007 Nov;83(2):380-90.
- (121) Merkel KD, Erdmann JM, McHugh KP, bu-Amer Y, Ross FP, Teitelbaum SL. Tumor necrosis factor-alpha mediates orthopedic implant osteolysis. *Am J Pathol* 1999 Jan;154(1):203-10.
- (122) Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Miyaguchi M, Kadoya Y, Ohashi H, et al. Characteristics of polyethylene wear particles isolated from synovial fluid after mobile-bearing and posterior-stabilized total knee arthroplasties. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004 Oct 15;71(1):1-6.
- (123) Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Miyaguchi M, Kadoya Y, Ohashi H, et al. Polyethylene wear particles in synovial fluid after total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2003 May;(410):165-72.
- (124) Minoda Y, Kobayashi A, Sakawa A, Aihara M, Tada K, Sugama R, et al. Wear particle analysis of highly crosslinked polyethylene isolated from a failed total hip arthroplasty. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2008 Aug;86B(2):501-5.
- (125) Moll KJ, Moll M. *Kurzlehrbuch Anatomie*. 17. überarbeitete Auflage ed. München: 2003.
- (126) Morscher EW. *Endoprothetik*. Heidelberg: 1995.
- (127) Muratoglu OK. The comparison of the wear behavior of four different types of crosslinked acetabular components. *J Orthop Res* 2001 Nov;19(6):1210.
- (128) Muratoglu OK, Bragdon CR, Jasty M, O'Connor DO, Von Knoch RS, Harris WH. Knee-simulator testing of conventional and cross-linked polyethylene tibial inserts. *J Arthroplasty* 2004 Oct;19(7):887-97.

- (129) Muratoglu OK, Bragdon CR, O'Connor DO, Jasty M, Harris WH. A novel method of cross-linking ultra-high-molecular-weight polyethylene to improve wear, reduce oxidation, and retain mechanical properties. Recipient of the 1999 HAP Paul Award. *J Arthroplasty* 2001 Feb;16(2):149-60.
- (130) Muratoglu OK, Bragdon CR, O'Connor DO, Jasty M, Harris WH, Gul R, et al. Unified wear model for highly crosslinked ultra-high molecular weight polyethylenes (UHMWPE). *Biomaterials* 1999 Aug;20(16):1463-70.
- (131) Muratoglu OK, Burroughs BR, Bragdon CR, Christensen S, Lozynsky A, Harris WH. Knee simulator wear of polyethylene tibias articulating against explanted rough femoral components. *Clin Orthop Relat Res* 2004 Nov;(428):108-13.
- (132) Muratoglu OK, Greenbaum ES, Bragdon CR, Jasty M, Freiberg AA, Harris WH. Surface analysis of early retrieved acetabular polyethylene liners: a comparison of conventional and highly crosslinked polyethylenes. *J Arthroplasty* 2004 Jan;19(1):68-77.
- (133) Muratoglu OK, Mark A, Vittetoe DA, Harris WH, Rubash HE. Polyethylene damage in total knees and use of highly crosslinked polyethylene. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A Suppl 1:S7-S13.
- (134) Muratoglu OK, Mark A, Vittetoe DA, Harris WH, Rubash HE. Polyethylene damage in total knees and use of highly crosslinked polyethylene. *J Bone Joint Surg Am* 2003;85-A Suppl 1:S7-S13.
- (135) Muratoglu OK, Ruberti J, Melotti S, Spiegelberg SH, Greenbaum ES, Harris WH. Optical analysis of surface changes on early retrievals of highly cross-linked and conventional polyethylene tibial inserts. *J Arthroplasty* 2003 Oct;18(7 Suppl 1):42-7.
- (136) Muratoglu OK, Wannomae K, Christensen S, Rubash HE, Harris WH. Ex vivo wear of conventional and cross-linked polyethylene acetabular liners. *Clin Orthop Relat Res* 2005 Sep;438:158-64.
- (137) Mutimer J, Devane PA, Adams K, Horne JG. Highly Crosslinked Polyethylene Reduces Wear in Total Hip Arthroplasty at 5 Years. *Clin Orthop Relat Res* 2010 May 11.
- (138) Nakashima Y, Sun DH, Trindade MC, Chun LE, Song Y, Goodman SB, et al. Induction of macrophage C-C chemokine expression by titanium alloy and bone cement particles. *J Bone Joint Surg Br* 1999 Jan;81(1):155-62.
- (139) Nakashima Y, Sun DH, Trindade MC, Maloney WJ, Goodman SB, Schurman DJ, et al. Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. *J Bone Joint Surg Am* 1999 May;81(5):603-15.

- (140) Nicholson GC, Malakellis M, Collier FM, Cameron PU, Holloway WR, Gough TJ, et al. Induction of osteoclasts from CD14-positive human peripheral blood mononuclear cells by receptor activator of nuclear factor kappaB ligand (RANKL). *Clin Sci (Lond)* 2000 Aug;99(2):133-40.
- (141) Niedzwiecki S, Klapperich C, Short J, Jani S, Ries M, Pruitt L. Comparison of three joint simulator wear debris isolation techniques: acid digestion, base digestion, and enzyme cleavage. *J Biomed Mater Res* 2001 Aug;56(2):245-9.
- (142) Oral E, Ghali BW, Rowell SL, Micheli BR, Lozynsky AJ, Muratoglu OK. A surface crosslinked UHMWPE stabilized by vitamin E with low wear and high fatigue strength. *Biomaterials* 2010 Sep;31(27):7051-60.
- (143) Oral E, Wannomae KK, Hawkins N, Harris WH, Muratoglu OK. Alpha-tocopherol-doped irradiated UHMWPE for high fatigue resistance and low wear. *Biomaterials* 2004 Nov;25(24):5515-22.
- (144) Peters PC, Jr., Engh GA, Dwyer KA, Vinh TN. Osteolysis after total knee arthroplasty without cement. *J Bone Joint Surg Am* 1992 Jul;74(6):864-76.
- (145) Plitz W. Biomechanik. In: Kohn D, editor. *Das Knie*. 1. Auflage ed. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2000.
- (146) Plitz W. [Metal/metal coupling in total hip arthroplasty. Progress or setback?]. *Orthopade* 2007 Mar;36(3):212, 214-2, 219.
- (147) Premnath V, Harris WH, Jasty M, Merrill EW. Gamma sterilization of UHMWPE articular implants: an analysis of the oxidation problem. *Ultra High Molecular Weight Poly Ethylene*. *Biomaterials* 1996 Sep;17(18):1741-53.
- (148) Pruitt L, Koo J, Rimnac CM, Suresh S, Wright TM. Cyclic compressive loading results in fatigue cracks in ultra high molecular weight polyethylene. *J Orthop Res* 1995 Jan;13(1):143-6.
- (149) Puertolas JA, Medel FJ, Cegonino J, Gomez-Barrena E, Rios R. Influence of the remelting process on the fatigue behavior of electron beam irradiated UHMWPE. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2006 Feb;76(2):346-53.
- (150) Purdue PE, Koulouvaris P, Potter HG, Nestor BJ, Sculco TP. The cellular and molecular biology of periprosthetic osteolysis. *Clin Orthop Relat Res* 2007 Jan;454:251-61.
- (151) Putz R, Pabst R. *Sobotta - Atlas der Anatomie des Menschen; Band 2 - Rumpf, Eingeweide, untere Extremität*. München: 2000.
- (152) Quinn JM, Elliott J, Gillespie MT, Martin TJ. A combination of osteoclast differentiation factor and macrophage-colony stimulating factor is sufficient

for both human and mouse osteoclast formation in vitro. *Endocrinology* 1998 Oct;139(10):4424-7.

- (153) Quinn JM, Horwood NJ, Elliott J, Gillespie MT, Martin TJ. Fibroblastic stromal cells express receptor activator of NF-kappa B ligand and support osteoclast differentiation. *J Bone Miner Res* 2000 Aug;15(8):1459-66.
- (154) Rader CP, Sterner T, Jakob F, Schutze N, Eulert J. Cytokine response of human macrophage-like cells after contact with polyethylene and pure titanium particles. *J Arthroplasty* 1999 Oct;14(7):840-8.
- (155) Rakshit DS, Ly K, Sengupta TK, Nestor BJ, Sculco TP, Ivashkiv LB, et al. Wear debris inhibition of anti-osteoclastogenic signaling by interleukin-6 and interferon-gamma. Mechanistic insights and implications for periprosthetic osteolysis. *J Bone Joint Surg Am* 2006 Apr;88(4):788-99.
- (156) Rasanen M, Paavolainen P, Sintonen H, Koivisto AM, Blom M, Ryyanen OP, et al. Effectiveness of hip or knee replacement surgery in terms of quality-adjusted life years and costs. *Acta Orthop* 2007;78:108-15.
- (157) Rehart S, Lehnert H. [Arthrosis update]. *Z Rheumatol* 2008 Jul;67(4):305-14.
- (158) Revell PA, Al-Saffar N, Kobayashi A. Biological reaction to debris in relation to joint prostheses. *Proc Inst Mech Eng [H]* 1997;211(2):187-97.
- (159) Rieker CB, Konrad R, Schon R, Schneider W, Abt NA. In vivo and in vitro surface changes in a highly cross-linked polyethylene. *J Arthroplasty* 2003 Oct;18(7 Suppl 1):48-54.
- (160) Ries MD. Highly cross-linked polyethylene: the debate is over--in opposition. *J Arthroplasty* 2005 Jun;20(4 Suppl 2):59-62.
- (161) Ries MD, Pruitt L. Effect of cross-linking on the microstructure and mechanical properties of ultra-high molecular weight polyethylene. *Clin Orthop Relat Res* 2005 Nov;440:149-56.
- (162) Ries MD, Weaver K, Rose RM, Gunther J, Sauer W, Beals N. Fatigue strength of polyethylene after sterilization by gamma irradiation or ethylene oxide. *Clin Orthop Relat Res* 1996 Dec;(333):87-95.
- (163) Rimnac CM, Klein RW, Betts F, Wright TM. Post-irradiation aging of ultra-high molecular weight polyethylene. *J Bone Joint Surg Am* 1994 Jul;76(7):1052-6.
- (164) Rosenberg C. Verschleißverhalten von Polyäthylen beim künstlichen Kniegelenkersatz 2003.

- (165) Rostoker W. The appearances of wear on polyethylene--a comparison of in vivo and in vitro wear surfaces. *J Biomed Mater Res* 1978 May;12(3):317-35.
- (166) Sabokbar A, Fujikawa Y, Neale S, Murray DW, Athanasou NA. Human arthroplasty derived macrophages differentiate into osteoclastic bone resorbing cells. *Ann Rheum Dis* 1997 Jul;56(7):414-20.
- (167) Sabokbar A, Rushton N. Role of inflammatory mediators and adhesion molecules in the pathogenesis of aseptic loosening in total hip arthroplasties. *J Arthroplasty* 1995 Dec;10(6):810-6.
- (168) Saikko V, Ahlroos T. Wear simulation of UHMWPE for total hip replacement with a multidirectional motion pin-on-disk device: effects of counterface material, contact area, and lubricant. *J Biomed Mater Res* 2000 Feb;49(2):147-54.
- (169) Sandberg R, Balkfors B, Henricson A, Westlin N. Stability tests in knee ligament injuries. *Arch Orthop Trauma Surg* 1986;106(1):5-7.
- (170) Schmalzried TP, Campbell P, Schmitt AK, Brown IC, Amstutz HC. Shapes and dimensional characteristics of polyethylene wear particles generated in vivo by total knee replacements compared to total hip replacements. *J Biomed Mater Res* 1997;38(3):203-10.
- (171) Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH. Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylene wear debris and the concept of the effective joint space. *J Bone Joint Surg Am* 1992 Jul;74(6):849-63.
- (172) Schwarz EM, Benz EB, Lu AP, Goater JJ, Mollano AV, Rosier RN, et al. Quantitative small-animal surrogate to evaluate drug efficacy in preventing wear debris-induced osteolysis. *J Orthop Res* 2000 Nov;18(6):849-55.
- (173) Schwarz EM, Lu AP, Goater JJ, Benz EB, Kollias G, Rosier RN, et al. Tumor necrosis factor-alpha/nuclear transcription factor-kappaB signaling in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res* 2000 May;18(3):472-80.
- (174) Scott DL, Campbell PA, McClung CD, Schmalzried TP. Factors contributing to rapid wear and osteolysis in hips with modular acetabular bearings made of hylamer. *J Arthroplasty* 2000 Jan;15(1):35-46.
- (175) Scott M, Morrison M, Mishra SR, Jani S. Particle analysis for the determination of UHMWPE wear. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005 May;73(2):325-37.
- (176) Scott M, Widding K, Jani S. Do current wear particle isolation procedures underestimate the number of particles generated by prosthetic bearing components? *Wear* 2001;251:1213-7.

- (177) Sethi RK, Neavyn MJ, Rubash HE, Shanbhag AS. Macrophage response to cross-linked and conventional UHMWPE. *Biomaterials* 2003 Jul;24(15):2561-73.
- (178) Shanbhag AS, Bailey HO, Hwang DS, Cha CW, Eror NG, Rubash HE. Quantitative analysis of ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) wear debris associated with total knee replacements. *J Biomed Mater Res* 2000;53(1):100-10.
- (179) Shanbhag AS, Jacobs JJ, Black J, Galante JO, Glant TT. Macrophage/particle interactions: effect of size, composition and surface area. *J Biomed Mater Res* 1994 Jan;28(1):81-90.
- (180) Shanbhag AS, Jacobs JJ, Black J, Galante JO, Glant TT. Cellular mediators secreted by interfacial membranes obtained at revision total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 1995 Aug;10(4):498-506.
- (181) Shen FW, McKellop H. Surface-gradient cross-linked polyethylene acetabular cups: oxidation resistance and wear against smooth and rough femoral balls. *Clin Orthop Relat Res* 2005 Jan;(430):80-8.
- (182) Shetty AA, Tindall A, Ting P, Heatley F.W. The evolution of total knee arthroplasty. *Current Orthopedics* 17[6], 478-481. 2003.
Ref Type: Journal (Full)
- (183) Sieving A, Wu B, Mayton L, Nasser S, Wooley PH. Morphological characteristics of total joint arthroplasty-derived ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) wear debris that provoke inflammation in a murine model of inflammation. *J Biomed Mater Res A* 2003 Mar 1;64(3):457-64.
- (184) Simonet WS, Lacey DL, Dunstan CR, Kelley M, Chang MS, Luthy R, et al. Osteoprotegerin: a novel secreted protein involved in the regulation of bone density. *Cell* 1997 Apr 18;89(2):309-19.
- (185) Slouf M, Sloufova I, Horak Z, Stepanek P, Entlicher G, Krejcik M, et al. New fast method for determination of number of UHMWPE wear particles. *J Mater Sci Mater Med* 2004 Dec;15(12):1267-78.
- (186) Stallforth H, Ungethum M. [Development of a knee joint simulator (author's transl)]. *Arch Orthop Unfallchir* 1977 Dec 27;90(3):343-53.
- (187) Stallforth H, Ungethum M. [Tribological investigation of total knee joint prostheses (author's transl)]. *Biomed Tech (Berl)* 1978 Dec;23(12):295-304.
- (188) Stiehl JB. World experience with low contact stress mobile-bearing total knee arthroplasty: a literature review. *Orthopedics* 2002 Feb;25(2 Suppl):s213-s217.

- (189) Streicher RM. [UHMW-polyethylene as the substance for articulating components of joint prostheses]. *Biomed Tech (Berl)* 1993 Dec;38(12):303-13.
- (190) Stukenborg-Colsman C, Wirth CJ. [Knee endoprosthesis: clinical aspects]. *Orthopade* 2000 Aug;29(8):732-8.
- (191) Tamura J, Clarke IC, Kawanabe K, Akagi M, Good VD, Williams PA, et al. Micro-wear patterns on UHMWPE tibial inserts in total knee joint simulation. *J Biomed Mater Res* 2002 Aug;61(2):218-25.
- (192) Tateiwa T, Clarke IC, Shirasu H, Masaoka T, Shishido T, Yamamoto K. Effect of low protein concentration lubricants in hip simulators. *J Orthop Sci* 2006 Mar;11(2):204-11.
- (193) Thadani PJ, Vince KG, Ortaaslan SG, Blackburn DC, Cudiamat CV. Ten- to 12-year followup of the Insall-Burstein I total knee prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2000 Nov;(380):17-29.
- (194) Tipper JL, Galvin AL, Williams S, McEwen HM, Stone MH, Ingham E, et al. Isolation and characterization of UHMWPE wear particles down to ten nanometers in size from in vitro hip and knee joint simulators. *J Biomed Mater Res A* 2006 Sep 1;78(3):473-80.
- (195) Tsukamoto R, Chen S, Asano T, Ogino M, Shoji H, Nakamura T, et al. Improved wear performance with crosslinked UHMWPE and zirconia implants in knee simulation. *Acta Orthop* 2006 Jun;77(3):505-11.
- (196) Turner JL. The effect of cholesteryl acetate absorption on the mechanical behaviour of crosslinked and conventional UHMWPE. 2007.
Ref Type: Unpublished Work
- (197) Utzschneider S, Harrasser N, Sadoghi P, Weber P, Schroder C, Pietschmann MF, et al. Crosslinked polyethylene in knee arthroplasty: a simulator study evaluating the positive influence on the tribocontact area in the fixed-bearing knee. *Arch Orthop Trauma Surg* 2010 Aug 6.
- (198) Utzschneider S, Harrasser N, Schroeder C, Mazoochian F, Jansson V. Wear of contemporary total knee replacements--a knee simulator study of six current designs. *Clin Biomech (Bristol , Avon)* 2009 Aug;24(7):583-8.
- (199) Wang A, Essner A, Schmidig G. The effects of lubricant composition on in vitro wear testing of polymeric acetabular components. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004 Jan 15;68(1):45-52.
- (200) Wang A, Yau SS, Essner A, Herrera L, Manley M, Dumbleton J. A highly crosslinked UHMWPE for CR and PS total knee arthroplasties. *J Arthroplasty* 2008 Jun;23(4):559-66.

- (201) Warne BA, Epstein NJ, Trindade MC, Miyanishi K, Ma T, Saket RR, et al. Proinflammatory mediator expression in a novel murine model of titanium-particle-induced intramedullary inflammation. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2004 Nov 15;71(2):360-6.
- (202) Weber AB, Worland RL, Keenan J, Van BJ. A study of polyethylene and modularity issues in >1000 posterior cruciate-retaining knees at 5 to 11 years. *J Arthroplasty* 2002 Dec;17(8):987-91.
- (203) Welsch U. *Lehrbuch Histologie*. 1 ed. Urban & Fischer Verlag München; 2003.
- (204) Wessinghage D. Der Pionier des zementierten Kniegelenksersatzes - Themistocles Gluck. In: Rabenseifer L, editor. *Knieendoprothetik*. Darmstadt: Steinkopff Verlag; 1998. p. 1-13.
- (205) Wetz HH, Jakob HAC. Die Bedeutung des dreidimensionalen Bewegungsablaufs des Femurotibialgelenks für die Ausrichtung von Knieführungsorthesen. *Orthopäde* 2001;30:196-207.
- (206) White SE, Paxson RD, Tanner MG, Whiteside LA. Effects of sterilization on wear in total knee arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 1996 Oct;(331):164-71.
- (207) Wilkinson JM, Hamer AJ, Stockley I, Eastell R. Polyethylene wear rate and osteolysis: critical threshold versus continuous dose-response relationship. *J Orthop Res* 2005 May;23(3):520-5.
- (208) Willert HG. Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses. *J Biomed Mater Res* 1977 Mar;11(2):157-64.
- (209) Williams PA, Brown CM, Tsukamoto R, Clarke IC. Polyethylene wear debris produced in a knee simulator model: effect of crosslinking and counterface material. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2010 Jan;92(1):78-85.
- (210) Willie BM, Gingell DT, Bloebaum RD, Hofmann AA. Possible explanation for the white band artifact seen in clinically retrieved polyethylene tibial components. *J Biomed Mater Res* 2000 Dec 5;52(3):558-66.
- (211) Wimhurst JA, Brooks RA, Rushton N. Inflammatory responses of human primary macrophages to particulate bone cements in vitro. *J Bone Joint Surg Br* 2001 Mar;83(2):278-82.
- (212) Wimmer MA. *Wear of the Polyethylene Component Created by Rolling Motion of the Artificial Knee Joint*. Shaker, Aachen; 2000.

- (213) Witjes S, Schrier JC, Gardeniers JW, Schreurs BW. [Complications within two years after revision of total hip prostheses]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2007 Sep 1;151(35):1928-34.
- (214) Wooley PH, Morren R, Andary J, Sud S, Yang SY, Mayton L, et al. Inflammatory responses to orthopaedic biomaterials in the murine air pouch. *Biomaterials* 2002 Jan;23(2):517-26.
- (215) Wright TM. Polyethylene in knee arthroplasty: what is the future? *Clin Orthop Relat Res* 2005 Nov;440:141-8.
- (216) Yagil-Kelmer E, Kazmier P, Rahaman MN, Bal BS, Tessman RK, Estes DM. Comparison of the response of primary human blood monocytes and the U937 human monocytic cell line to two different sizes of alumina ceramic particles. *J Orthop Res* 2004 Jul;22(4):832-8.
- (217) Yamauchi K, Hasegawa Y, Iwasada S, Sakano S, Kitamura S, Warashina H, et al. Head penetration into Hylamer acetabular liner sterilized by gamma irradiation in air and in a nitrogen atmosphere. *J Arthroplasty* 2001 Jun;16(4):463-70.
- (218) Yang SY, Ren W, Park Y, Sieving A, Hsu S, Nasser S, et al. Diverse cellular and apoptotic responses to variant shapes of UHMWPE particles in a murine model of inflammation. *Biomaterials* 2002 Sep;23(17):3535-43.
- (219) Yang SY, Wu B, Mayton L, Mukherjee P, Robbins PD, Evans CH, et al. Protective effects of IL-1Ra or vIL-10 gene transfer on a murine model of wear debris-induced osteolysis. *Gene Ther* 2004 Mar;11(5):483-91.
- (220) Young TH, Lee YM, Cheng CK, Chen LY, Huang CH. Analysis of ultrahigh molecular weight polyethylene failure in artificial knee joints: thermal effect on long-term performance. *J Biomed Mater Res* 1999;48(2):159-64.
- (221) Zysk SP, Gebhard HH, Kalteis T, Schmitt-Sody M, Jansson V, Messmer K, et al. Particles of all sizes provoke inflammatory responses in vivo. *Clin Orthop Relat Res* 2005 Apr;(433):258-64.

8. Danksagung

Besonderer Dank gilt hierbei meinem Doktorvater, **Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. V. Jansson**, Direktor der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die unermüdliche Unterstützung und Ermöglichung des Dissertationsvorhabens in seiner Klinik.

Zum Abschluss dieser Arbeit möchte ich mich bei **Frau PD Dr. med. Sandra Utzschneider**, Orthopädische Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, sehr herzlich für Ihre Hilfe und Unterstützung bedanken. Mit Begeisterung für das Thema stand sie mir jederzeit mit vielen Anregungen zur Seite.

Herrn Prof. Dr. med. habil. Dr. Ing. W. Plitz, ehemaliger Leiter des Labors für Biomechanik und Experimentelle Orthopädie der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die Aufnahme in sein Labor und Einführung in die Grundprinzipien der Tribologie.

Weiterhin möchte ich bei **Frau Birte Sievers** und **Dipl.-Ing. Christian Schröder**, Labor für Biomechanik und Experimentelle Orthopädie der Orthopädischen Klinik und Poliklinik der Ludwig-Maximilians-Universität München, für die stetige Unterstützung und gute Zusammenarbeit danken.

Großer Dank gilt an dieser Stelle auch meiner Lebensgefährtin **Julia Franck** für Ihre Liebe und geduldige Unterstützung.

Der größte Dank gilt meinen wunderbaren Eltern, die mich in meinem Leben stets voller Kraft, Rückhalt und Liebe unterstützt haben, meine Ziele in jeder Lebenslage zur verwirklichen. In Schule, Studium und während der durchgeführten Versuche sowie beim Verfassen der Promotionsschrift standen sie mir jederzeit mit vollem Engagement zur Seite.