

**Aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie
Klinik der Ludwig-Maximilians-Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. Lars E. French**

**Beurteilung von klinischem Verlauf und Zytokinspiegeln im Blut bei
Knieendoprothetik unter spezieller Berücksichtigung eines
oberflächenbeschichteten Endoprothesenmodells**

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

**vorgelegt von
Philipp Karl-Klaus Hisgen
aus
Frankfurt am Main
2019**

**Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München**

Berichterstatter: Prof. Dr. med. P. Thomas

Mitberichterstatter: PD Dr. med. Patrick Weber

**Mitbetreuung durch den
promovierten Mitarbeiter: Prof. Dr. med. C. Schinkel
Dr. rer. hum. biol. B. Summer**

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard HICKEL

Tag der mündlichen Prüfung: 05.12.2019

Hintergrund. Die durchschnittliche Tragdauer heutiger Knie-Totalendoprothesen (K-TEPs) wird, je nach Studie, mit etwa 15 Jahren angegeben. Der Verschleiß durch Abrieb sowie die septische- und aseptische Lockerung ist einer der Hauptgründe der nötigen Revision einer K-TEP. Durch neue Materialien in der Endoprothetik lassen sich die Standzeiten von Prothesen verändern. Laut Lindner (1) musste 2009 bei 6,5 % aller primär implantierten K-TEPs eine Revisionsoperation innerhalb der ersten zwei Jahre durchgeführt werden. Ursache dessen war in der Mehrzahl der Fälle (55 %) eine aseptische Lockerung der K-TEP. In dieser Arbeit werden mögliche aseptischen Lockerungen, bedingt durch Metallallergien an einem Modell einer unbeschichteten K-TEP und dem gleichen Modell der Prothese, jedoch speziell beschichtet, untersucht. Hierbei wurde eine klinische, radiologische und laborchemische Untersuchung bei Patienten durchgeführt, die eine K-TEP implantiert bekamen.

Material und Methoden. Untersucht wurden 196 Patienten im Rahmen einer retrospektiven Multizenterstudie, die 2007 eine K-TEP erhalten haben. Bei dieser handelte es sich um eine Knie-Totalendoprothese vom Typ Aesculap e.motion (Fa. B. Braun), welche entweder mit oder ohne Oberflächenvergütung implantiert wurde. Die Oberflächenvergütung bestand aus einer mehrschichtigen Zirkoniumnitritlegierung. Es konnten 196 vollständige Datensätze zu den im Jahr 2007 insgesamt 322 implantierten K-TEPs in drei Zentren generiert werden (60,87 %). Der Lost-to-Follow-up lag bei 12,73 % (n = 41). Daten über die implantierten K-TEPs ließen sich bei 281 Patienten erheben.

Ergebnisse. Es fanden sich gute klinische und funktionelle Ergebnisse bei der Nachuntersuchung. Das Durchschnittsalter aller Patienten betrug zum Zeitpunkt der Implantation 68 Jahre. Die durchschnittliche Nachuntersuchungszeit betrug 5,7 Jahre nach Prothesenimplantation. Radiologische Saumlagen zeigten sich nur bei K-TEPs ohne Oberflächenvergütung. Eindeutige Lockerungszeichen kamen radiologisch nicht zur Darstellung. Ein Zytokinanstieg (IL-8, IL-10) bei Patienten mit K-TEP ohne Oberflächenvergütung wurde nachgewiesen. Beide Arten der Aesculap e.motion Prothese wiesen eine gute 5-Jahres-Standzeit (97,51 %) bei 7 durchgeführten Revisionen auf.

Schlussfolgerung. Die Revisionsrate bei den untersuchten K-TEPs lag im deutschlandweiten Vergleich zum Jahr 2009 um 61,69 % niedriger. Da sich das Outcome nach Implantation einer beschichteten und einer unbeschichteten K-TEP nicht unterschied, stellte sich die unbeschichtete Standardprothese nicht schlechter dar als die beschichtete K-TEP. Langzeituntersuchungen müssen zeigen, ob sich im weiteren Verlauf relevante klinische Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Prothesen und deren Oberflächen ergeben.

Schlüsselwörter. Knieendoprothese, Metallallergie, Revisionsrate, Zytokine.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Hintergrund der Arbeit	1
1.2	Zielsetzung	1
2	Knieendoprothetik	3
2.1	Anatomie des Kniegelenks.....	3
2.2	Gonarthrose.....	5
2.2.1	Epidemiologie der Gonarthrose.....	7
2.2.2	Ätiopathogenese der Gonarthrose	8
2.2.3	Klinik der Gonarthrose	9
2.2.4	Therapie der Gonarthrose	9
2.3	Endoprothetik des Kniegelenks	11
2.3.1	Operative Verfahren	13
2.3.2	Komplikationen in der Knieendoprothetik	13
3	Metallallergien in der Knieendoprothetik	22
3.1	Definition und Epidemiologie der Metallallergie	22
3.2	Exkurs „Immunsystem“	22
3.3	Pathogenese der Metallallergie	25
3.4	Klinik und Therapie der Metallallergie in der Knieendoprothetik.....	31
4	Methodisches Vorgehen	33
4.1	Studiendesign	33
4.2	Patientenkollektiv.....	33
4.3	Implantierte Knieendoprothese	34
4.4	Material	34
4.4.1	Erhebung und Festlegung des Datensatzes.....	35
4.4.2	Postoperativ erhobene demographische und klinische Daten	35
4.5	Methoden	35
4.5.1	Blutentnahme und -untersuchung	35
4.5.2	Zytokinanalyse	36
4.5.3	Prüfung der Kniefunktion	37
4.5.4	Radiologische Untersuchung	37
4.6	Statistische Auswertung	39
5	Ergebnisse	40
5.1	Demographische Daten	40
5.2	Klinische Auswertung	44
5.3	Radiologische Auswertung	55
5.4	Laborchemische Auswertung	58
5.5	Zusammenfassung der Auswertung von Gruppe 1 (oberflächenvergütetes Material) und Gruppe 2 (nicht vergütetes Material)	60

6 Diskussion	61
6.1 Interpretation der Untersuchungsergebnisse	61
6.2 Implikationen für die Praxis	64
6.3 Limitationen der Untersuchung	64
7 Zusammenfassung	65
8 Anhang	66
8.1 Studienprotokoll	66
9 Abkürzungsverzeichnis	81
10 Abbildungsverzeichnis	83
11 Tabellenverzeichnis	85
12 Literaturverzeichnis	87
13 Danksagung	93

1 Einleitung

Für die bikondylären Knie-Totalendoprothesen wird in der aktuellen Literatur eine durchschnittliche Standzeit von 15 Jahren angegeben (2, 3). Ziel ist es jedoch, die Standzeiten zu erhöhen, um vor allem bei jüngeren Patienten erneute Eingriffe zu vermeiden (4). Hierzu ist es notwendig, die Ursachen zu evaluieren, welche die Standzeiten beeinflussen, wozu u.a. das Implantatversagen, die Lockerung (aseptische/septische Lockerung) und allergische Reaktionen auf das Endoprothesenmaterial gehören (2).

1.1 Hintergrund der Arbeit

Bei einer implantierten Knie-Totalendoprothese kommt es zu einer Metallfreisetzung in das periimplantierte Gewebe sowie zu einer Freisetzung von Metallionen ins Blut (5). Damit verbunden sind periimplantäre Entzündungsreaktionen, abriebpartikelinduzierte aseptische Prothesenlockerungen und in manchen Fällen allergische Reaktionen (5). Durch eine härtere Oberfläche einer Prothese treten Mikrokratzer deutlich verzögerter auf (6). Dies führt bei vorhandenem Polyethyleninlay in der Folge zu einem verminderten Abrieb des Inlays (7, 8). In wieweit dies zu einer längeren Standzeit der Prothese führt ist aktuell noch unbekannt. Unklar ist auch, ob durch diese Prothesenformen im Langzeitverlauf vergleichbar gute Ergebnisse erzielt werden können wie dies für die klassischen Standardknieendoprothesen der Fall ist.

Ausgehend davon befasst sich die hier vorgestellte Arbeit mit dem klinischen Langzeitverlauf (5 Jahre) eines oberflächenbeschichteten Endoprothesenmodells und dessen Einfluss auf Entzündungsprozesse (Zytokinkonzentration im Blut), so dass als wesentliche Erwartung an die oberflächenbeschichtete und somit an der Oberfläche härtere Prothese sich in der Folge weniger Abrieb zeigt und somit ggf. hieraus sich eine längere Standzeit der Prothese ergibt.

1.2 Zielsetzung

Ziel der vorliegenden Untersuchung war es, anhand eines 5-Jahres-Follow-up die Behandlungsergebnisse der Knieendoprothese Aesculap e.motion bzw. Aesculap e.motion AS (Advanced Surface) zu evaluieren. Hierbei handelt um zwei Prothesen mit identischem Prothesendesign, jedoch zwei unterschiedlichen Oberflächenbeschichtungen. Daneben sollten mögliche Vorteile einer oberflächenbeschichteten Knieendoprothese bezüglich einer Metallallergie und der dadurch hervorgerufenen aseptischen Prothesenlockerung herausgearbeitet werden.

Daraus leiteten sich folgende Forschungsfragen ab:

Einleitung

- Forschungsfrage 1:** Welche Behandlungsergebnisse können mit der Knieendoprothese Typ Aesculap e.motion AS im 5-Jahres-Follow-up erzielt werden?
- Forschungsfrage 2:** In wie weit ist die oberflächenbeschichtete Knieendoprothese der unbeschichteten Knieendoprothese hinsichtlich einer Metallallergie und einer aseptischen Lockerung überlegen?
- Forschungsfrage 3:** In welchem Umfang wirken sich oberflächenbeschichtete Knieendoprothesen auf die Zytokinexpression im Blut aus und in wie weit eignet sich eine Zytokinbestimmung zur Abschätzung des Risikos einer Metallimplantatunverträglichkeit sowie einer aseptischen Prothesenlockerung?

2 Knieendoprothetik

Das folgende Kapitel dient der Darstellung der theoretischen Grundlagen zur hier präsentierten Studie. Dabei wird nach einer kurzen Vorstellung der Anatomie des Kniegelenks die Gonarthrose und deren Behandlung vorgestellt. Ein besonderer Schwerpunkt liegt hierbei in der Beschreibung der Metallallergie als Komplikation der endoprothetischen Behandlung bei bestehender Gonarthrose.

2.1 Anatomie des Kniegelenks

Das Kniegelenk ist das größte Gelenk im menschlichen Körper und verbindet den Oberschenkel mit dem Unterschenkel (9, 10). Knöchern setzt es sich aus dem Femur, der Tibia und der Patella zusammen. Je nach knöcherner Beteiligung wird zwischen dem femorotibialen und dem femoropatellaren Gelenk unterschieden (9).

Das Femur endet distal in zwei Kondylen, welche in ihrer Form leicht different sind und bei Flexion im Kniegelenk leicht differente Bewegungsabläufe nach sich ziehen (9, 10). Der Condylus medialis des Femurs ist in der Sagittalebene ein bis zwei Zentimeter größer, als der Condylus lateralis und steht weiter ventral. Zusätzlich ist der Condylus medialis noch um eine Vertikalachse im Gegensatz zum Condylus lateralis gekrümmt. Die Krümmungsradien beider Kondylen nehmen von dorsal nach ventral zu. Für den lateralen Kondylus kommt es zu einer Zunahme des Krümmungsradius von 12 auf 60 mm, während er im Bereich des medialen Kondylus von 17 auf 38 mm zunimmt (9). Anatomisch wird die sich daraus ergebende Form als sich einrollende Spirale mit verschiedenen Zentren beschrieben (9).

Die Patella definiert sich als dreieckiges Sesambein, welches sich ventral des Femurs und der Tibia befindet. Während im distalen Bereich der Patella das Ligamentum patellae proprium seinen Ursprung hat, inseriert die Sehne des Musculus (M.) quadriceps femoris an deren proximalem Ende (9, 10).

Untenstehende Abbildung zeigt die knöchernen Strukturen des Kniegelenkes.

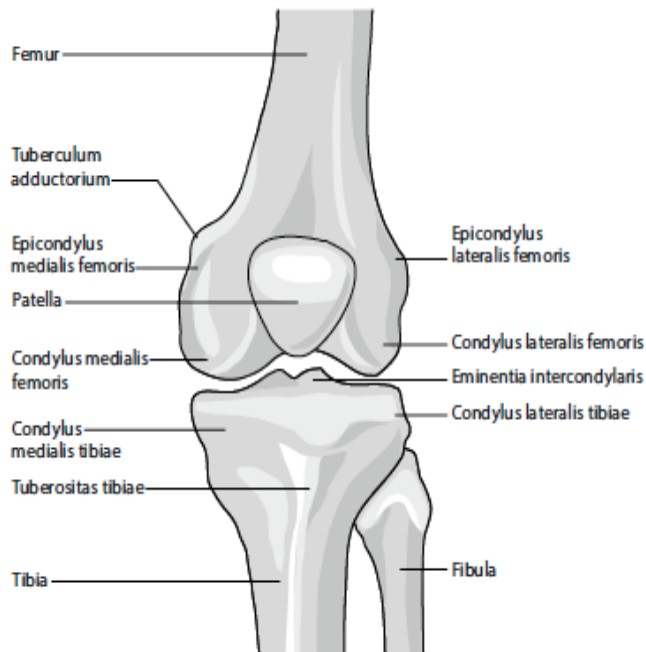


Abbildung 1. Knöcherne Strukturen des Kniegelenks (entnommen aus [9], S. 8)

Ausgehend von den anatomischen Verhältnissen vollzieht sich bei der Beugung im Kniegelenk eine komplexe Roll-Gleitbewegung, die sich bei exakter Betrachtung bezüglich der Kondylen leicht unterscheidet.

Aufgrund des komplexen Bewegungsablaufes besteht während der Bewegung des Kniegelenks kein Bewegungszentrum wie dies beim Hüftgelenk nachweisbar ist. Aufgrund der knöchernen Konstruktion ist das Kniegelenk zunächst sehr instabil. Es bedarf zahlreicher Bänder, welche das Kniegelenk sowohl in Beugung als auch in Streckung stabilisieren (10). Anhand der anatomischen Lage werden diese Bänder in kollaterale, ventrale und dorsale Ligamente eingeteilt. Zusätzlich stabilisieren das vordere und hintere Kreuzband das Kniegelenk. Die Patella wird bis zu einer Beugung von ca. 30° ebenfalls von seitlichen Bändern geführt. Nur durch das adäquate Zusammenspiel aller Bänder ist die Stabilität des Kniegelenks in allen Bewegungsabschnitten gewährleistet (10).

Die Gelenkflächen des Kniegelenks sind mit hyalinem Knorpel überzogen, wobei das Gelenk nicht formschlüssig ist. Der Gelenkspalt ist selbst zwischen den Knorpeloberflächen nur wenige Mikrometer breit und mit Synovialflüssigkeit gefüllt, um den Widerstand bei Bewegung zu minimieren. Bedingt durch die enorm hohen Drücke bei Belastung des Kniegelenks auf die Knorpel, welche ein Vielfaches des Blutdrucks unter Belastung betragen, ist der Knorpel selbst nicht durchblutet. Seine Versorgung erfolgt lediglich durch das umliegende Gewebe sowie durch die Synovialflüssigkeit. Um die Druckverteilung im Kniegelenk bei Belastung zu verbessern, befinden sich sowohl medial als auch lateral am Tibiaplateau c-förmige Menisken, die für eine optimale Druckverteilung sorgen (10).

Die Patella ist an ihrer Rückseite ebenfalls von hyalinem Knorpel überzogen und bildet zusammen mit den Femurkondylen das Femoropatellargelenk. Hierbei übernimmt die Patella die Aufgabe eines Hebelarms der Streckmuskulatur (9).

Zudem tragen die Gelenkkapsel, die Muskulatur sowie propriozeptive Strukturen zur Biomechanik und Stabilität des Kniegelenks bei (9). Dabei wird die Muskulatur des Kniegelenks in die Streckmuskulatur, die Beugemuskulatur und die Rotatoren unterteilt. Zu den Streckmuskeln gehören die vier Anteile des M. quadriceps femoris. Demgegenüber stellen der M. biceps femoris, der M. semitendinosus und der M. semimembranosus als ischiokrurale Muskelgruppe und der Pes anserinus superficialis mit dem M. gracilis, dem M. sartorius und dem M. semimembranosus die Beuger und partiell auch Rotatoren dar. Die Rotatoren werden nochmals in Außenrotatoren (M. biceps femoris, M. tensor fasciae latae) und Innenrotatoren (M. sartorius, M. gracilis, M. semimembranosus, M. semitendinosus, M. popliteus) differenziert (10).

Hinsichtlich des Bewegungsumfanges besitzt das Kniegelenk streng genommen sechs Freiheitsgrade aufgrund der unterschiedlichen Drehzentren, welche sich durch drei Rotationsbewegungen und Translation in drei Ebenen definieren. Hierbei bestehen die Rotationsbewegungen in der Extension und Flexion, der Adduktion und Abduktion (Varus- und Valgusbewegung) sowie der Innen- und Außenrotation bei Beugstellung im Kniegelenk (9). Der Umfang der Abduktion liegt im gesunden Kniegelenk bei 3°, gefolgt vom Umfang der Adduktion von 8°. Die Rotation beträgt insgesamt 15°. Extension und Flexion differieren in Abhängigkeit der Art der Bewegung (z.B. Standphase beim Laufen, Treppabsteigen) (9, 10). Zu den Translationsbewegungen gehören die laterale und mediale Translation (Shift), die vordere und hintere Schublade sowie die Kompression und Distraction des Kniegelenks (9).

2.2 Gonarthrose

Die Gonarthrose beschreibt die Arthrose des Kniegelenks und umfasst gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie (DGOOC) „alle degenerativen Erkrankungen des Kniegelenks (femorotibial und femoropatellar) [...], die durch eine progressive Zerstörung des Gelenkknorpels unter Mitbeteiligung der Gelenkstrukturen wie Knochen, synovialer und fibröser Gelenkkapsel sowie periartikulärer Muskulatur gekennzeichnet sind“ (11, S. 1).

Sie wird in eine primäre (idiopathische) und eine sekundäre Gonarthrose unterteilt (12). Im ICD-10 wird diese Einteilung um die posttraumatische Gonarthrose erweitert.

Daneben wird die Gonarthrose entsprechend des klinischen Verlaufs nach Kellgren und Lawrence in radiologisch fünf Stadien unterteilt, die untenstehende Tabelle zeigt. Dabei definiert sich das Stadium Grad 0 durch einen radiologisch nicht zu erhebenden Befund. Beim Grad 1 stellt sich die initiale Arthrose mit beginnender subchondraler Sklerosierung dar. Im Stadium Grad 2 kommt eine mäßige

Gelenkspaltverschmälerung sowie eine mäßig ausgeprägte subchondrale Sklerosierung hinzu. Das sich anschließende Stadium Grad 3 weist bereits eine Gelenkspaltverschmälerung von mehr als 50 % auf. Diese wird von einer Entrundung des Femurkondylus sowie einer ausgeprägten Osteophytenbildung und Sklerosierung begleitet. Demgegenüber imponiert der Grad 4 nach Kellgren und Lawrence durch eine Gelenkdestruktion mit einer vollständigen Aufhebung des Gelenkspalts, begleitenden Geröllzysten im Tibiakopf und in den Femurkondylen sowie einer Subluxationsstellung.

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Gonarthrose nach Kellgren und Lawrence (entnommen aus [12], S. 155)

Stadium	Charakteristikum radiologisch
Grad 0	kein Befund
Grad 1	initiale Arthrose, mäßige subchondrale Sklerosierung
Grad 2	mäßige Gelenkspaltverschmälerung, beginnende Osteophytenbildung
Grad 3	Gelenkspaltverschmälerung > 50 %, Entrundung des Femurkondylus, ausgedehnte subchondrale Sklerosierung, ausgeprägte Osteophyten
Grad 4	Gelenkdestruktion, vollständige Aufhebung des Gelenkspaltes, Geröllzysten im Tibiakopf und Femurkondylus, Subluxationsstellung

Eine weitere Klassifikation der Gonarthrose ist die Einteilung nach Ahlbäck. Hierbei wird die Gonarthrose in folgende fünf Typen unterteilt:

- „Typ 1: Gelenkspaltverschmälerung [,]
- Typ 2: Aufhebung des Gelenkspalts [,]
- Typ 3: Geringe Knochenarrosion [,]
- Typ 4: Mä[ß]ige Knochenarrosion [und]
- Typ 5: Massive Knochenarrosion, oft mit Subluxation und sekundärer lateraler Arthrose“ (13, S. 2-3).

Im Gegensatz dazu lassen sich gemäß der Klassifikation nach Jäger und Wirth bei der Gonarthrose vier Stadien unterscheiden, welche in nachfolgender Tabelle dargestellt sind.

Tabelle 2: Klassifikation der Gonarthrose nach Jäger und Wirth (entnommen aus [13], S. 3)

Stadium	Charakteristikum
1	initiale Gonarthrose mit ausgedehnten Ausziehungen der Eminentia intercondylaris und den gelenkseitigen Patellapolen
2	mäßige Gonarthrose mit Ausziehungen an den Tibiakonsolen; mäßige Gelenkspaltverschmälerung; beginnende Abflachung der Femurkondylen; mäßige subchondrale Sklerosierung
3	mittelgradige Gonarthrose mit hälftiger Gelenkspaltverschmälerung; deutliche Entrundung der Femurkondylen; osteophytäre Randwulstbildung an den Tibiakonsolen, der Eminentia intercondylaris, den Innenkanten der Femurkondylen und den gelenkseitigen Patellapolen; ausgeprägte subchondrale Sklerosierung
4	ausgeprägte Gonarthrose; Gelenkdestruktion mit ausgeprägter Gelenkspaltverschmälerung bis zur Gelenkspaltaufhebung und unruhiger Randkontur; zystische Veränderungen am Tibiakopf, den Femurkondylen und der Patella; Subluxationsstellung des Femurs gegenüber der Tibia

2.2.1 Epidemiologie der Gonarthrose

Weltweit stellt die Gonarthrose eine der häufigsten Gelenkerkrankungen dar (12). Ihre Prävalenz liegt zwischen 27 und 90 % (11).

Unter den Arthrosen deutscher Patienten im Jahr 2011 war die Gonarthrose die häufigste Erkrankung. Bezogen auf alle Arthrosen trat diese bei 53,4 % der Frauen und bei 53 % der Männer auf (14). Den Vergleich der Häufigkeitsverteilung gegenüber anderen Arthroselokalisationen für deutsche Patienten zeigt untenstehende Abbildung.

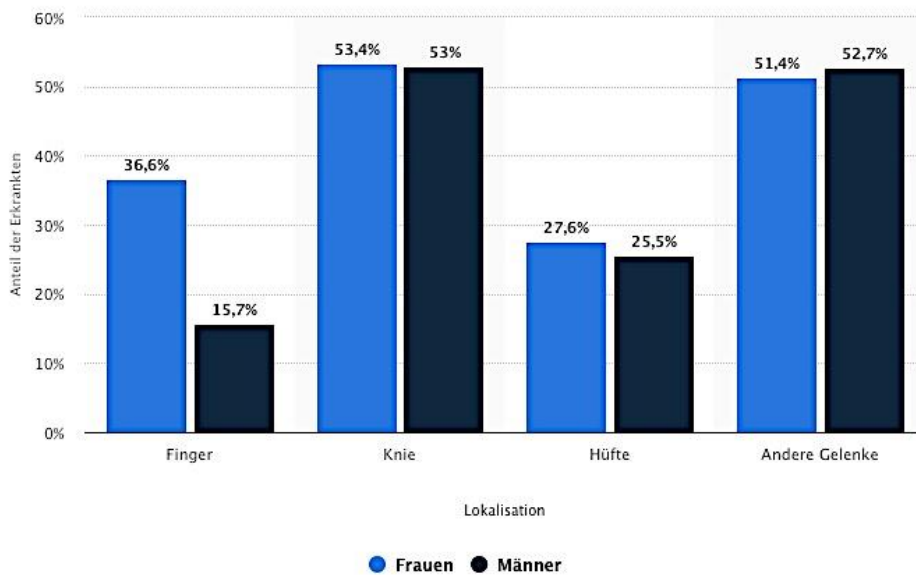


Abbildung 2. Häufigkeitsverteilung von Arthrosen unter deutschen Patienten differenziert nach Geschlecht im Jahr 2011 (entnommen aus [14], online Datenbank)

2.2.2 Ätiopathogenese der Gonarthrose

Bei der Gonarthrose bestehen zahlreiche Risikofaktoren, welche sich in exogene und endogene Risikofaktoren differenzieren lassen. Zu den endogenen Risikofaktoren gehören neben dem Geschlecht und dem Alter der Patienten die Ethnizität, der Zeitraum der Postmenopause sowie genetische Veränderungen (12). Als exogene Risikofaktoren werden die Adipositas, Mikro- und Makrotraumen, resezierende Gelenkeingriffe sowie der Alkohol- und Nikotinabusus definiert (12, 15). Von diesen stellte in Deutschland die Adipositas die häufigste Komorbidität der Gonarthrose im Jahr 2016 dar. Unter den 181.215 Patienten, welche 2016 aufgrund einer Gonarthrose vollstationär in deutschen Krankenhäusern behandelt wurden, wiesen 44.739 Patienten (24,69%) eine Adipositas auf (16).

Daneben bestehen bei der sekundären Gonarthrose verschiedene Ursachen. So kann die sekundäre Gonarthrose als Folge einer Verletzung (posttraumatisch), postoperativ, aufgrund endokriner (z.B. Hyperurikämie, Hyperparathyreoidismus, Akromegalie) und metabolischer Erkrankungen (z.B. Hämochromatose, Chondrokalzinose, Ochronose, Rachitis), bei Arthropathien und anderen Kniegelenkserkrankungen (z.B. aseptische Knochennekrose, bakterielle Arthritis, Patelladystrophie) sowie bei Fehlstellungen (Valgusgonarthrose; Varusgonarthrose) auftreten (11, 12, 15). Für die primäre Gonarthrose sind keine Ätiologien bekannt (11). Sie weist eine Häufung beim weiblichen Geschlecht und in der Postmenopause auf (11).

Pathogenetisch entsteht die Gonarthrose auf dem Boden eines gestörten Gleichgewichtes zwischen Knorpelab- und aufbau. Diese Störung tritt auf, wenn aufgrund o.g. ätiologischer Faktoren die Kompensationsfähigkeit des Knorpels und damit die Chondrozytenaktivität nicht mehr ausreichen. Unter Sekretion knorpelabbauender Enzyme kommt es zu einer Änderung der Eigenschaften des Knorpelgewebes, die mit dem Untergang von Chondrozyten verbunden ist (11).

In Folge dessen tritt eine Degradation der Knorpelmatrix des Kniegelenks auf (12). Zu Beginn ist diese Degradation ein reversibles Geschehen. Bleiben die Störfaktoren – wie beispielsweise die Grunderkrankung – jedoch bestehen, entwickelt sich eine irreversible Matrixdegradation. Im weiteren Verlauf kommt es zu einer Begleitsynovitis und einer Zytokinaktivierung. Der Knorpelabbau nimmt zu und knöcherne Umbauprozesse (subchondrale Zysten, Osteophyten, Sklerose) zeigen sich. Dadurch bedingt entstehen ein Kongruenzverlust der artikulierenden Gelenkflächen und ein Malalignment (11, 12).

2.2.3 Klinik der Gonarthrose

Klinisch imponiert die Gonarthrose durch Schmerzen, Funktionseinbußen, Krepitationen sowie einer gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber Kälte und Feuchtigkeit (12). Die Schmerzen zeigen sich dabei als Bewegungsschmerz, Anlaufschmerz, Ruheschmerz und Dauerschmerz, welcher auch nachts auftritt und eine Analgetikamedikation notwendig macht (13). Hinsichtlich der Funktionseinbußen weisen die Patienten neben Einschränkungen des Bewegungsumfangs im Kniegelenk eine Morgensteifigkeit, Instabilitäten und Kniegelenksfehlstellungen auf, welche vom Schweregrad der Gonarthrose abhängig ist (12, 13). Der Verlauf der Gonarthrose ist progredient und schubweise (12).

2.2.4 Therapie der Gonarthrose

Die Gonarthrose kann konservativ und operativ behandelt werden. Unabhängig von der Art der Therapie besteht das Ziel der Behandlung in der Minimierung des Krankheitsprogresses, der Verbesserung der Gelenkbeweglichkeit, der Schmerzreduktion und somit der Verbesserung der Lebensqualität und der Alltagsmobilität der Patienten (12).

Konservative Behandlung

In der konservativen Therapie der Gonarthrose existieren verschiedene Behandlungsansätze, innerhalb derer die adäquate Schmerztherapie an erster Stelle steht. Diese umfasst neben Analgetika, Antiphlogistika und Kortikoide (17, 18). Liegt der Gonarthrose eine rheumatologische Erkrankung zu Grunde kommen beispielsweise Basismedikamente wie Methotrexat oder Ciclosporin A im Langzeitverlauf zur Anwendung (17). Aufgrund der nachgewiesenen Wirksamkeit und einer, wenn auch im Vergleich zu nichtsteroidalen Antirheumatika (NSAR), geringeren antiphlogistischen Wirkung,

Knieendoprothetik

werden auch Phytopharmaka (z.B. Harpagosid) in der Behandlung der Gonarthrose eingesetzt (17). Daneben werden Medikamente eingesetzt, die auf den Knorpelstoffwechsel wirken und diesen verbessern sollen. Hierzu gehören u.a. sog. symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis (SYSADOA, in Deutschland zugelassen sind Hyaluronsäure und Glucosamin)(17).

Weitere Maßnahmen sind zum einen physiotherapeutische Behandlungen (Kraft-, Ausdauer und Beweglichkeitstraining, Traktionsbehandlung), als auch physikalische Behandlungen (z.B. Elektrotherapie, Thermo- und Kältetherapie, Massagen, Lasertherapie, Ultraschall).

Die Versorgung mit Hilfsmitteln (z.B. Schuhzurichtungen, Orthesen und Bandagen) (11-13, 15, 18) ist ebenfalls fester Bestandteil der konservativen Therapie der Gonarthrose. Auch wird Akupunktur zur Schmerzreduktion eingesetzt (18).

Operative Behandlung

Aufgrund dessen, dass der endoprothetischen Versorgung der Gonarthrose ein eigenes Kapitel gewidmet ist, wird in diesem Abschnitt auf die Darstellung der Endoprothetik verzichtet. Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Unfallchirurgie (DGU), welche derzeit überarbeitet wird, stellen folgende Kriterien eine Indikation zur Operation dar:

- progredienter Knochenverlust mit Zunahme der Kniegelenksdeformierung,
- starke Schmerzen,
- ausgeprägte Bewegungseinschränkungen im Kniegelenk,
- starke Reduktion der Gehstrecke,
- unzureichende Therapieerfolge unter konservativer Behandlung,
- Komplikationen unter medikamentöser Therapie,
- Reduktion der Lebensqualität sowie
- hoher Leidensdruck der Patienten (13).

Hier stehen je nach Ausprägungsgrad der Arthrose neben der endoprothetischen Versorgung verschiedene Verfahren, wie beispielweise die Umstellungsosteotomie oder die Knorpeltransplantation zur Verfügung (18, 19).

Untenstehende Grafik zeigt die Häufigkeit der Operationsarten bei Patienten mit Gonarthrose in Deutschland für das Jahr 2015. Dabei wird deutlich, dass mit deutlichem Abstand die Mehrzahl der Patienten in Deutschland eine endoprothetische Versorgung erhält.

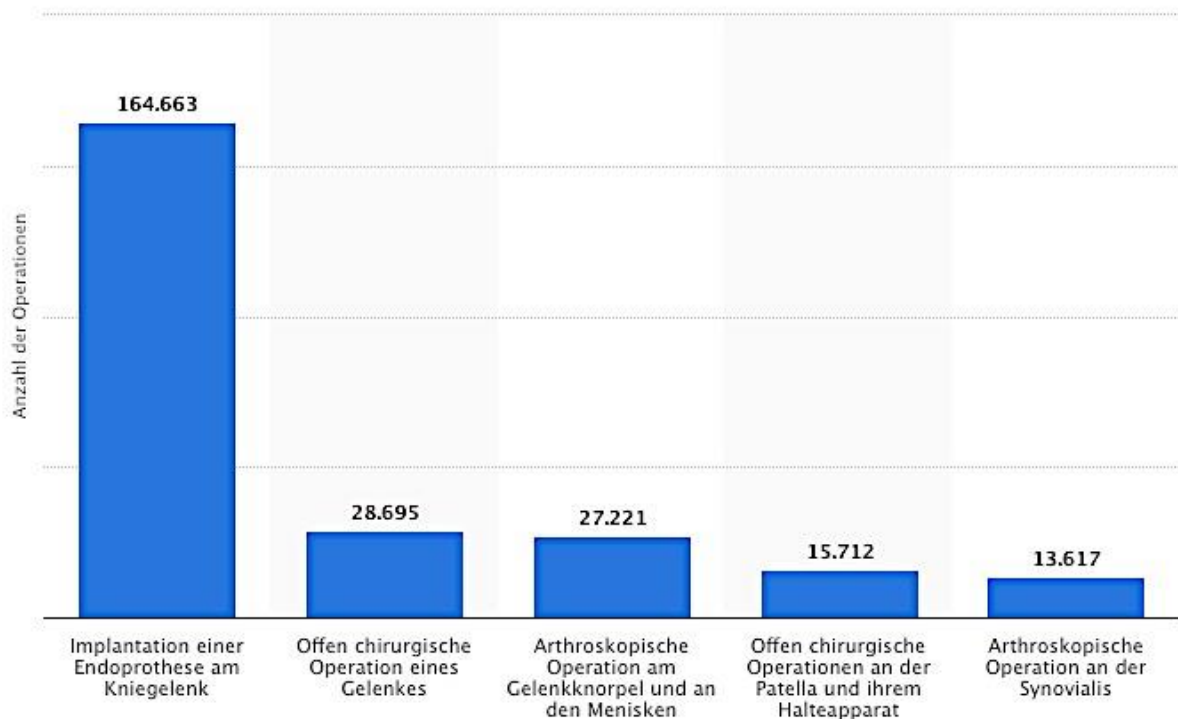


Abbildung 3. Häufigkeitsverteilung der operativen Behandlungsansätze bei Patienten mit Gonarthrose in Deutschland im Jahr 2015 (entnommen aus [20], online Datenbank)

2.3 Endoprothetik des Kniegelenks

Der Kniegelenkersatz stellt nach frustraner konservativer Therapie der Gonarthrose zum heutigen Zeitpunkt die Ultima Ratio dar. Hierbei können grundsätzlich drei verschiedene Methoden unterschieden werden. Zu diesen gehören unikompartimentelle Endoprothesen, bi- und trikompartimentelle Endoprothesen und achsengeführte Totalendoprothesen.

Entsprechend der Daten des statistischen Bundesamtes wurde 2007 insgesamt 190.843 bei allen vollstationären Patienten die Diagnose der Gonarthrose gestellt. Differenziert nach dem Geschlecht ergab sich daraus eine Rate diagnostizierter Gonarthrosen von 66.565 bei Männern und 124.268 Gonarthrosen bei Frauen. Von diesen Patienten wurden 146.562 Patienten aufgrund der Gonarthrose und unabhängig des Knieendoprothesentyps operiert. Differenziert man die Operationsrate nach dem Geschlecht, so fanden sich 48.061 Operationen bei Männern und 98.495 Operationen bei Frauen.

Die Indikation zur knieendoprothetischen Versorgung besteht bei einer „primäre[n] oder sekundäre[n] Gonarthrose mit daraus resultierenden starken Schmerzen, Bewegungseinschränkung, Instabilität und radiologisch nachweisbaren Gelenkveränderungen“ (21, S. 85). Zudem liegt eine Indikation zur knieendoprothetischen Versorgung auch bei „posttraumatische[n] Gonarthrosen, entzündlich rheumatische[n] Erkrankungen (rheumatoide Arthritis), schwere[n] chronische[n] ligamentäre[n]

Knieendoprothetik

Instabilitäten, großflächige[n] Osteonekrosen (z.B. M. Ahlb[ä]ck) und schwere[n] neurogene[n] oder hämophile[n] Arthropathien“ (22, S. 153) vor.

Hierbei variieren die Indikationen für die verschiedenen Knieendoprothesenarten (23). So wird die unikondyläre Knieendoprothese bei Patienten mit unikompartimentaler Destruktion des Kniegelenks empfohlen, bei denen ein intakter und stabiler Kapsel-Bandapparat und intakte Kreuzbänder bestehen und der Bewegungsumfang mindestens 90° beträgt (21). Sowohl eine ausgeprägte Adipositas, als auch eine manifeste Retropatellararthrose sprechen gegen eine unikondyläre Knieendoprothese (21). Im Gegensatz dazu sind achsengeführte Knieendoprothesen bei Patienten mit Achsfehlstellungen über 25°, deutlichen knöchernen Substanzdefekten sowie einer starken Insuffizienz des Bandapparates indiziert (21). Ist der seitliche Bandapparat bei guter knöcherner Substanz und einer Achsfehlstellung von weniger als 20° intakt wird die ungekoppelte Knieendoprothese präferiert (21). Darüber hinausgehend muss die körperliche Aktivität des Patienten und das Alter in die Entscheidung zur Auswahl der Prothese einbezogen werden (21).

Innerhalb der Knieendoprothesen wird zwischen Hemi-Knieendoprothesen, patellofemorale Knieendoprothesen, bikompartimentellen Knieendoprothesen, kreuzbanderhaltenden Knieendoprothesen, kreuzbandersetzenden Knieendoprothesen und gekoppelten Knieendoprothesen unterschieden (23). Des Weiteren können die Prothesen dahingehend unterschieden werden, ob eine zementierte oder zementfreie Fixation erfolgt. Zudem bestehen unikondyläre und bikondyläre Knieendoprothesen.

Untenstehende Tabelle zeigt die Implantationszahlen der einzelnen Knieendoprothesen für die Jahre 2010 bis 2012 in Deutschland.

Tabelle 3: Implantationshäufigkeit verschiedener Knieendoprothesen (entnommen aus [24], S. 2)

Endoprothese	2010	2011	2012
unikondylär	11.929	12.622	13.576
bikondylär	138.812	132.767	129.445
achsengeführt	14.462	13.612	13.674
gesamt	165.203	159.001	156.695

2.3.1 Operative Verfahren

Das operative Verfahren hängt von verschiedenen Komponenten ab, zu denen u.a. die Art der Prothese, das Ausmaß der Achskorrektur, bestehende Weichteildeformitäten und die Art der Operation (Primäroperation, Revisionseingriff) gehören (21).

Als Zugangswege stehen der parapatellare Zugang, der Subvastuszugang, der Midvastuszugang oder der Quad-Sparing-Zugang sowie entsprechende Modifikationen zur Verfügung. Bei allen Zugangswegen ist es entscheidend, dass die Strukturen des Kniegelenks optimal dargestellt werden können und während des Eingriffs keine Gefährdung der periartikulären Weichteile erfolgt (21, 22). Aus minimalinvasiver Sicht würde vor allem der Subvastus-Zugang verwendet werden (25).

Nach Eröffnung des Operationsgebietes wird die Evertierung der Patella vorgenommen. Hierzu wird die Patella um 90° aufgestellt. Je nachdem, ob patellaerhaltend oder nichterhaltend vorgegangen wird, wird diese entweder partiell reseziert oder bei Patellaerhalt denerviert und vorhandene Osteophyten entfernt (25). Ob ein Retropatellarersatz erfolgt oder die Rückfläche der Patella belassen wird liegt meist an der Präferenz des Operateurs. Bei Entfernung der Patella erfolgen anschließend die Anlage der Probepatella und die Bohrung des patellaren Fixationsloches. Erfolgt die Knochenresektion anschließend, erfolgen nach Beugung des Kniegelenkes um 90° die Tibiaresektion und die Femurresektion in Abhängigkeit des Endoprothesenmaterials und der Referenzierung von Femur und Tibia (22). Zudem wird hierbei die symmetrische und physiologische Spannung im Bandapparat berücksichtigt und das Ausmaß der Knochenresektion an der Weichteilspannung ausgerichtet (25). Im Anschluss daran wird die Endoprothese implantiert.

Neben der minimalinvasiven Technik besteht heutzutage auch die Möglichkeit zur navigierten Implantation von Knieendoprothesen (26-28). Dabei konnten Kinzl, Gebhard und Keppler (28) eine geringere Streubreite in der Bestimmung der Beinachse unter navigierter Prothesenimplantation nachweisen, auch wenn der Unterschied im Vergleich zur konventionellen nichtnavigierten Implantation nicht signifikant war.

2.3.2 Komplikationen in der Knieendoprothetik

Bedingt durch die Zunahme der endoprothetischen Versorgung nimmt auch die Zahl an Komplikationen zu (29). Komplikationen nach erfolgten knieendoprothetischen Versorgung werden einerseits nach dem Zeitpunkt ihres Auftretens (Früh- und Spätkomplikationen) und andererseits nach der Art der Komplikation differenziert. Hierbei spielen vor allem die septische und aseptische Prothesenlockerung, das Prothesenversagen sowie die allergische Reaktion auf die Knieendoprothese eine Rolle. Histologisch klassifiziert werden die endoprothesenassoziierten Pathologien gemäß der SLIM-(synovial-like interface membrane)-Klassifikation (30). Entsprechend dieser Klassifikation werden

Knieendoprothetik

die Pathologien und damit die endoprothesenbedingten Komplikationen in sieben Typen differenziert zu denen die

- „periprothetische Partikelerkrankung, sog. aseptische Lockerung, Typ I,
- [die] periprothetische bakterielle Infektion, sog. septische Lockerung, Typ II,
- [die] Kombination von periprothetischer, bakterieller Infektion und periprothetischer Partialerkrankung, sog. septische Lockerung, Typ III,
- mechanische, Ursachen/ funktionelle Störungen, Typ IV,
- Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrosen (EAF), Typ V,
- Adverse Reaktionen, Typ VI, sog. Toxizitätsreaktion und primär allergische Reaktion auf Implantatmaterialien [... und]
- ossäre Pathologien, Typ VII“

gehören (30, S. 365).

Da der Metallallergie im Kontext einer knieendoprothetischen Versorgung ein eigenes Kapitel gewidmet ist, sollen die allergischen Reaktionen in diesem Abschnitt nicht weiter beschrieben werden.

Prothesenversagen

Das Prothesenversagen kann sich auf verschiedene Weise manifestieren und ist abhängig von der Art der Knieendoprothese. Hierzu gehört beispielsweise das Spin-out bei Verwendung einer rotierenden Polyethylen-(PE)-Plattform in der Knieendoprothese (31). Beim Spin-out kommt es zu einer Verdrehung der rotierenden PE-Plattform über den zu tolerierenden Bereich der Rotation hinaus. In der Mehrzahl der Fälle kommt es nicht zu einer spontanen Korrektur der Verdrehung. Aufgrund des hohen Risikos einer Zunahme der Malrotation unter geschlossener Reposition ist die offene Revision die Behandlung der Wahl beim Spin-out (31). Hierbei muss zumeist nur die PE-Plattform gegen eine 2mm höhere PE-Plattform ausgetauscht werden sofern die artikulierenden Flächen intakt sind (31). Zu den Risikofaktoren eines Spin-outs gehören starke Valgusdeformitäten, Adipositas (Übergewicht) sowie das weibliche Geschlecht (31). Daneben führen auch andere Prothesenfehlstellungen zum Prothesenversagen (32). So kann sich unter der Fehlpositionierung der Femurkomponente oder einer unzureichenden Einstellung der Weichteilbalance während der Prothesenimplantation eine Instabilität ausbilden, die im Prothesenversagen mündet (32). Handelt es sich um eine Innenrotationsabweichung der Femurkomponente, so kommt es klinisch zur Ausbildung von drei Beugespalttypen. Dazu gehören die schmerzhafte laterale Beugeinstabilität (Typ A), die schmerzhafte Beugebewegungseinschränkung (Typ B) und der Mischtyp (Typ C) (32).

Zusätzlich können Pathologika der Patella ein Prothesenversagen nach sich ziehen (32). Dabei kann die Veränderung sowohl die ursprüngliche Patella als auch den Patellaersatz betreffen, da jede Änderung oder Störung, die zu einer Veränderung des femoropatellaren Gleitverhaltens führt, ein Prothesenversagen initiieren kann. Solche Pathologika im Patellabereich sind beispielsweise ein Patellatiefstand, eine Fehlpositionierung der Patella, eine Patellafraktur, eine Lockerung der Patella oder eine für die Prothese zu dicke Patella (32). Erstes Anzeichen eines Prothesenversagens sind in vielen Fällen postoperative chronische Schmerzen (32).

Endoprothesenlockerung

Trotz der Verbesserung in der knieendoprothetischen Versorgung treten auch heute noch Endoprothesenlockerungen auf, die sich entweder als septische oder aseptische Prothesenlockerungen manifestieren. Im Vergleich ist die aseptische Endoprothesenlockerung häufiger zu finden (33). Klinisch imponiert die Endoprothesenlockerung durch Schmerzen im operierten Gelenk (33). Dabei muss beachtet werden, dass Schmerzen im Bereich der Knieendoprothese auch unabhängig von einer Prothesenlockerung auftreten können. Ursache dieser Schmerzen sind Osteolysen im Grenzbereich zwischen Knochen und Knieendoprothese. Durch die damit verbundene Spaltbildung kommt es zu sog. Mikroschwingungen der Knieendoprothese, die als Schmerz wahrgenommen werden (33). Unabhängig von der Form der Endoprothesenlockerung kommt es zur Ausbildung einer periprothetischen Membran, welche zwischen der Knieendoprothese und dem Knochen zu finden ist. Hierbei werden die periprothetischen Membranen in vier Typen differenziert. Zu diesen gehören die periprothetische Membran vom abriebinduzierten Typ (Typ I), die periprothetische Membran vom infektiösen Typ (Typ II), die periprothetische Membran vom abriebinduzierten und infektiösen Typ (Typ III) sowie die periprothetische Membran vom Indifferenztyp (Typ IV).

Histologisch ist die periprothetische Membran Typ I durch eine dichte Ansammlung von Makrophagen und multinukleären Riesenzellen charakterisiert (30). In beiden Zelltypen finden sich die phagozytierten Abriebpartikel. Morawietz, Gehrke, Schröder und Krenn (33) konnten in einer Studie an 370 Patienten für diesen Membrantyp eine Rate von 54,3 % nachweisen. Differenziert nach der Endoprothesenart war die periprothetische Membran Typ I am häufigsten bei zementierten Prothesen (71 %) zu finden. Für unzementierte Prothesen lag die Häufigkeit bei 51 %. Zudem lag bei den Patienten, die diesen Membrantyp aufwiesen die durchschnittliche Lebensdauer der Endoprothese bei 10,1 Jahren (33).

Die nachfolgende Abbildung zeigt das histologische Bild einer solchen periprothetischen Membran, wie sie bei einer aseptischen Knieendoprothesenlockerung anzutreffen ist.

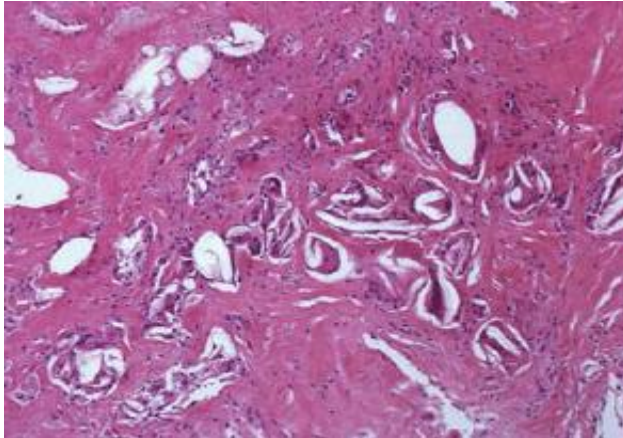


Abbildung 4. Histologische Darstellung einer periprosthetischen Membran bei aseptischer Lockerung der Knieendoprothese (entnommen aus [33], S. 440)

Im Gegensatz zum Typ I definiert sich die periprosthetische Membran Typ II durch das histologische Bild einer eitrig-phlegmonösen Entzündung. Sie kann jedoch auch bei Patienten auftreten, bei denen klinisch und histologisch keine eitrig-phlegmonöse Entzündung vorliegt. In diesem Fall spricht man von einer Low-grade-Infektion, die histologisch der periprosthetischen Membran vom Typ I ähnelt (33). Hauptcharakteristikum des Typs II ist die „chronisch-granulierende Entzündung mit aktivierten Fibroblasten, Gefäßproliferaten und Ödem“ (33, S. 443). Zellulär finden sich vor allem neutrophile Granulozyten, welche die gesamte Membran durchwandern. Das bereits erwähnte Patientengut von Morawietz, Gehrke, Schröder und Krenn (33) wies eine Rate dieses Membrantyps von 20 % auf. Die Überlebenszeit der Endoprothese bei Ausbildung der Membran Typ II lag bei 3,2 Jahren.

Demgegenüber fand sich für die periprosthetische Membran vom Typ III mit einem Anteil von 5 % eine Prothesenüberlebenszeit von durchschnittlich 4,5 Jahren. Dabei zeichnet sich die periprosthetische Membran vom Typ III durch das gleichzeitige Auftreten abriebinduzierter und infektiöser Merkmale aus, weswegen dieser Membrantyp auch als Mischtyp bezeichnet wird (30). Letztlich wird der Membrantyp IV als Indifferenztyp bezeichnet, der weder abrieb- noch infektionsinduziert ist (29 Krenn et al., 2016). Mit einem Auftreten von rund 18 % konnten Morawietz, Gehrke, Schröder und Krenn (33) für diesen Membrantyp eine durchschnittliche Überlebensdauer der Endoprothese von 5,4 Jahren ermitteln. Histologisch imponiert die periprosthetische Membran Typ IV durch kollagenfaserreiches, zellarmes Bindegewebe sowie einen Makrophagen- oder Fibrinraum (33). Im Gegensatz zum Membrantyp II lassen sich beim Typ IV nur vereinzelte im Bereich der Membranoberfläche angesiedelte neutrophile Granulozyten finden. Hinsichtlich der beiden Prothesenarten (zementiert versus unzementiert) fand sich die periprosthetische Membran vom Typ IV mit einem Verhältnis von 3:1 deutlich häufiger bei unzementierten, als bei zementierten Endoprothesen (33).

Die histologischen Präparate der periprothetischen Membranen bei septischer Lockerung sowie bei Vorliegen einer periprothetischen Membran vom Indifferenztyp zeigt die unten stehende Abbildung.

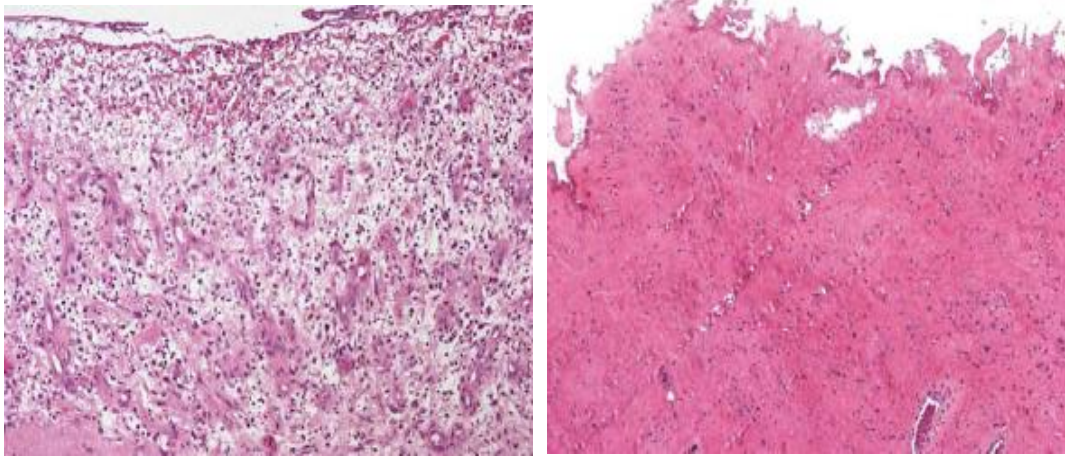


Abbildung 5. Histologisches Darstellung einer periprothetischen Membran vom infektiösen Typ (links) und vom Indifferenztyp (rechts) (entnommen aus [33], S. 442)

Neben der periprothetischen Membran bildet sich eine Neokapsel aus. Der Unterschied zwischen der periprothetischen Membran und der Neokapsel liegt darin, dass die Neokapsel lediglich Kontakt zur Knieendoprothese aufweist (33).

Behandelt wird die Endoprothesenlockerung durch eine Revisionsoperation. Dabei wird die bestehende Knieendoprothese vollständig entfernt und der Bereich zwischen Endoprothese und Knochen ausgeschabt (33).

a) Aseptische Lockerung der Knieendoprothese

Bei der aseptischen Lockerung der Knieendoprothese fehlen bei der Endoprothesenlockerung entsprechende Infektionszeichen. In der Literatur werden zwei Mechanismen für die aseptische Prothesenlockerung verantwortlich gemacht. Zum einen kommt es aufgrund der mechanischen Belastung der Knieendoprothese zu einem Abrieb an der Knieendoprothese. Dadurch werden Makrophagen stimuliert, die durch die Sekretion von resorptionsstimulierenden Faktoren die osteolytischen Prozesse im Grenzbereich zwischen Knochen und Knieendoprothese auslösen (33). Als Abriebprodukte entstehen je nach Prothesenart Partikel aus Metallen, Keramik, Polyethylen und Zement. Zum anderen kann es durch eine bereits postoperativ auftretende Instabilität der Knieendoprothese und inadäquate Belastung des operierten Kniegelenks zu einer gestörten Osteointegration kommen (33). Auch in diesem Fall weist der Grenzbereich zwischen Knochen und Knieendoprothese osteolytische Spalträume auf. Auf zellulärer Ebene sind zahlreiche Faktoren wie

Knieendoprothetik

Zytokine und Chemokine an der Entstehung der aseptischen Endoprothesenlockerung beteiligt. Für diese zeigten Loria et al. (34), dass sich die Werte der Zytokine im Serum und in der Synovialflüssigkeit, gewonnen durch eine Kniegelenkpunktion, bei Patienten mit aseptischer Lockerung unterscheiden. Dies betraf die Zytokine IL-2, IL-4, IL-6 und IL-10.

Daneben spielt auch das Enzym Sirtuin 1 (SIRT-1) eine Rolle bei der aseptischen Lockerung. Dabei gingen Deng et al. (35) davon aus, dass die Metallpartikel aus dem Abrieb des Endoprothesenmaterials zu einer Downregulation des SIRT-1 führt. Diese Downregulation wiederum fördert die Apoptose der Osteoblasten und inflammatorische Reaktionen, was letztlich in einer Osteolyse und der Prothesenlockerung mündet. In einer in-vitro-Studie konnte gezeigt werden, dass im Gegensatz dazu über den NF- κ B- und den Cytochrom-p53-Signalweg eine Überexpression und Aktivierung des SIRT-1 die Freisetzung inflammatorischer Zytokine reduziert und damit die abriebinduzierte Osteolyse und die aseptische Knieendoprothesenlockerung verhindert wurde (35). In einer Studie an 55 Patienten mit aseptischer Endoprothesenlockerung zeigten Tománková et al. (36), dass Patienten mit einer aseptischen Knieendoprothesenlockerung eine geringere mRNA-Expression für IL-2r und die Toll-like-Rezeptoren (TLR) TLR-1, TLR-2, TLR-4 zeigten, als Patienten mit einer aseptischen Lockerung nach Hüftendoprothese. Verglichen mit der Kontrollgruppe, welche aus Patienten mit Osteoarthritis des Kniegelenks ohne stattgehabte endoprothetische Versorgung bestand, wiesen die Patienten mit aseptischer Lockerung der Knieendoprothese eine geringere Expression der mRNA von TLR-2, TLR-4, IL-10 und IL-10r auf. Demgegenüber bestanden keine signifikanten Unterschiede zwischen den mRNA-Expressionen für die Zytokine TGF- β 1, IL-2 und IL-2r (36).

Zyto- und Chemokine sind prädiktive Marker im Behandlungsverlauf der aseptischen Knieendoprothesenlockerung. So zeigten Dasa et al.(37), dass das Monozyten-chemotaktische Protein-1 (MCP-1) zum einen bei der aseptischen Knieendoprothesenlockerung erhöht ist und zum anderen mit einem erhöhten Knochensubstanzverlust nach Revisionsoperation in Folge einer aseptischen Lockerung assoziiert ist.

In der Klinik ist die Differenzierung zwischen aseptischer- und septischer Lockerung der Knieendoprothese notwendig, um die weitere Therapie planen zu können. Anhand der Klinik, der Bakteriologie und der konventionellen laborchemischen Entzündungsparameter (z.B. CRP, Sedimentationsrate) ist dies oft nur bedingt möglich. Aus diesem Grund wurde in verschiedenen Studien untersucht, in wie weit sich anhand der Zytokinbestimmung die beiden Formen der Knieendoprothesenlockerung differenzieren und damit nachweisen lassen. So untersuchten Randau et al. (38) in wie weit eine Differenzierung zwischen septischer und aseptischer Endoprothesenlockerung mit Hilfe des Interleukins IL-6 im Serum und in der Synovialflüssigkeit möglich ist. Dafür untersuchten die Forscher 120 Patienten mit schmerzhaften Endoprothesen des Knie- und Hüftgelenks. Unter den

51 Patienten mit totaler Knieendoprothese fanden sich 22 Patienten mit einer periprothetischen Infektion, 16 Patienten mit einer aseptischen Knieendoprothesenlockerung und 13 Patienten mit komplikationsloser Knieendoprothese als Kontrollgruppe. Es zeigte sich, dass IL-6 bei Patienten mit septischer Prothesenlockerung signifikant höhere Serumwerte zeigte, als bei Patienten mit aseptischer Lockerung ($p < 0,0001$). Gleiches galt für die IL-6-Spiegel in der Synovialflüssigkeit. Anhand einer ROC-Kurvenanalyse ermittelten Randau et al. (38) anschließend die Sensitivität und Spezifität des IL-6-Wertes im Vergleich zur Sensitivität und Spezifität der Leukozytenzahl, des C-reaktiven Proteins (CRP) und des Procalcitonins. Die Ergebnisse mit den entsprechenden Cut-off-Werten zeigt nachfolgende Tabelle.

Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität von IL-6, Leukozytenzahl, CRP und Procalcitonin in der Detektion einer septischen Endoprothesenlockerung (entnommen aus [38], S. 4)

Parameter	Cut-off-Wert	Sensitivität	Spezifität
IL-6 im Serum	> 2,6 pg/ml	79,49 %	58,33 %
	> 6,6 pg/ml	48,72 %	88,33 %
IL-6 Synovialflüssigkeit	> 2100 pg/ml	62,50 %	85,71 %
	> 9000 pg/ml	46,88 %	97,62 %
Leukozytenzahl	10300/ μ l	21,28 %	94,44 %
CRP	> 9,1 mg/l	61,70 %	82,61 %
Procalcitonin	> 46 ng/ml	12,90 %	100,00 %

b) Septische Lockerung der Knieendoprothese

Im Gegensatz zur aseptischen Lockerung der Knieendoprothese ist die septische Endoprothesenlockerung auf eine Infektion zurückzuführen. Diese betrifft den periprothetischen Spalt und kann sich als Folge einer intraoperativen Kontamination oder durch eine Bakteriämie ausbilden (33). Etwa 25 % der Revisionen gehen auf eine periprothetische Infektion in Form der septischen Prothesenlockerung im Kniegelenk zurück (39, 40).

Differenziert wird zwischen beiden Ursachen anhand des zeitlichen Intervalls zwischen Implantation der Knieendoprothese und Diagnosestellung der septischen Endoprothesenlockerung. Erst bei Auftreten einer septischen Endoprothesenlockerung von mindestens zwei Jahren nach der Primäroperation wird von einer hämatogenen Infektion ausgegangen (33). In der Literatur besteht keine einheitliche Definition des Protheseninfekts. Aus diesem Grund liegt dieser entweder vor, wenn

Knieendoprothetik

ein darstellbarer Fistelgang mit Gelenkverbindung besteht oder wenn mindestens zwei der folgenden Kriterien beim Patienten nachweisbar sind:

- Gelenkpunktat oder Gewebeprobe mit mindestens einer positiven Bakteriologie,
- Radiologische Infektionszeichen,
- Klinische/ laborchemische Infektionszeichen,
- Mindestens sechs neutrophile Granulozyten in der Histologie pro Gesichtsfeld bei Untersuchung der periprothetischen Membran
- > 1700 Leukozyten/ μl in der Gelenkflüssigkeit (28).

Andere Studien hingegen verlangen den Nachweis von mindestens zwei positiven Bakteriologien (41). Erschwerend kommt hinzu, dass die einzelnen Definitionen zumeist nicht zwischen septischen Lockerungen im Kniegelenk- und Hüftbereich differenzieren, obwohl sich beispielsweise die zur Diagnostik herangezogenen Parameter Erythrozytensedimentationsrate (ESR) und C-reaktives Protein (CRP) bei periprothetischen Infektionen im Knie- und Hüftbereich unterscheiden (41).

Aus diesem Grund erfolgt die Diagnostik der periprothetischen Infektion anhand der International Consensus Group, wonach eine periprothetische Infektion entweder durch den Nachweis von mindestens einem Major-Kriterium oder durch das Vorliegen von drei der fünf Minor-Kriterien nachgewiesen wird (39). Bei den Minor-Kriterien wird zudem eine Unterscheidung in Minor-Kriterien der akuten Infektion innerhalb von 90 Tagen postoperativ und der chronischen Infektion (> 90 Tage nach der Operation) vorgenommen. Die Klassifizierung der periprothetischen Infektion fasst die nachfolgende Tabelle zusammen.

Tabelle 5: Major- und Minor-Kriterien zur Diagnostik der periprothetischen Infektion (entnommen aus [39], S. 409)

Kriterien	Inhalt
Major-Kriterien	1. zwei positive Kulturen mit phänotypisch identischen Erregern 2. Fistelgang mit Gelenkverbindung
Minor-Kriterien	1. erhöhtes CRP und erhöhte ERS 2. Synovialflüssigkeit mit Leukozyten oder Leukozytenesterasenachweis 3. Erhöhung der polymorphonukleären Neutrophilen (%) in der

	<p>Synovialflüssigkeit</p> <p>4. positive Histologie des periprothetischen Gewebes</p> <p>5. positive mikrobiologische Kultur</p>
Cut-off-Werte bei akuter Infektion	<p>CRP 100 mg/l; Leukozyten in der Synovialflüssigkeit 10.000 Zellen/μl;</p> <p>Leukozytenesterase + oder ++; > 5 Neutrophile pro Gesichtsfeld; 90 % polymorphonukleäre Zellen in der Synovialflüssigkeit</p>
Cut-off-Werte bei chronischer Infektion	<p>CRP 10 mg/l; Leukozyten in der Synovialflüssigkeit 3000 Zellen/μl;</p> <p>Leukozytenesterase + oder ++; > 5 Neutrophile pro Gesichtsfeld; 80 % polymorphonukleäre Zellen in der Synovialflüssigkeit</p>

Zu den Erregern der aseptischen Endoprothesenlockerung gehören Staphylokokken (S), wie der S. epidermidis und der S. aureus, Enterokokken (grampositiv) und gramnegative Erreger, wie Pseudomonas (29).

Die Erreger lagern sich an der Oberfläche der Endoprothese ab, wobei die Adhäsion zwischen Erreger und Knieendoprothese vom Prothesenmaterial beeinflusst wird (29). Durch die Vermehrung der Erreger kommt es zur Ausbildung einer sog. bakteriellen Zellschicht („Biofilm“) an der Prothesenoberfläche, die - bedingt durch die Bindungen zwischen den Erregern - für das Immunsystem nur bedingt angreifbar sind (29). Hinzu kommt, dass durch die Interaktion mit dem Prothesenmaterial die Erreger einerseits eine höhere Resistenz gegenüber Antibiotika aufweisen und gleichzeitig durch Änderungen des Reproduktionszyklus weniger Erreger für die Generierung einer Infektion ausreichen (42, 43).

In der Klinik ist es entscheidend, die septische Endoprothesenlockerung von der Metallallergie zu unterscheiden. Bei einem bestehenden Low-Grade-Infekt ist dies häufig nur eingeschränkt möglich (29). Hilfreich ist in der Klinik der Synovasure® Alpha Defensin Test (Fa. Zimmer), um eine periprothetische Infektion auszuschließen. In einer Studie mit 149 Patienten ergab sich für dieses Testverfahren eine Sensitivität von 97,4% und eine Spezifität von 95,8% (44). Es handelt sich um ein bereits klinisch etabliertes Testverfahren, bei dem Synovialflüssigkeit des betreffenden Gelenkes gewonnen wird, mit einer Pufferlösung gemischt und diese Lösung auf einen Teststreifen aufgetragen wird, wobei sich hier zeigt, ob eine Infektion vorliegt oder nicht.

Im folgenden Kapitel wird die Metallallergie nach knieendoprothetischer Versorgung näher dargelegt.

3 Metallallergien in der Knieendoprothetik

Innerhalb der, im vorangegangenen Kapitel beschriebenen, Komplikationen der Endoprothesenversorgung stellt die Metallallergie eine weitere Komplikation dar.

3.1 Definition und Epidemiologie der Metallallergie

Die Metalle der Knieendoprothesen bestehen aus Legierungen, welche „in der Allgemeinbevölkerung in bis zu 4 % allergische Hautreaktionen hervorrufen“ (29, S. 26).

Entsprechend der Einteilung von Allergien, welche in Kapitel 3.2 näher beschrieben werden, handelt es sich bei der Metallallergie um eine Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ (Typ IV) (26). Merkmal dieser Reaktion vom Typ IV ist die Aktivierung von T_{DTH} -Lymphozyten (delayed type hypersensitivity T-Lymphozyten). Diese T-Lymphozyten, welche durch Antigene aktiviert werden, sind auch an der Ausbildung der aseptischen Endoprothesenlockerung beteiligt (29).

Im Jahr 2014 wies eine deutsche Studie unter 234 Verdachtsfällen hinsichtlich einer Metallallergie nach endoprothetischer Versorgung eine Allergie in 28 Fällen (11,97 %) nach (30). Von diesen Fällen waren zu 90 % Knieendoprothesen betroffen. Der Arbeit von Krenn et al. ist folgendes zu entnehmen: „Die Ursache für diese Häufung ist unklar, möglicherweise könnten die biomechanischen Besonderheiten von Kniegelenkprothesen eine Rolle spielen.“

3.2 Exkurs „Immunsystem“

Das Immunsystem des Menschen ist ein Abwehrsystem (45). Beim Immunsystem wird prinzipiell zwischen dem angeborenen und dem erworbenen Immunsystem unterschieden (45). Dabei definiert sich das angeborene Immunsystem (innate Immunität) als sogenanntes unspezifisches Immunsystem, während das erworbene Immunsystem (adaptive Immunität) das spezifische Immunsystem darstellt. Beide Immunsysteme haben eine zelluläre und eine humorale Komponente.

Für die Reaktion des angeborenen Immunsystems ist kein vorangehender Allergenkontakt notwendig (45). Nach Kontakt mit einem pathogenen Agens reagieren beim angeborenen Immunsystem die Granulozyten, Mastzellen, Makrophagen, Monozyten, dendritische Zellen und die natürlichen Killerzellen. Hierbei stellen die Makrophagen, Monozyten und dendritischen Zellen die antigenpräsentierenden Zellen dar. Diese wiederum produzieren in der Folge Zytokine. Zu diesen gehören beispielsweise Interferone (INF), Interleukine (IL), Tumornekrosefaktoren (TNF), koloniestimulierende Faktoren und Chemokine. Die Beseitigung des pathogenen Agens erfolgt durch Phagozytose und Lyse (45).

Auf humoraler Ebene besteht beim angeborenen Immunsystem das Komplementsystem. Ein Gedächtnis des Immunsystems fehlt beim angeborenen Immunsystem.

Metallallergien

Im Gegensatz dazu reagiert das erworbene Immunsystem auf spezifisch erkannte Antigene, weswegen es als antigenspezifisch bezeichnet wird. Wie beim angeborenen Immunsystem finden sich auch hier zelluläre und humorale Kaskaden (45). Dabei kommt es durch die B-Lymphozyten zu einer Antikörperbildung (Immunglobuline), was als humorale Immunantwort bezeichnet wird. Diese Antikörper werden anschließend von den B-Lymphozyten ins Blut abgegeben. Danach kommt es zur Bindung der zirkulierenden Antikörper an die Allergene, welche zur Antikörperbildung führten. Die so entstehenden Antigen-Antikörper-Komplexe können nicht mehr in die Zielzellen der Allergene (z.B. Viren) eindringen.

Daneben definiert sich die zelluläre Immunantwort des erworbenen Immunsystems durch die zelluläre Immunität, welche durch die T-Lymphozyten generiert wird (45). Hierbei erkennen T-Lymphozyten mit Hilfe membranständiger, antikörperähnlicher T-Zell-Antigen-Rezeptoren (T-cell receptors; TCR) Allergene wie Mikroorganismen oder Fremdzellen. Zusätzlich können die Allergene bzw. Pathogene von dendritischen Zellen aufgenommen, lysiert und als Proteinfragment auf den MHC-II-Proteinen auf der Oberfläche der dendritischen Zelle präsentiert (45) werden. Dort können so die Fragmente von T-Zellen erkannt werden, wodurch es zur zytotoxischen T-Helferzellaktivierung kommt. Die T-Helferzellen töten zum einen die infizierten Zellen ab. Zum anderen initiieren sie eine Makrophagenaktivierung über Interleukine (45). Anders als die zirkulierenden B-Lymphozyten sind die T-Zellen ortsgebunden.

Der Allergiebegriff wurde 1906 von Pirquet eingeführt (46). Dabei stellt die Allergie eine pathologische Überempfindlichkeitsreaktion des Immunsystems auf zunächst nichtpathogene Stoffe dar (46). Bisher wird zwischen vier verschiedenen Allergietypen differenziert. Die Grundlage der Klassifikation der vier Allergietypen bilden zum einen die Pathogenese der Immunreaktion und zum anderen das Auftreten der Symptome in zeitlichem Bezug zum Kontakt mit dem allergieauslösenden Stoff. Während bei den Allergien vom Typ I bis III die Symptome durch Antikörper ausgelöst werden, handelt es sich bei der Allergie vom Typ IV um eine T-Zell- und Makrophagen-vermittelte Allergie. Die Allergie vom Typ IV wird als sogenannter Spättyp bezeichnet und stellt den Schwerpunkt der hier vorgestellten Untersuchung dar. Zu den klassischen Vertretern der Allergie Typ IV gehört das allergische Kontaktekzem.

Die Allergie vom Typ I definiert sich durch eine IgE vermittelte Reaktion vom Soforttyp (45). Hierbei treten die allergischen Symptome innerhalb von Sekunden bis Minuten auf. Auslöser von Typ-I-Allergien sind entweder saisonale (z.B. Birkenpollen, Gräser) oder perenniale Allergene (z.B. Hausstaubmilben, Tierhaare, Schimmelpilzsporen). Bei diesem Allergietyp bilden B-Lymphozyten nach dem Erstkontakt mit dem Allergen, welches beispielsweise über die Schleimhäute des Nasen-Rachenraums aufgenommen wird, IgE-Antikörper. Dabei werden die B-Lymphozyten über TH2-

Metallallergien

Helferzellen und die Interleukine IL-4 und IL-3 aktiviert (45). Der Erstkontakt ist symptomlos (45). Diese wiederum werden an der Oberfläche von Mastzellen gebunden, wodurch es zu einer Sensibilisierung der Mastzellen kommt. Kommt es nun zu einer erneuten Exposition mit dem Allergen erfolgt die Bindung des Allergens an die Mastzelloberfläche, wobei jeweils zwei IgE-Antikörper auf der Mastzelloberfläche ein Allergen binden können. Im Anschluss daran kommt es zu einer Degranulierung der Mastzellen, die von der Freisetzung von Histamin, Thromboxanen, Prostaglandinen, plättchenaktivierenden Faktoren (PAF) und Serotonin begleitet wird (45). Unter Einfluss dieser Faktoren kommt es zu einer Zunahme der Gefäßpermeabilität und zu einer Zunahme der Muskelkontraktionen. Klinisch imponiert dies als Schwellung der Schleimhäute, Bronchospasmen, Nesselsucht und einer gesteigerten Salivation (45). Zu den Krankheitsbildern der Typ-I-Allergien gehören neben der atopischen Dermatitis, das allergische Asthma bronchiale, die Nahrungsmittelallergie und die allergische Rhinitis. 90 % aller Allergien sind diesem Allergietyp zuzuordnen (45).

Im Gegensatz zur Typ-I-Allergie unterliegt die Typ-II-Allergie einer zytotoxischen Reaktion, wobei es sich um eine IgG-vermittelte Reaktion handelt (45). Um eine Allergie vom Typ II auszulösen müssen die Allergene an eine biologische Matrix (z.B. Zelloberflächen) gebunden sein (45). Wie bei der Allergie vom Typ I bedarf es auch bei der Allergie vom Typ II einer vorausgehenden Sensibilisierung. Im Rahmen der Komplementreaktion bindet das Allergen an Antikörper und den Komplementfaktor C3b. Dieser als Opsonierung bezeichnete Vorgang führt zu einer Makrophagenanlockung, welche das Allergen phagozytieren. Darüber hinaus kann es bei diesem Allergietyp zu einer komplementunabhängigen Phagozytose und zu einer antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität (ADCC) kommen. Letztere entsteht auf dem Boden der Aktivierung des CD16-Rezeptors und der dadurch generierten Degranulierung von sogenannten natürlichen Killerzellen (NK-Zellen) (45). Klinisch zeigen sich Typ-II-Allergien bei Medikamentenallergien und Blutgruppenunverträglichkeiten (45).

Bei der Typ-III-Allergie liegt eine Immunkomplexreaktion unter Mitwirkung von IgG-Antikörpern vor (45). Der Unterschied zur Allergie vom Typ II besteht darin, dass die Allergene zur Auslösung einer Typ-III-Allergie in löslicher Form vorliegen müssen (45). Dadurch kommt es im Serum zur Bildung löslicher Antigen-Antikörper-Komplexe (Immunkomplexe). Lagern sich diese in Gefäßen und Geweben (z.B. Nierenglomeruli) an, kommt es zur Aktivierung des Komplementsystems. Dadurch wiederum entsteht eine Fc-Rezeptor vermittelte Mastzellaktivierung sowie die Aktivierung von Makrophagen und neutrophilen Granulozyten (45). Zu den Krankheitsbildern der Typ-III-Allergie gehören das rheumatische Fieber, die Serumkrankheit oder die Farmerlunge. Symptome dieses Allergietyps

Metallallergien

umfassen beispielsweise Urtikaria, Fieber, Gelenkschmerzen, Neuropathien, generalisierte Vaskulitiden und Nierenschäden (45).

Die Typ-IV-Allergie ist durch eine zellvermittelte Immunitätsreaktion definiert, welche erst mit einer Latenz von mehreren Tagen nach der Allergenexposition auftritt (45). Zudem kommt es bei diesem Allergietyp nicht zu einer antikörpervermittelten Immunreaktion. Auch hier bedarf es einer Sensibilisierung (45). Dabei kommt es nach dem Erstkontakt mit dem Allergen zu einer spezifischen Aktivierung von T-Zellen in den Lymphknoten. Bei erneutem Kontakt wird das Allergen von antigenpräsentierenden Zellen aufgenommen und auf sogenannten MHC-II-Molekülen präsentiert (45). Dadurch werden antigenspezifische T-Helfergedächtniszellen aktiviert, welche die Immunreaktion in Gang setzen (45). Hierbei werden Zytokine wie der Tumornekrosefaktor α (TNF α) oder Interferon γ (INF- γ) sezerniert. Bedingt dadurch werden Makrophagen angezogen. Zusätzlich können Allergene unabhängig davon in Zellen eindringen und sich dort an Proteine binden. Im Anschluss daran werden diese Komplexe von Proteasomen aufgenommen und die entstehenden Fragmente werden als MHC-1-Molekül präsentiert. Diese werden von zytotoxischen T-Zellen erkannt, die eine Lyse der MHC-1-präsentierenden Zelle generieren (45).

Klinisch imponiert dieser Allergietyp durch Erytheme, Ekzeme, Schwellungen mit Juckreiz, Rötung und Bläschenbildung und eine sich im weiteren Verlauf ausbildende Gewebeverdickung in Form von derben Knoten, die histologisch durch eine starke Anhäufung von Monozyten und neutrophilen Leukozyten charakterisiert sind.

Bei den Allergenen der Typ-IV-Allergie handelt es sich häufig um niedermolekulare Stoffe, welche keinen Proteincarrier besitzen und als Haptene bezeichnet werden (45).

3.3 Pathogenese der Metallallergie

Aktuell wird von einer genetischen Prädisposition bei Metallallergien ausgegangen. Hierbei treten Typ-IV-Reaktionen bei Kontakt mit sogenannten Allergenen auf. Bei diesen Allergenen handelt es sich meist um niedermolekulare Substanzen, die wiederum unterschiedlich stark ausgeprägte allergische Reaktionen hervorrufen. Ein Zusammenhang bezüglich der allergenen Potenz und der Struktur der Allergene konnte bis dato nicht herausgearbeitet werden. Um eine Allergieantwort des Immunsystems zu provozieren müssen Allergene zuerst an Trägerproteine (Haptene) gebunden sein (45).

Somit liegt der Metallallergie pathogenetisch ein hypersensitives Geschehen zugrunde, welches durch die große Kontaktfläche zwischen Körpergewebe und Endoprothesenmaterial sowie Korrosionsphänomene der Knieendoprothese zustande kommt (29, 30). Grundlage der Korrosion der Metallimplantate sind elektrochemische Reaktionen des Metalls im Körper des Patienten (29). Die durch die Korrosion freigesetzten Metallionen bedingen eine immunologische Antwort (29). Hierbei

Metallallergien

kommt es zu einer Interaktion von CD3-Lymphozyten mit dendritischen Zellen (CD1+, S100+) (30). Des Weiteren gehen Metallionen Bindungen mit Proteinen ein, über welche ebenfalls eine immunologische Reaktion initiiert werden kann. Diese erfolgt durch die Aktivierung von T-Zellen. Dadurch wird es möglich, dass auch primär inerte Metalle (z.B. Vanadium) eine allergische Reaktion auslösen können (29).

Nach der Aktivierung der T_{DTH}-Lymphozyten kommt es zur Freisetzung inflammatorischer Zytokine wie Interleukin 1 (IL-1), IL-2, Interferon γ (INF- γ) und den Tumornekrosefaktor α (TNF- α) sowie des Rezeptoraktivators des NF- κ B-Liganden (29). Diese Stoffe wiederum bewirken eine Steigerung der Aktivität der Osteoklasten bei gleichzeitiger Senkung der Aktivität der Osteoblasten. Folglich kommt es zu einem Nettoverlust des Knochens (29). Neben den T_{DTH}-Lymphozyten wird die Metallallergie nach endoprothetischer Versorgung vor allem durch ein Zusammenspiel von Makrophagen und Lymphozyten generiert. Nach Meyer et al. ist im prozentualen Vergleich der Zelltypen die T-Zell-vermittelte Reaktion nur zu 5 % an der Entstehung der endoprothesenassoziierten Metallallergie beteiligt (29). Makrophagen und Lymphozyten verursachen dabei perivaskuläre Lymphozytenaggregationen, Nekrosen, Gefäßendothelschwellung und Fibrinexsudate (29). Histologisch stellt sich die endoprothesenassoziierte Metallallergie unterschiedlich dar. So kann sich sowohl eine ausgeprägte Lymphozyteninfiltration in Form eines inflammatorischen Pseudotumors, als auch eine periimplantäre Lymphozytose ohne Pseudotumor, ohne Nekrose und ohne Granulombildung zeigen (30). Hinzu kommen Infiltrate aus eosinophilen Granulozyten und Mastzellen (29). Vor allem Patienten mit Metall-Metall-Endoprothesen weisen die o.g. starken Gewebeveränderungen auf, welche im Bereich der periprothetischen Membran lokalisiert sind (33). Eine genetische Prädisposition zur Typ IV-Allergie (spezielle Metallallergie) wird diskutiert, ist bisher aber noch nicht bewiesen. Aufgrund des Schwerpunkts der hier vorgestellten Untersuchung soll die Rolle der Zytokine in der knieendoprothetischen Versorgung anhand der derzeitigen Datenlage näher ausgeführt werden.

Aufgrund einer beobachteten Häufung von Metallallergien bei Patienten mit Komplikationen nach totaler knieendoprothetischer Versorgung untersuchten Thomas et al. (47) den Zusammenhang zwischen Metallallergie, Revisionsbehandlung und Zytokinen bei diesen Patienten. Hierfür wurden insgesamt 45 Patienten untersucht, von denen 25 Patienten Träger von Knieendoprothesen waren. Die übrigen 20 Patienten waren implantatfrei, wobei bei 12 Patienten eine degenerative Osteoarthritis des Kniegelenks vorlag. 8 Patienten ohne Knieendoprothese dienten als Kontrollgruppe für die Allergietestung. Insgesamt wurden die Probanden in fünf Gruppen unterteilt. Hierbei umfassten die Gruppen eins bis drei alle Patienten mit einer knieendoprothetischen Versorgung und Revisionsoperation. Während bei den Patienten der Gruppe eins ein positiver Epikutantest hinsichtlich

Metallallergien

einer Metallallergie vorlag, war bei den Patienten der Gruppe zwei der Epikutantest negativ bei jedoch positivem Lymphozytentransformationstest. Hauptallergen unter den Patienten der Gruppe eins war Nickel gefolgt von Kobalt und Chrom. In den Ergebnissen zeigte sich eine gesteigerte Expression des TGF- β bei Patienten nach revidierter Knieendoprothese mit positivem Epikutantest oder positivem Lymphozytentransformationstest (47). Dabei unterlag die TGF- β -Expression einer individuellen Schwankungsbreite. Auch für das IL-6 bestand eine erhöhte Expression bei diesen beiden Patientengruppen (Gruppe 1 und 2). Für die Zytokine IFN- γ und IL-2 bestanden signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen mit einer Erhöhung des IFN- γ unter den Patienten der Gruppe eins als Ausdruck der verstärkten TH1-Reaktion. Bezüglich des IL-2 bestand eine signifikant erhöhte Expression in der Studiengruppe eins sowie in der Kontrollgruppe (Patienten mit Osteoarthritis und ohne Knieendoprothese). Hingegen bestanden für TNF- α keine signifikanten Unterschiede zwischen den fünf Studiengruppen, obgleich einige der implantatfreien Patienten eine Erhöhung des TNF- α aufwiesen.

In einem anderen Ansatz untersuchten Thomas et al. (48) die Zytokinexpression bei Patienten mit Komplikationen nach knieendoprothetischer Versorgung, von denen in zehn Fällen eine Metallsensibilisierung vorlag. Das Alter der Patienten lag zwischen 37 und 75 Jahren. Metallsensibilisierungen bestanden für die Metalle Nickel, Kobalt und Chrom. Bei allen Patienten waren die histologischen und bakteriologischen Untersuchungen bezüglich einer Protheseninfektion negativ. Des Weiteren wiesen die Patienten mit Metallsensibilisierung in drei Fällen eine periprothetische Reaktion vom Typ I und in sieben Fällen eine Reaktion Typ IV auf. Hinsichtlich des Zytokinprofils konnten Thomas et al. (48) Unterschiede für die Zytokine TNF- α , TGF- β , IL-1 β , IL-6, IL-8, IFN- γ , IL-2, IL-17 und IL-10 nachweisen, wobei sich die Zytokine IL-8, IFN- γ und IL-2 nur bei den Patienten mit Metallsensibilisierung und Knieendoprothese fanden. Die Verteilung der übrigen Zytokine zeigt nachfolgende Abbildung.

Metallallergien

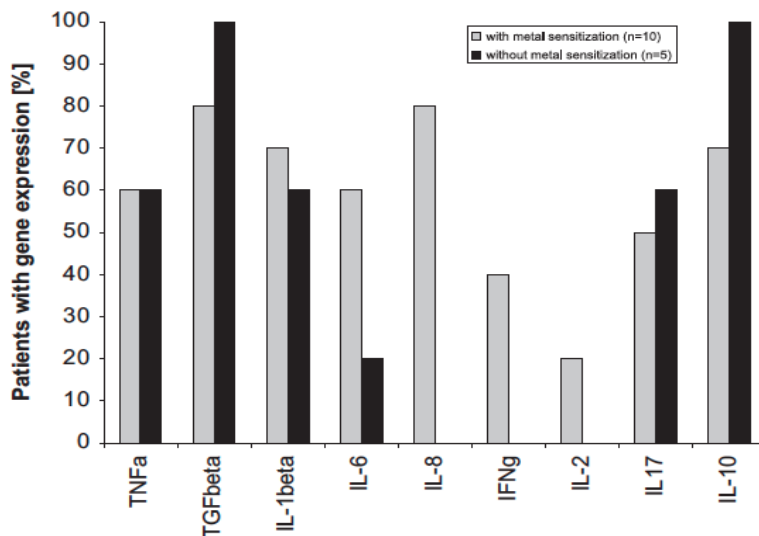


Abbildung 6. Zytokinprofil bei Patienten mit Knieendoprothese und Metallsensibilisierung (graue Balken) sowie mit Knieendoprothese ohne Metallsensibilisierung (schwarze Balken) (entnommen aus [48], S. 270)

Die Rolle von Zytokinen (z.B. IL-8, IL-1 β , IL-18, IL-33) und Chemokinen (Monozyten-chemotaktisches Protein-1, MIP-1, CCL9, CCL10, CCL17, CCL22) in der Entstehung des metallallergieassoziierten Implantatversagens untersuchten Hallab und Jacobs (49). Hallab und Jacobs (49) gingen davon aus, dass der Implantatdebris, der durch Abrieb entsteht, mit Immunzellen wie den Makrophagen interagiert und dadurch die Immunreaktion im Sinn einer implantatassoziierten Metallallergie auslöst. Dabei kommt es durch den Implantatdebris zur Aktivierung der Phagozytose gefolgt von einer Zerstörung der Lysosomen mit Freisetzung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS). Hierauf folgt die Expression von Inflammasomen (NALP3, ASC), was wiederum die Caspase-1 aktiviert. Diese führt zur Expression von Zytokinen der IL-1-Familie und Chemokinen (49). Zu den auf diesem Weg freigesetzten Zytokinen und Chemokinen gehören IL-1 α , IL-1 β , IL-6, IL-10, IL-11, IL-15, TNF- α , Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor (GM-CSF) sowie plättchenaktivierende und epidermale Wachstumsfaktoren. Die Forscher fanden heraus, dass vor allem dem IL-8, dem MIP-1 und dem MCP-1 in der Entstehung des Unverträglichkeits-assoziierten Implantatversagens bei Patienten nach implantierter Knieendoprothese eine zentrale Rolle spielt, wobei das MCP-1 das führende Chemokin in diesem Prozess darstellte (49). Aufgrund der Komplexität des Immunsystems kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass der im Rahmen eines potentiellen Therapieansatzes unterbundene MCP-1-Pathway die Ausbildung eines derartigen Unverträglichkeits-assoziierten Implantatversagens verhindern kann. Zumal, wie aus der untenstehenden Abbildung ersichtlich, verschiedene am metallallergieassoziierten Implantatversagen beteiligte Zellen mit ihren exprimierten Zyto- und

Metallallergien

Chemokinen dieselben Zielzellen ansteuern. Zu diesen gehören unter anderem Neutrophile mit dem CXCR1-Rezeptor, CCR2-Rezeptor-tragende Monozyten und dendritische Zellen.

Implant Debris Induced Available Cell Source	Implant Debris Induced Inflammatory Chemokines		Target Cells	
			Receptor	Immune Cell Type
Macrophage (all cells with TLR receptors)	IL-8	CXCL8	CXCR1	Macrophages, Neutrophils
Macrophage	MCP-1	CCL2		
Macrophages, Chondrocytes	MCP-4	CCL13	CCR2	Monocytes, NK cells, Basophils, Dendritic Cells, T cells, B cells, Fibroblasts
Macrophages	MCP-3	CCL7		
Monocytes, macrophages and dendritic cells	MCP-2	CCL8	CCR5	Monocytes, Macrophages, Th1 cells, T cells, NK cells
T-cells, B-cells and Monocytes	MIP-1 β	CCL4		
Macrophages	MIP-1 α	CCL3	CCR1	Monocytes, Macrophages, Dendritic cells, NK cells, T-cells
T-cells and Platelets	RANTES	CCL5		
Monocytes (some myloid cells)	MIP-1	CCL23	CCR3	Eosinophils, Basophils, Th2 cells, Dendritic Cells
Lymphocytes, macrophages, eosinophils	Eotaxin	CCL11		
T-cells, macrophages and eosinophils	Eotaxin-2	CCL24	CCR4	Dendritic Cells, TH2 cells, NK cells, T cells skin, Monocytes
T-cells, macrophages and eosinophils	Eotaxin-3	CCL26		
Lymphocytes	TARC	CCL17	CCR6	Dendritic Cells, T cells, B cells
Macrophages, dendritic cells	MDC	CCL22		
Lymphocytes, neutrophils	MIP-3 α	CCL20	CX3CR1	Monocytes, Dendritic Cells, Th1 cells, Th17 cells, NK cells
Macrophages, fibroblasts, dendritic cells	Fractalkine	CX3CL1		

Abbildung 7. Zytokine, Chemokine und Zielzellen der Unverträglichkeit-assoziierten Komplikationen nach knieendoprothetischer Versorgung (entnommen aus [49], S. 6)

Um das Risiko einer metallallergieassoziierten Komplikation nach knieendoprothetischer Versorgung im Rahmen eines präoperativen Screenings frühzeitig abschätzen zu können, evaluierten Carossino et al. (50) den Nutzen der Zytokinbestimmung vor Implantation einer Knieendoprothese. Insgesamt untersuchten die Forscher 30 potentielle Allergiepationen mit einer Kontrollgruppe. In der Patientengruppe hatten acht Patienten mit Metallallergie eine klinische Symptomatik (allergisches Ekzem), die in der Anamnese aktuell eine Knieendoprothese erhalten hatten, während bei 22 Patienten seit mindestens sechs Monaten eine Knieendoprothese mit begleitenden persistierenden Schmerzen dokumentiert war. Letztere Patienten wurden nochmals in Patienten mit klinischer Metallallergie und ohne Metallallergie unterteilt. Neben der Bestimmung der Zytokine IL- β , IL-1ra, IL-2 bis 10, IL-12, IL-13, IL-15, IL-17, Eotaxin, bFGF, G-CSF, GM-CSF, IFN- γ , IP-10, MCP-1, MIP-1 α , MIP-1 β , PDGF-BB, RANTES, TNF- α und VEGF wurden ein Epikutantest und ein Lymphozytentransformationstest durchgeführt (50). Hierbei zeigte sich, dass nur in 37 % der Fälle beide Tests positiv waren. Daneben fand sich in 30 % der Patienten ein gegenläufiges Ergebnis des Epikutantests und des Lymphozytentransformationstests. Innerhalb der bestimmten Zytokine konnten die Forscher unterschiedlich signifikante Zytokine in Abhängigkeit des Metalls nachweisen. So fand sich beim Chromchlorid eine signifikante Expression des INF- γ mit der höchsten Expression bei Patienten mit aktueller Knieendoprothese und anamnestisch bekannter Metallallergie. Die Testung auf Chrom führte zum signifikanten Anstieg der Zytokine IL-7 und IL-12, wobei beide am stärksten bei Patienten mit stattgehabter knieendoprothetischer Versorgung, persistierenden Schmerzen und Metallallergie

Metallallergien

auftraten (50). Für Nickelchlorid fanden sich signifikante Expressionen für die Zytokine IL-5, RANTES, INF- γ , IL-7 und IL-17. IL-5, IL-7, IL-17 und wurden dabei am stärksten bei Patienten mit schmerzhafter Knieendoprothese und bekannter Metallallergie exprimiert. INF- γ und RANTES fanden sich hier am stärksten in der Kontrollgruppe. Hinsichtlich Nickel konnte eine signifikante Expression der Zytokine IL-2, IL-7 und IL-10 nachgewiesen werden. Während IL-2 dabei am stärksten bei Patienten mit aktueller Knieendoprothetischer Versorgung exprimiert wurde, fanden sich die höchsten Werte für IL-7 und IL-10 bei den Patienten mit schmerzhafter Knieendoprothese und bekannter Metallallergie. Die Testung auf Kobalt führte zum signifikanten Anstieg der Zytokine IL-9, IL-2, IL-4, IL-9, IL-10 und RANTES (50). Dabei waren die Zytokine IL-9 und IL-10 unter Patienten mit aktueller Knieendoprothetischer Versorgung sowie bei Patienten mit schmerzhafter Knieendoprothese und bekannter Metallallergie annähernd gleich verteilt. IL-9, IL-2 und IL-4 waren hingegen am stärksten bei Patienten mit aktueller Knieendoprothese exprimiert. Im Gegensatz dazu fand sich die stärkste RANTES-Expression bei Patienten mit schmerzhafter Knieendoprothese und bekannter Metallallergie. Zuletzt prüften die Forscher die Reaktion auf Molybdän. Hier resultierte eine signifikante Expression der Zytokine INF- γ , IL-2 und IL-12. Analog zum Nickelchlorid fand sich die größte Expression des INF- γ in der Kontrollgruppe. Daneben wurde die größte Expression für IL-2 und IL-12 unter Patienten mit aktueller Knieendoprothetischer Versorgung nachgewiesen (50). Unter den Patienten, welche aufgrund eines positiven Epikutan- und Lymphozytentransformationstests eine allergiefreie Knieendoprothese (oxidiertes Zirkonium) erhielten, zeigten sich im 12-Monats-Follow-up keine Komplikationen. Von den Patienten mit schmerzhafter Knieendoprothese und bekannter Metallallergie erhielten sieben Patienten mit positivem Epikutantest und/oder positivem Lymphozytentransformationstest eine Revisionsoperation mit nickelfreiem Implantat (oxidiertes Zirkonium oder Zirkoniumnitrid). Im 12-Monats-Follow-up zeigte sich bei diesen Patienten ebenfalls ein komplikationsloser Verlauf mit vollständigem Rückgang der prothesenassoziierten Schmerzen. Lediglich in zwei Fällen traten erneut Schmerzen und Schwellungen im Kniebereich auf. Patienten mit schmerzhafter Knieendoprothese, anamnestisch nicht nachgewiesener Metallallergie sowie negativem Lymphozytentransformationstest und positivem oder negativem Epikutantest wurden als Patienten ohne Metallallergie definiert. Dennoch kam es bei drei dieser Patienten, die eine Revision mit einem nickelfreien Implantat erhielten, zu einem vollständigen Rückgang der Schmerzen wohingegen bei den nicht revidierten Patienten die Schmerzsymptomatik bestehen blieb (50). Insgesamt kamen die Forscher zu dem Schluss, dass die Kombination des präoperativen Epikutantests und Lymphozytentransformationstests das Risiko einer metallallergieassoziierten Komplikation nach Knieendoprothetischer Versorgung minimieren kann (50).

3.4 Klinik und Therapie der Metallallergie in der Knieendoprothetik

Klinisch kann sich die Metallallergie nach knieendoprothetischer Versorgung unterschiedlich manifestieren (29). Bei etlichen Patienten zeigt sich diese als Hautreaktion in Form eines Ekzems oder einer Urtikaria. In wie weit eine Metallallergie nach knieendoprothetischer Versorgung auch mit einer Prothesenlockerung assoziiert ist, wird in der Literatur kontrovers diskutiert (30, 33). Darüber hinaus zeigen sich Schmerzen im Endoprothesenbereich, persistierende oder rezidivierende Kniegelenkergüsse, eine gestörte Wundheilung, eine unzureichende Knochenheilung mit progredienten und radiologisch nachweisbaren Osteolysen sowie eine andauernde Wundsekretion (29). Thomsen und Thomas (51) unterscheiden in der klinischen Ausprägung der Metallallergie nach endoprothetischer Versorgung in Abhängigkeit des auslösenden Allergens. So kommt es in Folge einer Allergie bei Osteosynthesen z.B. über Edelstahl oder Kobaltchrom zu lokalen Ekzemen, Schwellungen und Erythemen. Bei Knieendoprothesen werden bei Allergien auf diese Stoffe, wie oben bereits genannt, ausgeprägte Schmerzen beschrieben. Systemische Kontaktdermatiden und Vaskulitiden sind bei diesen Allergenen in der Endoprothetik selten (51). Daneben wurde die Überempfindlichkeit auf Titan von den Forschern diskutiert. Diese ist bisher jedoch nicht eindeutig definiert und nicht nachweisbar. Eine entsprechende multinationale Multicenterstudie hat 2017 begonnen (51, 2017).

Bei bestehendem Verdacht auf eine Metallallergie nach knieendoprothetischer Versorgung ist eine Allergiediagnostik indiziert (52, 2016). Dies ist sinnvoll vor allem, wenn vorab eine septische Lockerung als Ursache der Beschwerdesymptomatik oder ein Prothesenversagen zum Beispiel durch eine Rotationsfehlstellung ausgeschlossen wurden. Den Algorithmus zur Abklärung einer Implantatallergie zeigt die folgende Abbildung.

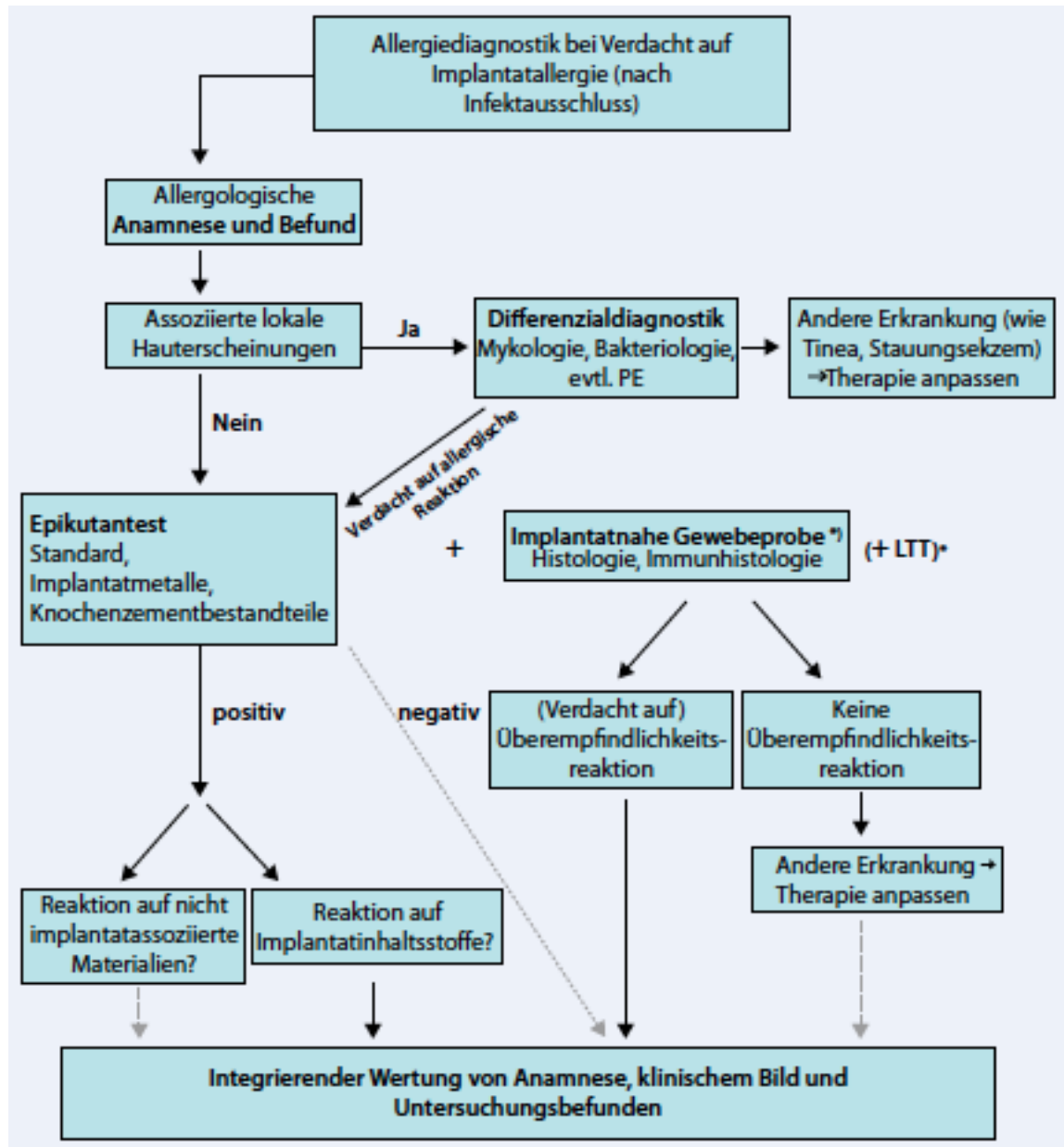


Abbildung 8. Flussschema zur Allergiediagnostik bei Verdacht auf Implantatallergie (entnommen aus [53], S. 2)

Können weitere Ursachen für die postoperativen Beschwerden ausgeschlossen werden und hat die Diagnostik eine Metallallergie bestätigt, so erfolgt die Revision mit Entfernung des Implantats und Versorgung des Patienten mit einer allergenfreien Knieendoprothese.

4 Methodisches Vorgehen

4.1 Studiendesign

Bei der hier vorgestellten von der Ethikkommission genehmigten Untersuchung (Nr. 186-12) handelte es sich um eine retrospektive multizentrische 5-Jahres-Follow-up-Studie an 196 Patienten. Die teilnehmenden Zentren waren die Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie des Klinikums Memmingen (Deutschland), die Abteilung für Orthopädie und Unfallchirurgie des Lukas Hospital Bünde (Deutschland) und das Hospital Oberwallis Brig (Schweiz).

4.2 Patientenkollektiv

Eingeschlossen wurden Patienten, welche im Jahr 2007 eine Knieendoprothese in einer der o.g. Kliniken erhielten und einer Nachuntersuchung zugestimmt hatten. Es hatte eine ideale Voraussetzung zur vergleichenden Untersuchung vorgelegen. Im Klinikum Memmingen wurde bei allen Patienten mit anstehender Knieendoprothese das oberflächenbeschichtete Modell „Aesculap e.motion AS“ implantiert worden (unabhängig von einem potentiellen „Metallallergie-Status“). In den anderen beiden Kliniken wurde den Patienten eine unbeschichtete Knieendoprothese vom Typ „Aesculap e.motion“ implantiert. So konnte die Auswirkung der Oberflächenbeschichtung unabhängig von einem „Metallallergiestatus“ bei ansonsten identischem Prothesendesign beurteilt werden.

Untenstehende Tabelle fasst die Ein- und Ausschlusskriterien nochmals zusammen.

Tabelle 6. Ein- und Ausschlusskriterien (eigene Darstellung)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Patienten beiderlei Geschlechts knieendoprothetische Versorgung im Jahr 2007 in den drei teilnehmenden Kliniken Implantation einer Knieendoprothese vom Typ „Aesculap e.motion“ (Fa. B. Braun) (mit und ohne Oberflächenvergütung) Vorliegen der schriftlichen Einwilligungserklärung	Tod des Patienten Implantatentfernung/ -austausch fehlende oder widerrufene Einverständniserklärung unzureichendes mentales Niveau zum Verstehen der Studie sowie zur Abgabe einer Studieneinwilligung Alter unter 18 Jahren

Insgesamt wurden im Jahr 2007 322 Knieendoprothesen in den drei Zentren implantiert. Davon lagen in 196 Fällen vollständige Datensätze vor. Diese wurden in die Studie eingeschlossen.

4.3 Implantierte Knieendoprothese

Im Studienkollektiv erhielten alle Patienten eine bikompartimentelle Endoprothese der Firma Aesculap B. Braun ohne Retropatellarersatz.

Bei der Prothese lag ein formschlüssiges Prothesendesign zwischen femoraler Komponente und Polyethylenkomponente vor, wobei die Polyethylenkomponente flexibel auf der Tibiakomponente zu liegen kam (mobile bearing). Alle Prothesen wurden an der Femur- und Tibiakomponente zementiert eingebracht. Hierbei erfolgte die Umstellung des verwendeten Zements im Implantationsjahr 2007 von SULCEM© auf PALACOS©.



Abbildung 9. Oberflächenvergütete Prothese AS e.motion (entnommen Fa. Aesculap AG & CoKG)

Abbildung 10. Unvergütete Prothese e.motion (entnommen Fa. Aesculap AG & CoKG)

Bei der genannten Form der Endoprothese erfolgte die Gelenkführung durch den Kapsel-Band-Apparat. Obwohl für das Prothesensystem mit mobilen Gleitlagern eine höhere Konformität der Gleitpartner bei guter Beweglichkeit und geringer Polyethylenpartikelbelastung beschrieben wurde, zeigen aktuelle Langzeitergebnisse keinerlei Vorteile für die verschiedenen Prothesendesigns, zumal allen Prothesensystemen eine große Modularität mit verschiedenen Prothesengrößen, Inlayhöhen, Stielverlagerungen und gegebenenfalls Keilen gemeinsam ist (54, 55).

4.4 Material

Im Folgenden wird das Datenmaterial vorgestellt, welches für die vorliegende Untersuchung herangezogen wurde.

4.4.1 Erhebung und Festlegung des Datensatzes

Die Erhebung der Daten erfolgte retrospektiv anhand der Daten aus dem Jahr 2007 bzw. fünf Jahre postoperativ an der unfallchirurgischen/orthopädischen Abteilung des Klinikums Memmingen (Deutschland), dem Lukashospital Bünde (Deutschland) und dem Hospital Oberwallis Brig (Schweiz), wobei die Daten ohne Randomisierung erfasst wurden. Alle Patienten, welche in einer der drei teilnehmenden Kliniken im Jahr 2007 eine Knieendoprothese vom Typ Aesculap e.motion erhalten hatten, wurden zur Nachuntersuchung eingeladen. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung musste die Operation mindestens 5 Jahre zurückliegen (5-Jahres-Follow-up).

Die Patienten des Lukashospitals Bünde und des Hospitals Oberwallis Brig galten als Vergleichsgruppe, da hier dasselbe Prothesenmodell unvergütet implantiert wurde.

4.4.2 Postoperativ erhobene demographische und klinische Daten

Die Nachuntersuchung umfasste neben der Erhebung der demographischen Daten eine klinische Untersuchung, die Bestimmung der Kniefunktion mittels etablierter Scores (KSS, KOOS), eine Röntgenuntersuchung des operierten Knies in zwei Ebenen zur Erfassung von Lysesäumen. Von den in Memmingen insgesamt 161 implantierten Knieendoprothesen konnten 97 komplett nachuntersucht werden. Zusätzlich konnten von 49 weiteren Knieendoprothesenträgern Daten, teils telefonisch mit Einverständnis, erhoben werden.

Im Lukaskrankenhaus Bünde konnten 50 Knieendoprothesen nachuntersucht werden bei 108 implantierten K-TEPs und zusätzlich der 33 Datensätze generiert, in Brig 49 bei 53 implantierten K-TEPs.

4.5 Methoden

Im Folgenden werden die Methoden beschrieben, welche zur Ermittlung der Zielparameter verwendet wurden.

4.5.1 Blutentnahme und -untersuchung

Die Blutentnahme erfolgte peripher venös. Zwei Probenröhrchen wurden abgenommen, einmal zur Serumgewinnung und einmal EDTA-Blut zur Zellasservierung. Von dem entnommenen Blut wurden 450 µl in RNAlater® (Ambion, Austin, Texas/ USA) pipettiert. Dieses Reagenz bewirkte, dass sofort bei Zugabe des EDTA-Blutes die Stoffwechselaktivität im Blut gehemmt wurde, so dass es zu keinem Zerfall der Zytokine kam. Anschließend wurde die Probe kryokonserviert. Das abgenommene Serum wurde ebenfalls rasch eingefroren.

Methodisches Vorgehen

Die Untersuchung der Blutproben, welche auf Trockeneis gelagert versandt wurden, erfolgte anonymisiert in der Ludwig-Maximilians-Universität München (Allergologielabor Prof. P. Thomas und Dr. B. Summer).

4.5.2 Zytokinanalyse

Die Zytokinanalyse erfolgte mittels der RT-PCR und des CBA-Assay.

RT-PCR

Mit Hilfe des RiboPure™-Blood (Ambion, Austin, Texas/USA) wurde die RNA aus den gewonnenen Blutproben isoliert. Die Konzentration und Reinheit der RNA wurde anschließend mittels UV-Spektroskopie ermittelt. Anschließend wurden 2 µl RNA unter Verwendung des Transcriptor First Strand cDNA Synthesis Kit™ (Roche, Penzberg, Germany) revers zu cDNA transkribiert. Zur relativen Quantifizierung mittels RT-PCR erfolgte die Analyse der cDNA im LightCycler® (Roche, Penzberg, Germany) unter Nutzung des Fast Start Master PLUS SYBR Green kit™ (Roche, Penzberg, Germany). Für die Zytokinanalyse wurden verschiedene Primersequenzen verwendet. Die angewandten Primer (Primerpaare) sind in untenstehender Tabelle dargestellt, wobei der jeweilige Primer dem nachzuweisenden Zytokin zugeordnet wurde.

Tabelle 7: Verwendete Primer zur Zytokinanalyse (eigene Darstellung)

Zytokin	Primersequenz (Paarsequenz)
IL-1β	5'-tccccagcccttttgttga-3', 5'-ttagaaccaaatgtggccgtg-3'
IL-2	5'-aactcaccaggatgctcacattta-3', 5'-tccctgggtcttaagtgaaagttt-3'
IL-10	5'-tcaaggcgcgatgtaactcc-3', 5'-gatgtcaaactcactcatggct-3'
INF	5'-gcagagccaaattgtctcct-3', 5'-atgctcttcgacctcgaaac-3'

Die Zytokinexpression wurde als Verhältnis der RNA-Kopien normalisiert auf das Gen RPL13A dargestellt. Alle Untersuchungen fanden entsprechend den Herstellerangaben zu den genutzten Materialien und Geräten statt.

CBA-Assay

Das Serum der Patienten wurde auf das Vorhandensein der proinflammatorischen Zytokine IL-1beta, IL-4, IL-5, IL-6, IL-17A, IFN-γ, TNFα, der Chemokine IL-8 und CXCL 10 und des immunregulatorischen IL-10 untersucht. Hierfür wurde der Cytometric Bead Assay (BD Biosceinces, Heidelberg, Deutschland)

Methodisches Vorgehen

unter Verwendung fluoreszierender antikörpermarkierter Mikrobeads genutzt. Die durchflusszytometrische Analyse erfolgte über ein FACSCanto Gerät (Reagenzien und Gerät BD Biosciences, Heidelberg).

4.5.3 Prüfung der Kniefunktion

Die Prüfung der Kniefunktion erfolgte unter Zuhilfenahme der Scores KSS und KOOS.

Knee Society Score (KSS)

Der Knee Society Score (KSS) wurde 2008 entwickelt und basiert auf dem 1989 eingeführten Knee Society Knee Scoring System, mit dessen Hilfe das Outcome bei Patienten mit knieendoprothetischer Versorgung untersucht wurde (56). Mit Hilfe des KSS werden sowohl Parameter durch den Chirurgen, als auch durch die Patienten erhoben, indem sowohl Chirurg wie auch Patient Fragen in den Subkategorien des KSS beantworten müssen (56). Seitens des Chirurgen sind hierbei vier Fragen des objektiven Knee Scores als Subskala zu beantworten. Vom Patienten sind insgesamt 31 Fragen in den Subskalen „Symptome“, „Zufriedenheit“, „Erwartungshaltung“ und „Funktionelle Aktivität“ zu beantworten. Insgesamt lassen sich die Subskalen in die beiden Bereiche KSS Knee und KSS funktional unterteilen. In beiden Bereichen kann eine maximale Punktzahl von 100 Punkten erzielt werden. Dabei sind die postoperativen Ergebnisse umso besser je höher der Punktwert ist.

Knee Injury and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

Mit Hilfe des Knee Injury Osteoarthritis Outcome Score (KOOS) werden die Beschwerden und Probleme, welche bei einem Patienten im Kniegelenk auftreten erhoben. Dabei besteht der KOOS aus den Subskalen „Schmerz“ (9 Fragen), „Symptome“ (7 Fragen), „Aktivitäten des alltäglichen Lebens“ (27 Fragen), „sportliche Aktivität/ Freizeit“ (5 Fragen) und „Lebensqualität“ (4 Fragen) (57). Vorteil dieses Fragebogens ist seine Unabhängigkeit vom Leistungsniveau der Patienten (57). Pro Frage können bis zu vier Punkte erzielt werden, wobei ein Punktwert von vier für die geringste Einschränkung bzw. die geringste Symptomatik vergeben wird. Insgesamt können 168 Punkte erzielt werden, welche in einen Prozentwert übertragen werden (57).

4.5.4 Radiologische Untersuchung

Die radiologische Untersuchung erfolgte als standardisierte Röntgenuntersuchung des Kniegelenks in zwei Ebenen (anterior-posterior Aufnahme, seitliche Aufnahme).

Methodisches Vorgehen

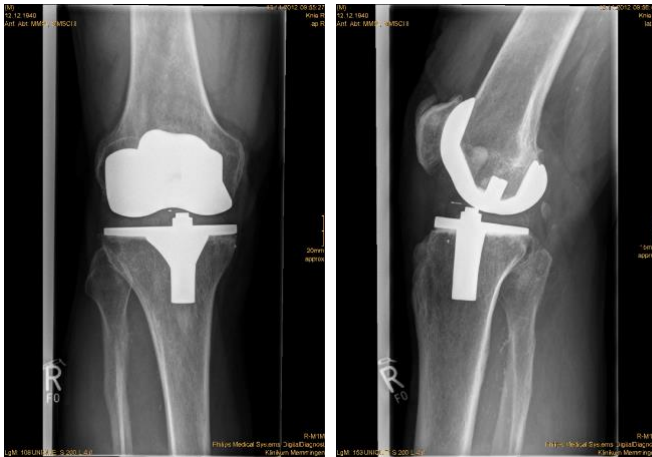


Abbildung 11. Röntgenaufnahme einer implantierten Knieendoprothese im anterior-posterior- und seitlichem Strahlengang (Philips Medical Solutions, eigene Aufnahme)

Radiologische Bestimmung von Lysesäumen

Für die Bestimmung postoperativer Lysesäume wurden an den operierten Kniegelenken Lysesaumzonen am Femurschild sowie an der Tibiakomponente festgelegt. Hier wurden zunächst alle Saumlinien ab 1 mm erfasst. Als signifikante Lyse an einer Prothesenkomponente wurden Lysesäume von größer als 2 mm definiert.

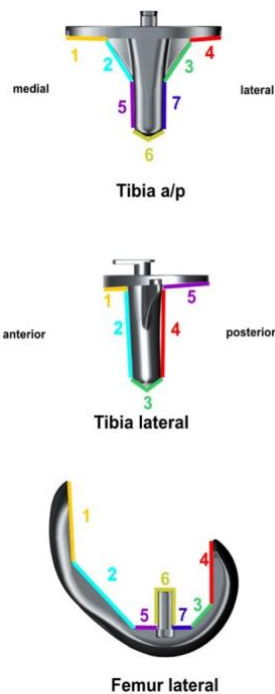


Abbildung 12. Definition von Lysesäumezonen an Femur- und Tibiakomponente (entnommen Frictionles GmbH, Kiel)

4.6 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Statistikprogramms SPSS® Version 24 (Chicago, IL, USA). Dabei wurden für alle erhobenen Parameter die Mittelwerte, die Minimal- und Maximalwerte sowie die Standardabweichung ermittelt. Für den Vergleich der Zytokinwerte zwischen den beiden Prothesenformen wurde der nichtparametrische Wilcoxon-Rangsummentest verwendet. Das Signifikanzniveau hierfür wurde mit 5 % und das Konfidenzintervall mit 95 % festgelegt. Die Standzeit der Prothese wurde anhand der Kaplan-Meier-Analyse ermittelt.

5 Ergebnisse

5.1 Demographische Daten

Insgesamt nahmen 196 Patienten an der Studie teil. Darunter waren 43,88 % männliche Patienten (n = 86) und 56,12 % weibliche (n = 110) Patienten, was untenstehende Grafik veranschaulicht.

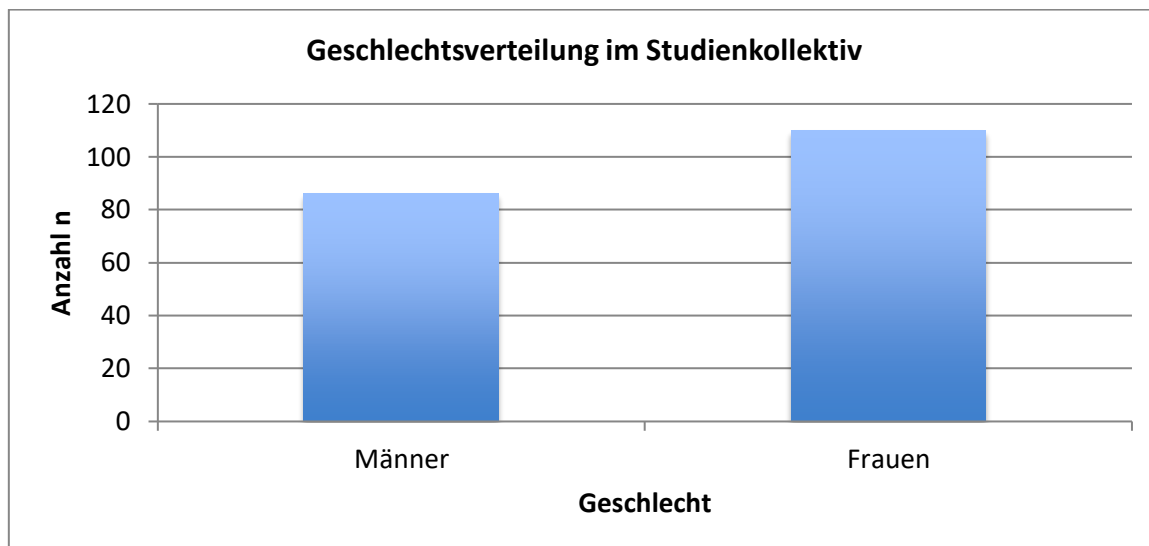


Abbildung 13. Geschlechtsverteilung im Studienkollektiv (eigene Darstellung)

Das Durchschnittsalter der Patienten lag im Gesamtkollektiv zum Zeitpunkt der Prothesenimplantation bei 68 Jahren mit einem Minimum von 44 und einem Maximum von 84 Jahren. In der Gruppe der Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese lag das Durchschnittsalter im Gesamtkollektiv bei $69,30 \pm 8,42$ Jahren gegenüber einem durchschnittlichen Alter von $67 \pm 7,43$ Jahren bei Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese.

Die Altersverteilung differenziert nach dem Geschlecht und dem Klinikstandort zeigt untenstehende Tabelle.

Tabelle 8: Altersverteilung differenziert nach Geschlecht und Klinikstandort (eigene Darstellung)

Klinikum	Geschlecht	Alter (Jahre)			
		Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
Memmingen	Männer (n = 41)	66,78	51	81	7,95
	Frauen (56)	71,14	48	82	8,34
	Gesamt	69,30	48	82	8,42

Ergebnisse

Bünde	Männer (n=23)	68,04	44	81	8,12
	Frauen (n=27)	66,52	53	82	7,96
	Gesamt	67,22	44	82	7,99
Brig	Männer (n=22)	66,68	45	84	8,04
	Frauen (n=27)	66,85	54	80	5,93
	Gesamt	66,78	45	84	6,88

Legende: SD = Standardabweichung

Der durchschnittliche Body Mass Index (BMI) der Patienten lag im Gesamtkollektiv bei 29 kg/m^2 (20 - 39 kg/m^2). Bei Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese lag der durchschnittliche BMI im Gesamtkollektiv bei $27,03 \pm 3,42 \text{ kg/m}^2$, während dieser bei Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese im Gesamtkollektiv bei $29,81 \pm 4,73 \text{ kg/m}^2$ lag.

Untenstehende Tabelle zeigt die BMI-Verteilung differenziert nach Geschlecht und Klinikstandort.

Tabelle 9: Verteilung des BMI in Abhängigkeit des Geschlechts und des Klinikstandorts (eigene Darstellung)

Klinikum	Geschlecht	BMI (kg/m^2)			
		Mittelwert	Minimum	Maximum	SD
Memmingen	Männer (n = 41)	27,78	23	39	3,61
	Frauen (56)	26,48	20	36	3,20
	Gesamt	27,03	20	39	3,42
Bünde	Männer (n=23)	29,13	24	38	3,51
	Frauen (n=27)	29,63	22	44	4,34
	Gesamt	29,40	22	44	3,95
Brig	Männer (n=22)	31,14	24	42	4,84
	Frauen (n=27)	29,48	21	43	5,83
	Gesamt	30,22	21	43	5,42

Legende: SD = Standardabweichung

Die Anzahl der implantierten Knieendoprothesen vom Typ Aesculap e.motion (oberflächenvergütet versus unvergütet) zeigt untenstehende Abbildung. Mit einer Anzahl von 97 Patienten mit

Ergebnisse

oberflächenvergüteter Knieendoprothese und 99 Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese war der Anteil beider implantierter Prothesenarten im Studienkollektiv vergleichbar.

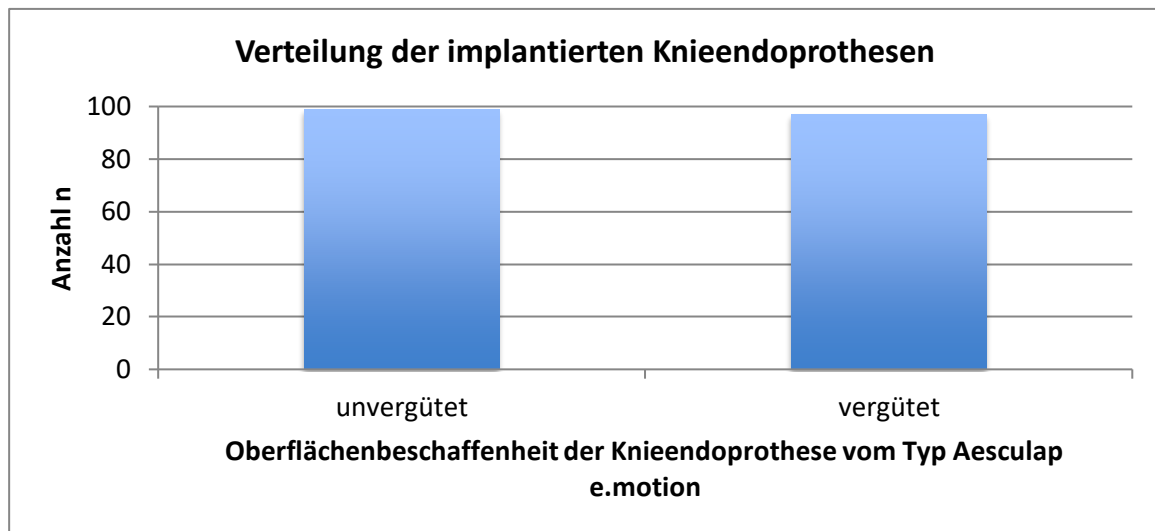


Abbildung 14. Häufigkeitsverteilung der implantierten Knieendoprothesen vom Typ Aesculap e.motion im Studienkollektiv (eigene Darstellung)

Der Prozentsatz der männlichen Studienteilnehmern im Klinikum Memmingen lag bei 42,27 %, der der Frauen bei 57,73 %.

Hinsichtlich der Lokalisation wurden im Klinikum Memmingen insgesamt 42 Prothesen am linken Knie und 55 Knieendoprothesen am rechten Knie implantiert. Dabei lag die Rate der oberflächenbeschichteten Knieendoprothesen am linken Knie bei 43,30 % gegenüber einer Rate von 56,70 % am rechten Knie. Bei allen Patienten des Klinikums Memmingen handelte es sich um eine Erstimplantation einer Kniegelenksendoprothese, die ausnahmslos die oberflächenvergütete Variante des Typs Aesculap e.motion AS erhielten.

In den Kliniken in Bünde und Brig wurde ebenfalls die Erstimplantation einer bikondylären Kniegelenksendoprothese durchgeführt, diese hatte das gleiche Oberflächendesign und Inlay, die Oberfläche war jedoch nicht speziell beschichtet.

Ursache der knieendoprothetischen Versorgung im Klinikum Memmingen war in 86 Fällen eine primäre Gonarthrose, in 7 Fällen eine posttraumatische Gonarthrose und in zwei Fällen eine aseptische Knochennekrose (M. Ahlbäck).

Untenstehende Tabelle fasst die Ausgangsparameter im Gesamtkollektiv nochmals zusammen.

Tabelle 10: Basisparameter unter Patienten im Klinikum Memmingen (eigene Darstellung)

Parameter		Anzahl		
		Gesamt (n)	Verteilung zu allen implantierten Prothesen (%)	Verteilung in Memmingen (%)
Geschlecht	Männer	41	21,03	42,27
	Frauen	56	28,72	57,73
Lokalisation	linkes Knie	42	21,54	43,30
	rechtes Knie	55	28,21	56,70
Primärdiagnose	1	86	44,1	88,66
	2	7	3,59	7,22
	3	2	1,03	2,06

Legende: 1 = primäre Gonarthrose; 2 = posttraumatische Gonarthrose; 3 = M. Ahlbäck

Tabelle 11 und 12 zeigen die Basisparameter für die Patienten des Lukashospitals Bünde und des Hospitals Oberwallis Brig.

Tabelle 11: Basisparameter der Patienten im Lukashospital Bünde (eigene Darstellung)

Parameter		Anzahl		
		Gesamt (n)	Verteilung zu allen implantierten Prothesen (%)	Verteilung in Bünde (%)
Geschlecht	Männer	23	11,79	46
	Frauen	27	13,33	54
Lokalisation	linkes Knie	20	9,74	40
	rechtes Knie	30	15,38	60
Primärdiagnose	1	45	22,56	90
	2	4	2,05	8
	3	1	0,51	2

Legende: 1 = primäre Gonarthrose; 2 = posttraumatische Gonarthrose; 3 = Lockerung Uniprothese

Tabelle 12: Basisparameter der Patienten des Hospitals Oberwallis Brig (eigene Darstellung)

Parameter		Anzahl		
		Gesamt (n)	Verteilung zu allen implantierten Prothesen (%)	Verteilung in Brig (%)
Geschlecht	Männer	22	11,28	44,90
	Frauen	27	13,85	55,10
Lokalisation	linkes Knie	22	11,28	44,90
	rechtes Knie	27	13,85	55,10
Primärdiagnose	1	43	22,05	87,76
	2	6	3,08	12,24

Legende: 1 = primäre Gonarthrose; 2 = posttraumatische Gonarthrose

5.2 Klinische Auswertung

Die klinischen Parameter umfassten die Standzeit der Knieendoprothese, das Auftreten einer Metallallergie, die Revisionsrate, die Ursache der Revisionsoperation, die Kniefunktion zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung sowie die Ergebnisse der Scores.

Follow-up-Zeit

Die durchschnittliche Follow-up-Zeit lag im Gesamtkollektiv bei 5,7 Jahren mit einem Minimum von 55 Monaten und einem Maximum von 80 Monaten sowie einer Standardabweichung von 0,4459.

Standzeit

Die Prozentzahl der implantierten Prothesen lag nach fünf Jahren bei den oberflächenvergüteten Knieendoprothesen bei 98 % gegenüber 97 % bei unvergüteten Knieendoprothesen. Untenstehende Grafik zeigt die zugehörige Kaplan-Meier-Kurve.

Ergebnisse

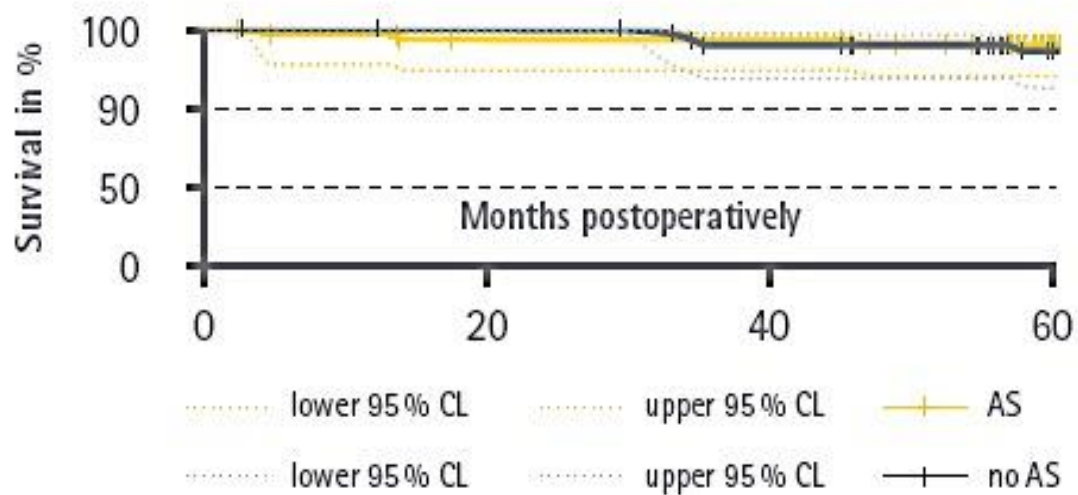


Abbildung 15. Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate der Patienten mit vergüteter und unvergüteter Knieendoprothese (eigene Darstellung)

Differenziert nach den drei Kliniken fand sich im Hospital Oberwallis Brig eine Überlebenszeit im Follow-up bei 53 Patienten (100%). Demgegenüber konnte für die Patienten mit ebenfalls unvergüteter Knieendoprothese im Lukashospital Bünde eine Überlebenszeit bei 82 Patienten (73,21 %) ermittelt werden. Im Klinikum Memmingen wiesen 143 Patienten (88,82 %) eine Überlebenszeit im Follow-up auf.

Komplikationen

In der Gruppe der Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese (Memmingen) zeigten sich bei 15,46 % der Patienten (n = 15) Komplikationen, während die Komplikationsrate bei Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese bei 23,23 % (n = 23) lag, wie folgende Abbildung zeigt.

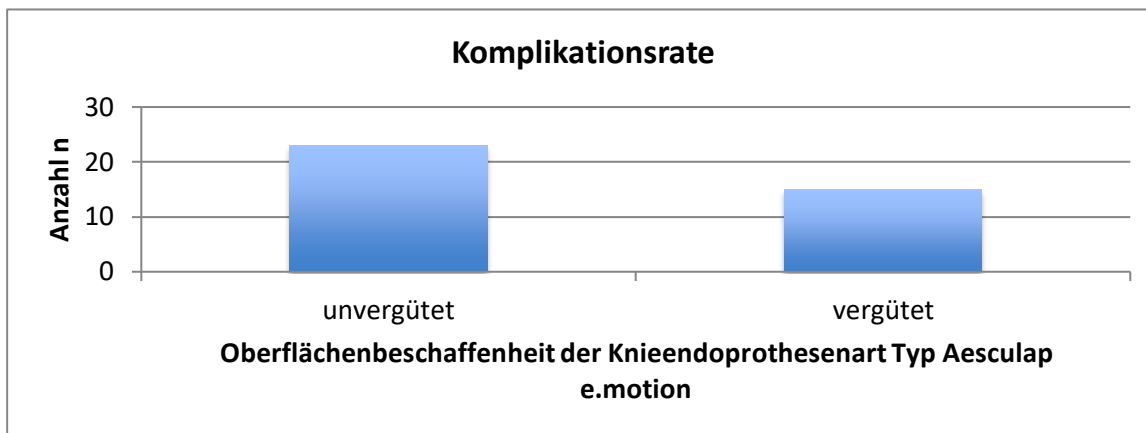


Abbildung 16. Verteilung der Komplikationsraten bei oberflächenvergüteten und unvergüteten Knieendoprothesen (eigene Darstellung)

Dabei umfassten die Komplikationen u.a. persistierende postoperative Schmerzen, eine inadäquate Mobilität, eine inadäquate Stabilität, eine femorotibiale Subluxation und eine femoropatellare Subluxation.

Die folgende Tabelle zeigt die Verteilung der einzelnen Komplikationen bei oberflächenvergüteten und unvergüteten Knieendoprothesen.

Tabelle 13: Verteilung der postoperativen Komplikationsarten (eigene Darstellung)

Komplikationsart	Häufigkeitsverteilung Anzahl n (%)	
	unvergütete K-TEP	vergütete K-TEP
persistierende Schmerzen	5 (5,05)	9 (9,28)
inadäquate Mobilität	4 (4,04)	8 (8,25)
inadäquate Stabilität	1 (1,0)	0 (0)
femorotibiale Subluxation	0 (0)	0 (0)
femoropatellare Subluxation	6 (6,06)	0 (0)

Revisionen

Revisionen erfolgten in insgesamt sieben Fällen. Diese Patienten wurden zwar bezüglich der Daten in die Studie aufgenommen, klinisch, radiologisch und laborchemisch jedoch nicht untersucht. Die Daten wurden telefonisch erhoben. Wird somit von 196 untersuchten K-TEPs ausgegangen und von zusätzlich sieben Revisionen, ergeben sich folgende Ergebnisse: Vier Revisionen wurde in der Gruppe

Ergebnisse

der unvergüteten Knieendoprothesen durchgeführt (3,88 %). Diese entfielen auf das Lukashospital Bünde, im Hospital Oberwallis Brig wurde bei den implantierten K-TEPs keine Revision nötig. Drei Revisionen (3%) entfielen auf die Gruppe der vergüteten K-TEPs des Klinikum Memmingen, wie folgende Abbildung zeigt.

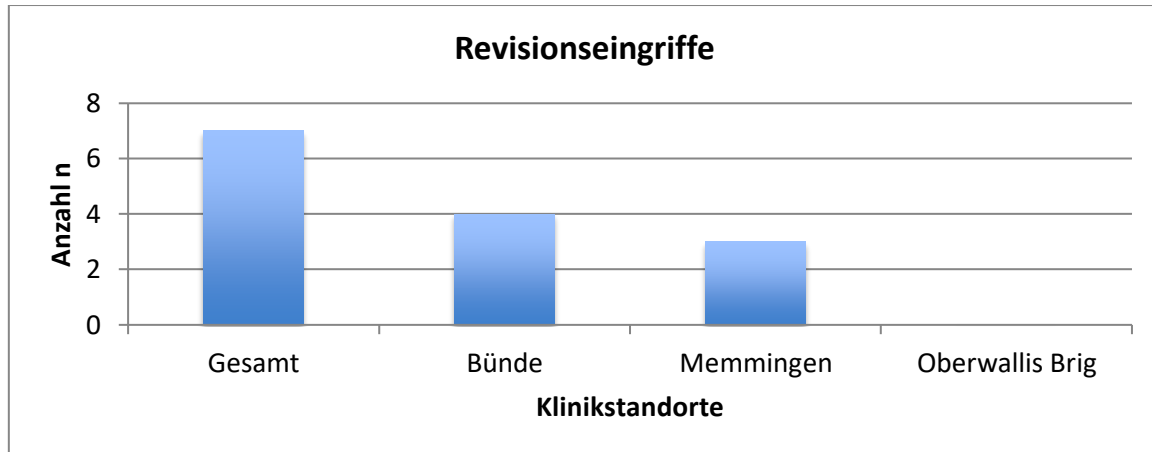


Abbildung 17. Häufigkeitsverteilung der Revisionseingriffe nach Klinikstandort (eigene Darstellung)

Lost to Follow-up

Insgesamt entfielen 41 Patienten auf die Kategorie „lost to Follow-up“. Bezogen auf die einzelnen Zentren fanden sich 24,07 % (n = 26) im Lukashospital Bünde und 9,32 % (n = 15) im Klinikum Memmingen. Unter den Patienten des Hospitals Oberwallis Brig kam es zu keinem Lost to Follow-up. Die Verteilung stellt die untenstehende Abbildung nochmals grafisch dar.

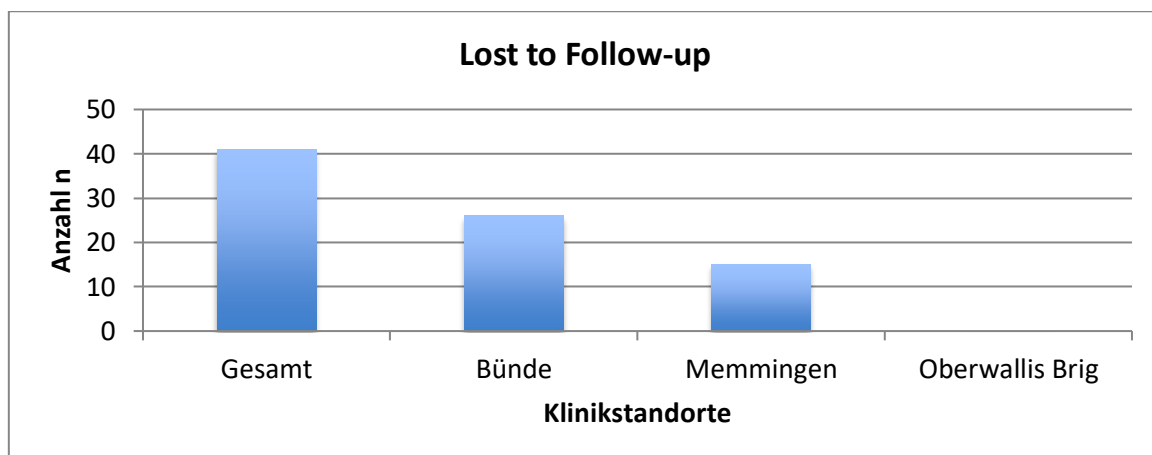


Abbildung 18. Lost to Follow-up nach Klinikstandort (eigene Darstellung)

Ergebnisse

KSS

KSS knee

Der durchschnittliche Gesamtwert des KSS knee lag bei 83,69 Punkten mit einem Minimum von 28 Punkten, einem Maximum von 100 Punkten und einer Standardabweichung von 14,84. Differenziert nach der Art der Knieendoprothese fand sich ein durchschnittlicher Wert des KSS knee bei Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese von 83,94 Punkten (Min = 46 Punkte; Max = 100 Punkte; SD = 14,84). Bei Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese lag der Durchschnittswert des KSS knee bei 83,47 Punkten (Min = 28 Punkte; Max = 99 Punkte; SD = 17,28), wie folgende Abbildung grafisch veranschaulicht.

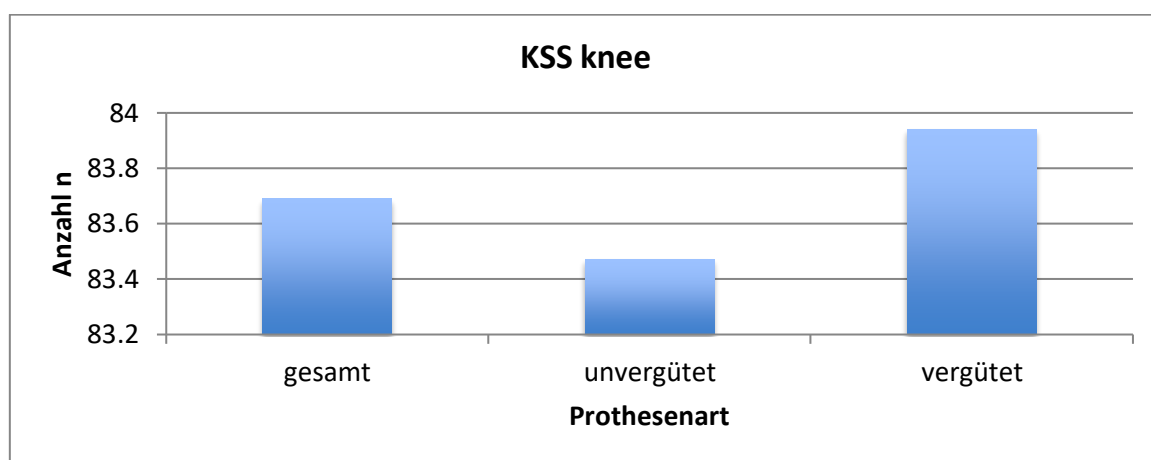


Abbildung 19. Verteilung des Gesamtscores des KSS knee im Studienkollektiv (eigene Darstellung)

Der Kruskal-Wallis-Test ergab keine Signifikanz für die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen ($p = 0,8$).

Im Vergleich der drei Kliniken fanden sich die in folgender Tabelle dargestellten Durchschnittswerte im KSS knee.

Tabelle 14: Durchschnittswerte im KSS knee nach Klinikstandort (eigene Darstellung)

Klinikstandort	KSS knee (Gesamtscore)		
	MW + SD	Minimum	Maximum
Bünde	82,0 ± 19,27	28,0	99,0
Memmingen	83,94 ± 14,84	46,0	100,0
Oberwallis Brig	84,98 ± 15,04	32,0	99,0
gesamt	83,69 ± 14,84	28,0	100,0

Ergebnisse

Legende: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

KSS functional

Für den KSS functional bestand ein durchschnittlicher Gesamtwert im Gesamtkollektiv von 70,77 Punkten mit einem Minimum von 0 Punkten, einem Maximum von 100 Punkten sowie einer Standardabweichung von 26,24. Unter Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese lag der Durchschnittswert des KSS functional bei 64,69 Punkten (Min = 0 Punkte; Max = 100 Punkte; SD = 28,62). Bei Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese fand sich hingegen ein durchschnittlicher Wert des KSS functional von 76,72 Punkten (Min = 20 Punkte; Max = 100 Punkte, SD = 22,26) was die folgende Abbildung veranschaulicht.

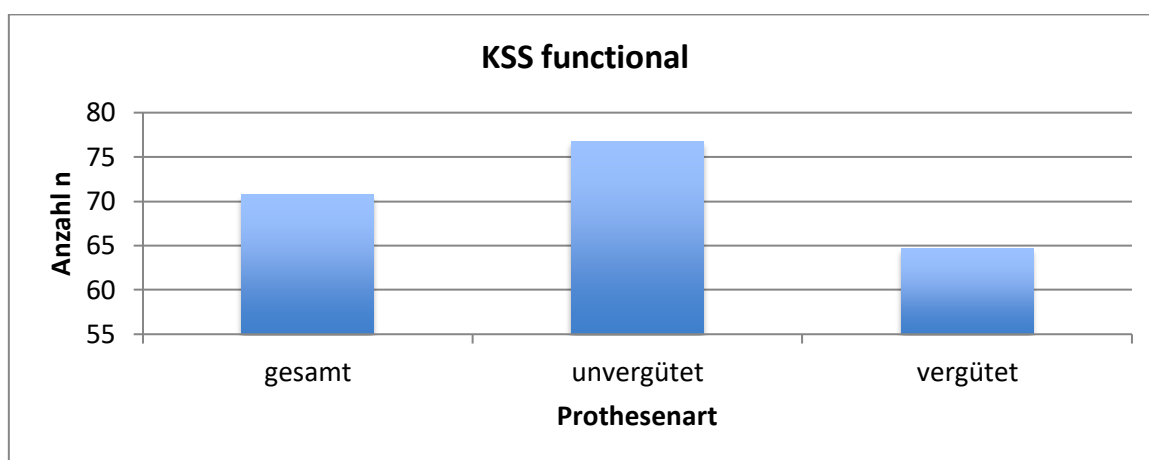


Abbildung 20. Verteilung des Gesamtscores des KSS knee im Studienkollektiv (eigene Darstellung)

Im Kruskal-Wallis-Test war der Unterschied zwischen den beiden Gruppen (oberflächenvergütete versus unvergütete Knieendoprothese) signifikant ($p = 0,003$).

Untenstehende Tabelle zeigt die Ergebnisse des KSS functional differenziert nach Klinikstandort.

Tabelle 15: Durchschnittswerte im KSS functional nach Klinikstandort (eigene Darstellung)

Klinikstandort	KSS functional (Gesamtscore)		
	MW + SD	Minimum	Maximum
Bünde	68,60 ± 22,5	20,0	100,0
Memmingen	64,69 ± 28,62	0,0	100,0
Oberwallis Brig	85,0 ± 18,87	50,0	100,0

Ergebnisse

gesamt	70,77 ± 26,24	0,0	100,0
--------	---------------	-----	-------

Legende: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

KOOS

Im KOOS zeigte sich ein durchschnittlicher Gesamtwert von 95 Punkten mit einem Minimum von 14 und einem Maximum von 100 Punkten.

KOOS Schmerz (KOOS pain)

Für den KOOS pain fand sich ein durchschnittlicher Gesamtwert von 91,33 Punkten (Min = 13,89 Punkte; Max = 100 Punkte; SD = 13,32). Unter den Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese lag der durchschnittliche Wert des KOOS pain bei 89,92 Punkten (Min = 13,89 Punkte, Max = 100 Punkte; SD = 14,15) während dieser bei Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese durchschnittlich 92,70 Punkte (Min = 38,89; Max = 100 Punkte; SD = 12,36) betrug. Die Verteilung zeigt die folgende Grafik.

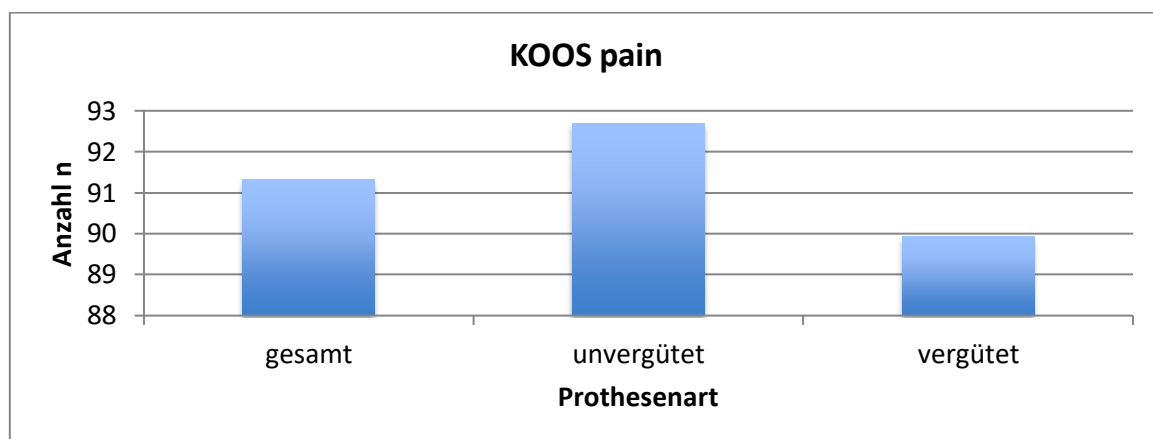


Abbildung 21. Verteilung des Gesamtscores des KOOS pain im Studienkollektiv (eigene Darstellung)

Die Unterschiede zwischen beiden Studiengruppen waren im Kruskal-Wallis-Test signifikant ($p = 0,020$).

Differenziert nach den drei teilnehmenden Zentren fanden sich die in folgender Tabelle aufgeführten Gesamtdurchschnittswerte.

Tabelle 16: Durchschnittswerte im KOOS pain nach Klinikstandort (eigene Darstellung)

Klinikstandort	KOOS pain (Gesamtscore)		
	MW + SD	Minimum	Maximum
Bünde	92,22 ± 13,81	38,89	100,0
Memmingen	89,92 ± 14,15	13,89	100,0
Oberwallis Brig	93,20 ± 10,80	55,56	100,0
gesamt	91,33 ± 13,32	13,89	100,0

Legende: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

KOOS Symptome (KOOS symptoms)

Für diesen Subbereich des KOOS lag der Gesamtdurchschnittswert bei 89,60 Punkten (Min = 42,86 Punkte; Max = 100 Punkte; SD = 13,58). Bei Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese fand sich ein durchschnittlicher Wert im KOOS symptoms von 87,08 Punkten (Min = 46,43 Punkte; Max = 100 Punkte; SD = 14,32). Daneben zeigten Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese hier einen Durchschnittswert von 92,06 Punkten (Min = 42,86 Punkte; Max = 100 Punkte, SD = 12,40). Die Verteilung zeigt folgende Abbildung.

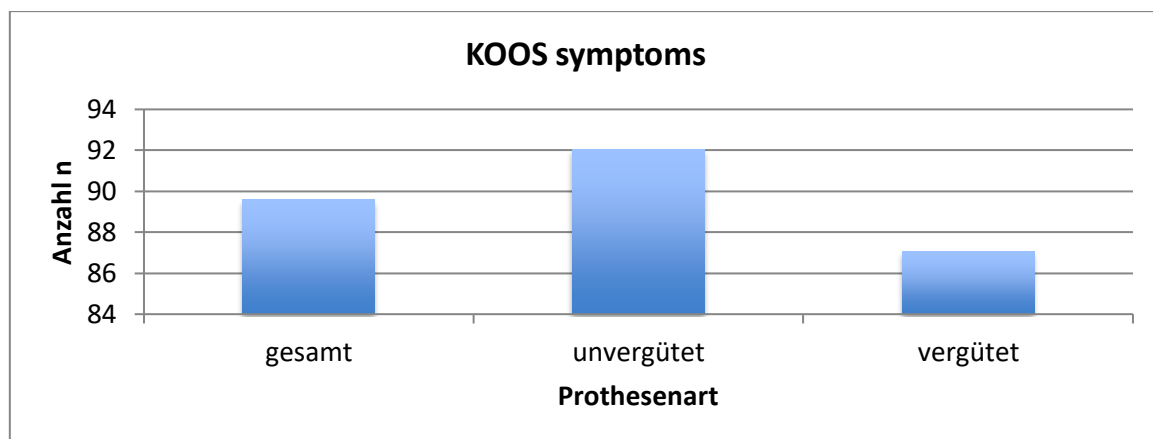


Abbildung 22. Verteilung des Gesamtscores des KOOS symptoms im Studienkollektiv (eigene Darstellung)

Auch hier waren die Unterschiede zwischen den beiden Patientengruppen im Kruskal-Wallis-Test signifikant ($p = 0,003$).

Ergebnisse

Der Vergleich der drei Zentren ergab die im Folgenden abgebildeten durchschnittlichen Gesamtwerte im KOOS symptoms.

Tabelle 17: Durchschnittswerte im KOOS symptoms nach Klinikstandort (eigene Darstellung)

Klinikstandort	KOOS symptoms (Gesamtscore)		
	MW + SD	Minimum	Maximum
Bünde	90,57 ± 15,08	42,86	100,0
Memmingen	87,08 ± 14,32	46,43	100,0
Oberwallis Brig	93,59 ± 8,78	60,71	100,0
gesamt	89,60 ± 13,58	42,86	100,0

Legende: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

KOOS Einschränkung im Alltag (KOOS ADL)

Der KOOS ADL ergab einen durchschnittlichen Gesamtwert von 89,19 Punkten mit einem Minimum von 25 Punkten, einem Maximum von 100 Punkten sowie einer Standardabweichung von 13,89 Punkten. Unter Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese zeigte sich hier ein Durchschnittswert von 88,43 Punkten (Min = 25; Max = 100 Punkte; SD = 14,47), während dieser bei Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese bei 89,93 Punkten (Min = 44,12 Punkte; Max = 100 Punkte; SD = 13,34) lag wie folgende Abbildung veranschaulicht.

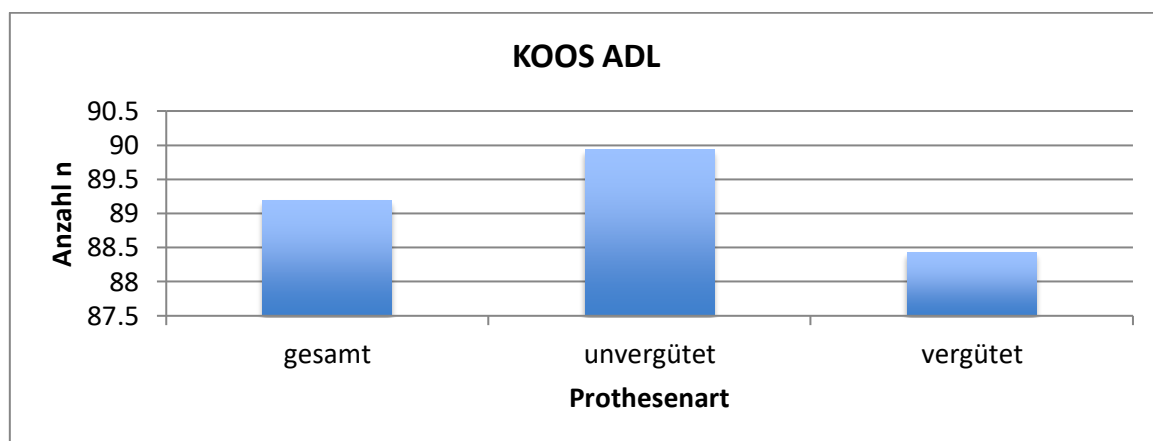


Abbildung 23. Verteilung des Gesamtscores des KOOS ADL im Studienkollektiv (eigene Darstellung)

Im Gegensatz zu den vorherigen Subkategorien des KOOS waren die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen im KOOS ADL im Kruskal-Wallis-Test nicht signifikant ($p = 0,383$).

Ergebnisse

Der Vergleich der drei Kliniken ergab die in der nachfolgenden Tabelle abgebildeten Durchschnittswerte im KOOS ADL.

Tabelle 18: Durchschnittswerte im KOOS ADL nach Klinikstandort (eigene Darstellung)

Klinikstandort	KOOS ADL (Gesamtscore)		
	MW + SD	Minimum	Maximum
Bünde	88,0 ± 14,25	44,12	100,0
Memmingen	88,43 ± 14,47	25,0	100,0
Oberwallis Brig	91,90 ± 12,17	45,59	100,0
gesamt	89,19 ± 13,89	25,0	100,0

Legende: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

KOOS Einschränkungen beim Sport und körperlicher Belastung (KOOS sport/rec)

Bezüglich des KOOS sport/rec fand sich ein durchschnittlicher Gesamtwert von 50,11 Punkten mit einem Minimum von 0 Punkten, einem Maximum von 100 Punkten und einer Standardabweichung von 24,75. Hier konnte für die Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese ein Durchschnittswert von 44,12 Punkten (Min = 5 Punkte; Max = 100 Punkte; SD = 19,91) und für Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese ein Durchschnittswert von 56,28 Punkten (Min = 0 Punkte; Max = 100 Punkte; SD = 27,69) nachgewiesen werden. Untenstehende Abbildung stellt die Verteilung nochmals grafisch dar.

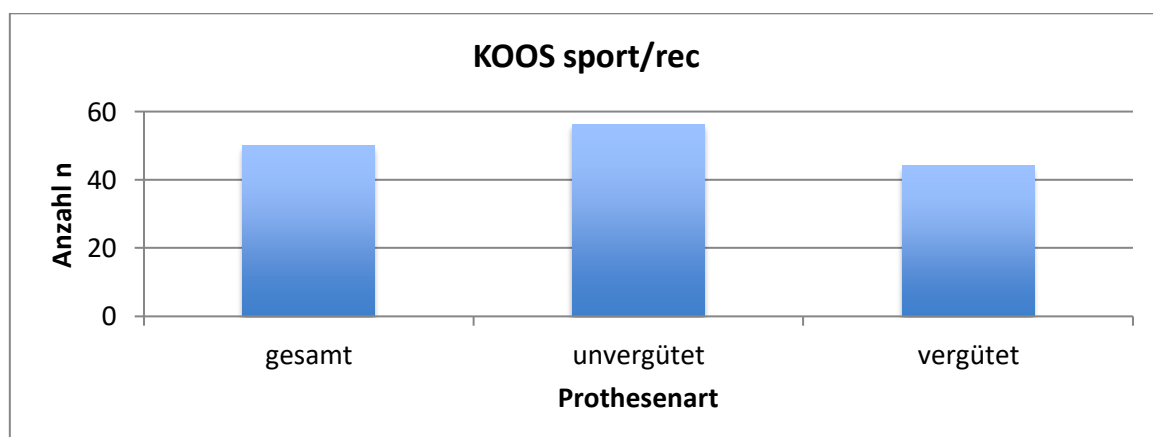


Abbildung 24. Verteilung des Gesamtscores des KOOS sport/rec im Studienkollektiv (eigene Darstellung)

Ergebnisse

Die Unterschiede erwiesen sich im Kruskal-Wallis-Test als signifikant ($p = 0,001$).

Hier fanden sich im Vergleich der drei teilnehmenden Zentren unten abgebildete Durchschnittswerte.

Tabelle 19: Durchschnittswerte im KOOS sport/rec nach Klinikstandort (eigene Darstellung)

Klinikstandort	KOOS sport/rec (Gesamtscore)		
	MW + SD	Minimum	Maximum
Bünde	46,40 ± 20,78	0,0	85,0
Memmingen	44,12 ± 19,91	5,0	100,0
Oberwallis Brig	67,51 ± 30,40	0,0	100,0
gesamt	50,11 ± 24,75	0,0	100,0

Legende: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

KOOS Lebensqualität (KOOS QOL)

Der KOOS QOL ergab einen durchschnittlichen Gesamtwert von 80,93 Punkten mit einem Minimum von 6,25 Punkten, einem Maximum von 100 Punkten sowie einer Standardabweichung von 18,75. Die Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese zeigten im KOOS QOL einen Durchschnittswert von 78,35 Punkten (Min = 25 Punkte; Max = 100 Punkte; SD = 14,6). Bei Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese lag der Durchschnittswert bei 83,3 Punkten (Min = 6,25 Punkte; Max = 100 Punkte; SD = 21,89). Die Verteilung zeigt die untenstehende Abbildung.

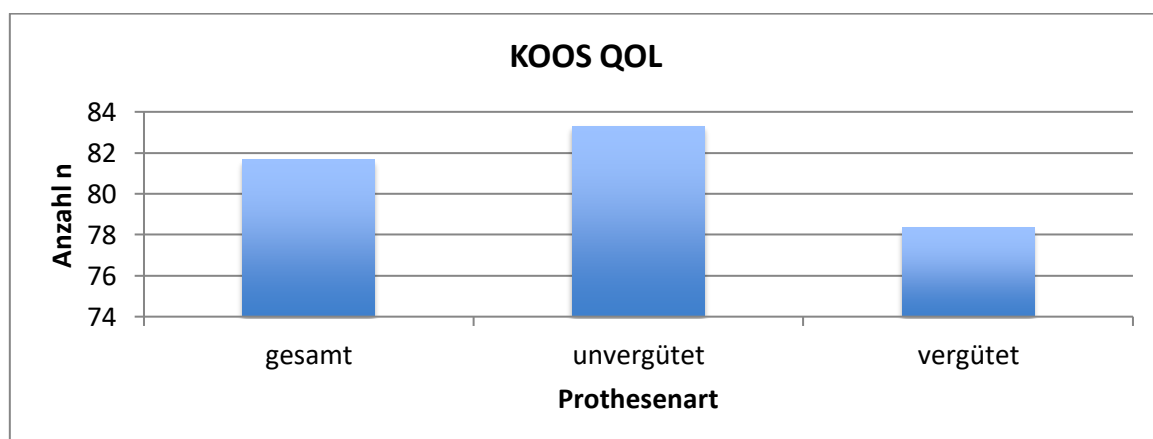


Abbildung 25. Verteilung des Gesamtscores des KOOS QOL im Studienkollektiv (eigene Darstellung)

Ergebnisse

Auch hier waren die Unterschiede zwischen beiden Patientengruppen im Kruskal-Wallis-Test signifikant ($p = 0,0004$).

Für den KOOS QOL ergaben sich die in der folgenden Tabelle dargestellten Durchschnittswerte in den einzelnen Kliniken.

Tabelle 20: Durchschnittswerte im KOOS QOL nach Klinikstandort (eigene Darstellung)

Klinikstandort	KOOS QOL (Gesamtscore)		
	MW + SD	Minimum	Maximum
Bünde	84,38 ± 24,0	6,25	100,0
Memmingen	78,35 ± 14,60	25,0	100,0
Oberwallis Brig	82,53 ± 19,64	18,75	100,0
gesamt	81,65 ± 18,75	6,25	100,0

Legende: MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

5.3 Radiologische Auswertung

Eine radiologische Saumlinie an der Tibiakomponente der Prothesen fand sich bei insgesamt 16 Patienten (16,16 %) mit unvergüteter Knieendoprothese, während sich bei keinem Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese eine Saumlinie im Tibiabereich fand. Demgegenüber fand sich eine Saumlinie am Femur lateral bei 2,06 % der Patienten ($n = 2$) mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese und bei 11,1 % der Patienten ($n = 11$) mit unvergüteter Knieendoprothese. Die Verteilung stellt die untenstehende Abbildung nochmals grafisch dar.

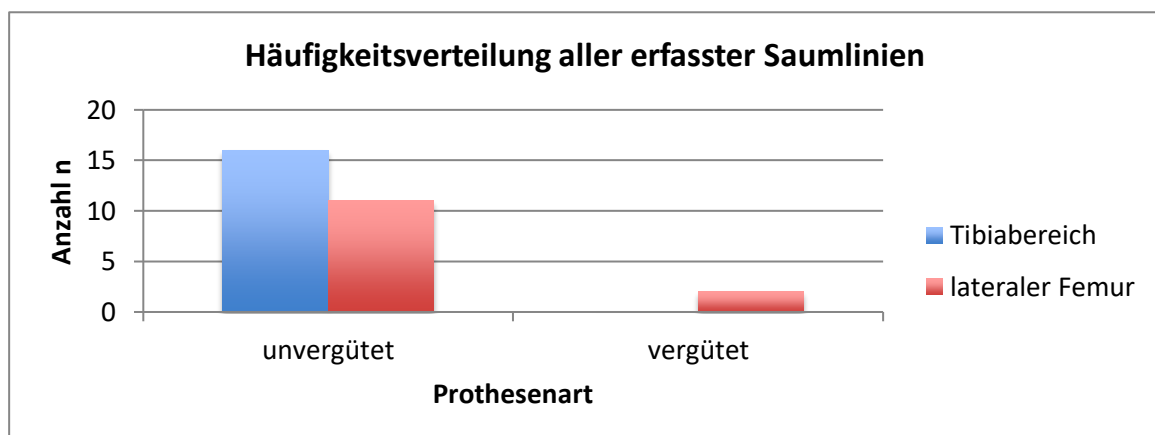


Abbildung 26. Häufigkeitsverteilung radiologischer Saumlinien in Abhängigkeit der Prothesenart (eigene Darstellung)

Ergebnisse

Zudem wurden Saumlinien anhand der verschiedenen radiologischen Zonen und des Strahlengangs im Bereich der Tibia und des Femurs differenziert. Die Ergebnisse zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 21: Differenzierung der Saumlinien der Tibia entsprechend der radiologischen Zonen und des Strahlengangs (eigene Darstellung)(s. Abbildung 12)

Bereich	Strahlengang	Häufigkeitsverteilung Anzahl n (%)	
		unvergütete K-TEP	vergütete K-TEP
Z1	anterior -posterior	2 (2,02)	0 (0)
	lateral	4 (4,04)	0 (0)
Z2	anterior -posterior	0 (0)	0 (0)
	lateral	0 (0)	0 (0)
Z3	anterior -posterior	0 (0)	0 (0)
	lateral	0 (0)	0 (0)
Z4	anterior -posterior	8 (8,08)	0 (0)
	lateral	1 (1,01)	0 (0)
Z5	anterior -posterior	1 (1,01)	0 (0)
	lateral	2 (2,02)	0 (0)
Z6	anterior -posterior	1 (1,01)	0 (0)
	lateral	0 (0)	0 (0)
Z7	anterior -posterior	0 (0)	0 (0)
	lateral	0 (0)	0 (0)

Die Ergebnisse der Saumlinienbestimmung im Femurbereich zeigt die folgende Tabelle.

Tabelle 22: Differenzierung der Saumlinien im Femurbereich entsprechend der radiologischen Zonen (eigene Darstellung)(s. Abbildung 12)

Femurbereich	Häufigkeitsverteilung Anzahl n (%)	
	unvergütete K-TEP	vergütete K-TEP
Z1	5 (5,05)	0 (0)
Z2	4 (4,04)	0 (0)
Z3	1 (1,01)	0 (0)
Z4	3 (3,03)	1 (1,01)
Z5	6 (6,06)	1 (1,01)
Z6	0 (0)	0 (0)
Z7	2 (2,02)	0 (0)

Nach 5,5 Jahren betrug Anzahl der Saumlinien im Gesamtkollektiv bei den oberflächenvergüteten Knieendoprothesen Tibiabereich 0 und im Femurbereich 2 Saumlinien. Demgegenüber wiesen Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese durchschnittlich 16 tibiale Saumlinien und 11 femorale Saumlinien auf, was folgende Abbildung veranschaulicht.

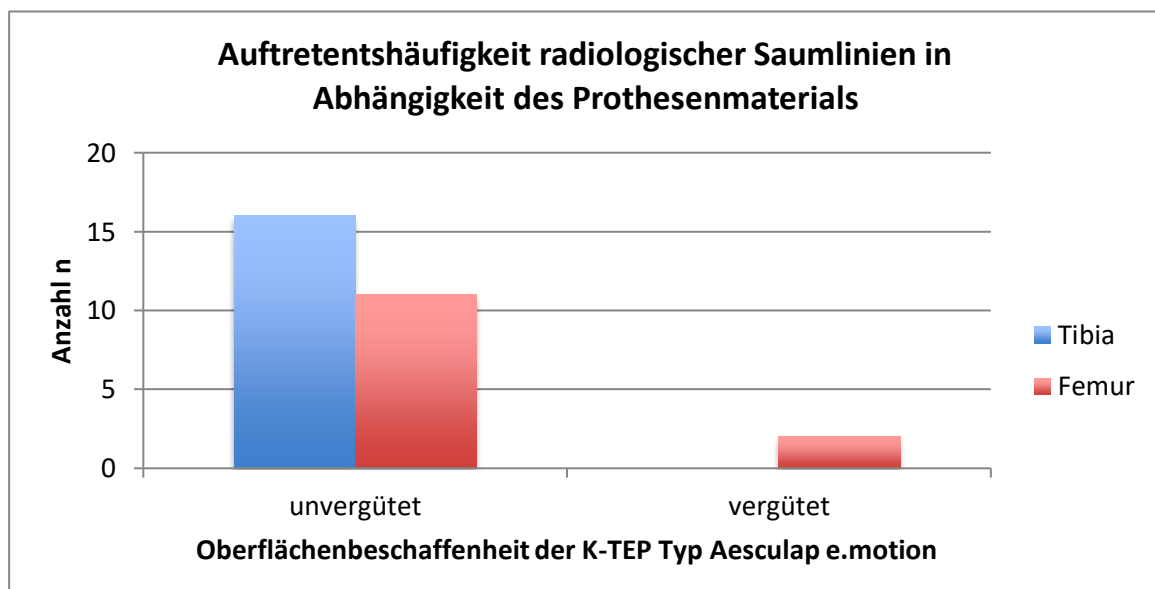


Abbildung 27. Vergleich der radiologischen Saumlinien im Gesamtkollektiv bei Patienten mit und ohne oberflächenvergüteter Knieendoprothese (eigene Darstellung)

Ergebnisse

Vollständige Lysen kamen bei keiner implantierten Kniegelenkprothese zur Darstellung. Bei drei unvergüteten Prothesen zeigten sich Saumlinien von 2 mm, hierbei erfolgte die spätere Zusammenfassung der Tibia- bzw. der Femurkomponente der Prothese mit den jeweiligen fünf, bzw. sieben definierten Zonen (s. Abb. 12).

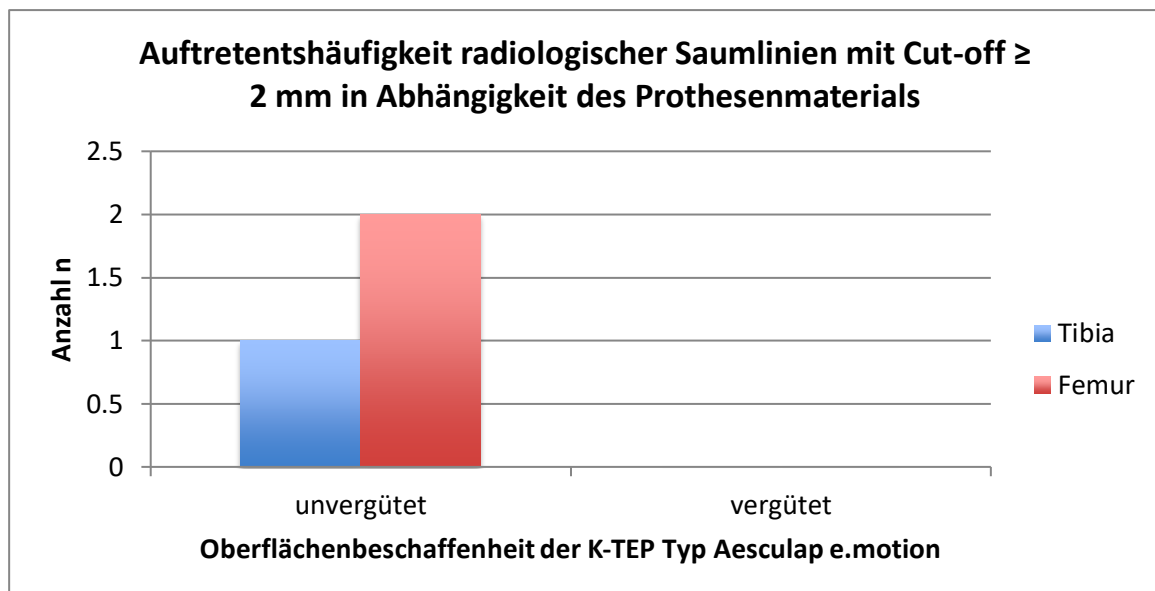


Abbildung 28. Vergleich der radiologischen Saumlinien im Gesamtkollektiv bei Patienten mit und ohne oberflächenvergüteter Knieendoprothese mit Cut-off der Saumlinien \geq 2 mm (eigene Darstellung)

Zusammenfassend zeigten sich weder bei den vergüteten, noch bei den unvergüteten Knieprothesen in den radiologischen Aufnahmen revisionspflichtige bzw. vollständige Lockerungen im Sinne von Lysen an der Femur- bzw. Tibiakomponente. Insgesamt kamen an drei unvergüteten Prothesen Saumlinien von 2 mm zur Darstellung.

5.4 Laborchemische Auswertung

Im Folgenden sind nur die Daten der CBA-basierten Zytokinmessung im Serum wiedergegeben. Die auffälligste Konstellation, nämlich IL-8 und IL-10 im Serum, ist zusätzlich in Abbildung 29 gezeigt. Bei den Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese lag der mittlere Wert des Zytokins IL-8 bei 1,15 pg/ml während dieser bei den Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese bei 36,60 pg/ml lag. Bezüglich des Zytokins IL-10 wiesen Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese einen durchschnittlichen Wert von 0,25 pg/ml und die Patienten mit unvergüteter Knieendoprothese einen durchschnittlichen Wert von 3,58 pg/ml auf, was folgende Grafik veranschaulicht.

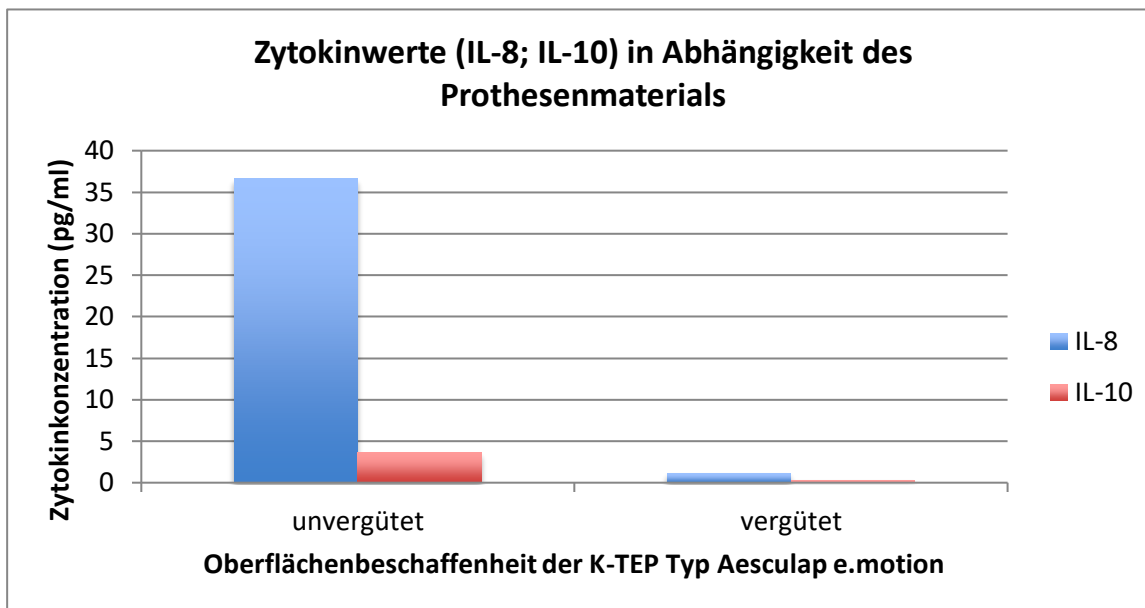


Abbildung 29. Verteilung der Zytokinwerte (IL-8, IL-10) im Gesamtkollektiv bei Patienten mit und ohne oberflächenvergütete Knieendoprothese vom Typ Aesculap e.motion (eigene Darstellung)

Im Wilcoxon-Rangsummentest zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den unvergüteten und vergüteten Knieendoprothesen vom Typ Aesculap e.motion bezüglich der Höhe des Zytokins IL-8 und der Oberflächenbeschaffenheit ($Z = 12,0555$; $p < 0,0001$).

Auch für die Zytokine IL-10 ($Z = 11,7145$; $p < 0,0001$), IL-17a ($Z = 2,4776$; $p = 0,0132$) und IL-6 ($Z = 5,0547$; $p < 0,0001$) konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Prothesenarten (oberflächenvergütet versus unvergütet) nachgewiesen werden.

Demgegenüber fand sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Prothesenart für die Zytokine IL-1b ($Z = -0,9493$; $p = 0,3425$), dem Zytokin IL-5 ($Z = 0,000$; $p = 1,000$), dem IFN- γ ($Z = 0,000$; $p = 1,000$) und dem TNF- α ($Z = -0,9493$; $p = 0,3425$).

Untenstehende Tabelle fasst die Ergebnisse nochmals zusammen.

Tabelle 23: Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummen-Tests (eigene Darstellung)

Zytokin	Wilcoxon-Rangsummentest (Z)	zweiseitige Signifikanz (p)
IL-8	12,0533	< 0,0001
IL-10	11,7145	< 0,001
IL-4	0,0406	0,9677
IL-17a	2,4776	0,0132

Ergebnisse

Il-6	5,0547	< 0,0001
Il-1b	-0,9493	0,3425
Il-5	0,000	1,000
IFN- γ	0,000	1,000
TNF- α	-0,9493	0,3425

5.5 Zusammenfassung der Auswertung von Gruppe 1 (oberflächenvergütetes Material) und Gruppe 2 (nicht vergütetes Material)

In den Ergebnissen zeigte sich, dass sowohl die klinisch objektiven Parameter (Revisionen, Implantatüberleben, radiologischer Lyseaum) als auch die subjektiven Parameter gemessen am KSS und KOOS bei Patienten mit oberflächenvergüteter Knieendoprothese denen der Patienten mit nichtvergüteter Knieendoprothese vergleichbar waren, wobei die Patienten mit unvergüteter Prothese in den Patienten-Scores höhere Werte erzielten. Im objektiven Score des KSS, in welchem die objektiven klinischen Parameter erfasst wurden, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Prothesenformen. Darüber hinausgehend konnten signifikante Zusammenhänge zwischen der Oberflächenbeschaffenheit der Knieendoprothese vom Typ Aesculap e.motion und den Zytokinen IL-8, IL-10 und IL-6 nachgewiesen werden. Auf die Auswertung der allergologischen Anamnese wurde hier nicht weiter eingegangen. Es sei angemerkt, dass 6/97 Patienten mit beschichteter Knie-TEP und 0/99 Patienten mit unbeschichteter Knie-Tep eine Haut-Metallallergie berichtet hatten.

6 Diskussion

Im Rahmen der hier vorgestellten Studie wurden 196 Patienten untersucht. Das Durchschnittsalter der Patienten lag bei 68 Jahren, was dem Durchschnittsalter von Patienten mit Indikation zur Knieendoprothetischen Versorgung entsprach. Zwar führen auch posttraumatische Gonarthrosen zur Indikation einer Knieendoprothese, die Hauptursache der Knieendoprothetischen Versorgung stellen jedoch die primären und sekundären Gonarthrosen dar, welche im höheren Lebensalter auftreten. Auch der leicht erhöhte Anteil weiblicher Patienten deckt sich mit den Daten anderer Studien und dem statistisch häufigeren Auftreten der Gonarthrose beim weiblichen Geschlecht.

6.1 Interpretation der Untersuchungsergebnisse

Forschungsfrage 1: Welche Behandlungsergebnisse können mit der Knieendoprothese Typ Aesculap e.motion AS im 5-Jahres-Follow-up erzielt werden.

Im Vergleich zu anderen Studien ergaben sich ähnlich gute Ergebnisse bezüglich der Funktion sowie der Revisionsrate (59), welche als gering einzustufen war. Darüber hinaus zeigte der Vergleich der beiden Prothesenformen (oberflächenvergütet versus unvergütet), dass sie sich in ihren objektiven Parametern gemessen an der Subskala KSS Knie nicht signifikant voneinander unterscheiden. Im Gegensatz dazu variierten die Werte der subjektiven Patienten-Scores. Hier fanden sich signifikante Unterschiede zwischen beiden Prothesen, wobei die oberflächenvergütete Knieendoprothese in den meisten Subskalen des KOOS und im KSS functional schlechter abschnitt. Die Ursache dessen kann in der Erwartung liegen, welche die Patienten mit der Knieendoprothetischen Versorgung verbanden, zumal in Abhängigkeit des präoperativen Befundes des Kniegelenks häufig keine vollständige Beschwerdefreiheit erzielt werden kann. Ausgehend von den objektiv klinischen Parametern können die postoperativen Ergebnisse der Knieendoprothese vom Typ Aesculap e.motion AS jedoch insgesamt als gut bewertet werden.

Forschungsfrage 2: In wie weit ist die oberflächenbeschichtete Knieendoprothese der unbeschichteten Knieendoprothese hinsichtlich einer periimplantären Entzündung und einer aseptischen Lockerung überlegen?

In der Literatur liegt die Überlebensrate bikondylärer Prothesen zwischen 90 und 96 % (28, 59). Die Revisionsrate dieser Knieendoprothesenart liegt bei ca. 7,7 % (28, 59). Hauptursache der Revisionen nach Knieendoprothetischer Versorgung sind die aseptische Lockerung und der Polyethylenabrieb. Beide Faktoren zusammen sind für bis zu 44 % der Revisionsoperationen verantwortlich (28). In der vorliegenden Studie wurde bei sieben Patienten ein Revision durchgeführt (3,45 %), bei denen entweder eine unvergütete oder eine vergütete Prothesen implantiert wurde. Die Standzeit der hier untersuchten Prothesen lag bei 98 % für die oberflächenvergütete und bei 97 % für die unvergütete

Diskussion

Knieendoprothese. Damit entsprachen die Daten denen der aktuellen Literatur (58, 59). Hinsichtlich der Standzeit des Implantats konnte kein Vorteil der oberflächenvergüteten Knieendoprothese nachgewiesen werden.

Eine septische Lockerung und eine überschießende periimplantäre Entzündung oder mögliche Metallallergie für potentielle diesbezügliche Beschwerden fanden sich bei keinem Patienten. Aus diesem Grund war hier die oberflächenvergütete Knieendoprothese nicht überlegen. Bezogen auf die Revisionsrate konnte keine Überlegenheit oder Unterlegenheit der oberflächenvergüteten Knieendoprothese gegenüber der unvergüteten Knieendoprothese nachgewiesen werden. Unter den Patienten des Hospitals Oberwallis Brig fanden keine Revisionseingriffe statt. Demgegenüber mussten am Standort Bünde vier Patienten (3,88 %) mit unvergüteter Prothese und am Standort Memmingen drei Patienten mit vergüteter Prothese (3 %) revidiert werden. Hierbei ist anzumerken, dass es sich nach Durchsicht der zugesendeten postoperativen Röntgenuntersuchung des Kniegelenkes in zwei Ebenen der drei wesentlich revidierten Patienten aus Memmingen um eine Fehlinterpretation einer Lockerung bei einem Lyseaum < 1mm am Femurschild handelte (Abb. 12, Femur lateral Zone 1), weshalb die Indikation zur Revision nicht korrekt war.

Da keine Selektion im Sinne von „nur präoperativ erfasste Metallallergie-Patienten erhalten die beschichtete Knie-TEP-Variante“ vorlag, konnten im Wesentlichen ähnliche Kollektive verglichen werden. D.h. 99 Patienten mit Standardmodell (0/99 mit Metallallergieranamnese) und 97 Patienten mit oberflächenvergüteter Variante (6/97 mit Metallallergieranamnese).

Bei Metall-Metall-Paarungen in der Endoprothetik können sich Risikokonstellationen für Endoprothesenversagen mit erhöhten Blut-Metallspiegeln ankündigen (60). Bei Knieendoprothetik sind lokale Metallfreisetzung und Polyethylen (PE-) Abrieb ebenfalls vorhanden, hohe Blutmetallspiegel scheinen aber selten (61, 63).

Der in Laboruntersuchungen nachgewiesene geringe PE-Abrieb durch die AS-Beschichtung (62) zeigte nach fünf Jahren noch keinen signifikanten Unterschied zu Standardimplantaten. Die Metallionenfreisetzung ist vergleichsweise erniedrigt (64). Die gewonnenen Ergebnisse sollten mit Hilfe von Langzeitdaten reevaluiert werden. Insofern gibt die hier vorliegende Arbeit erste Daten zu vergleichsweise ähnlich guten 5-Jahre-Ergebnissen. Eventuelle klinisch relevante Unterschiede in der Standzeit können aber erst im 10-Jahres-Follow-Up gezeigt werden. Schon vor Jahren wurde auf Alternativmaterialien wie auch Oberflächenbeschichtung als mögliche Lösung für Metallallergiker hingewiesen (64). Im Rahmen eines Fallberichtes einer Patientin wurde nach Implantation einer Standardknieprothese postoperativ neben Schmerzen und Bewegungseinschränkung des Gelenkes ein Ekzem im OP-Gebiet beschrieben. Eine Infektion wurde ausgeschlossen. Nach Wechsel auf eine AS-

Diskussion

beschichtete Knieendoprothese vier Jahre nach Erstoperation sistierten die Beschwerden vollständig innerhalb von 18 Monaten (64).

Die hier vorgelegte Arbeit hat allerdings nicht den Schwerpunkt auf metallallergische Patienten gelegt. Damit wurde eine allgemeine Beurteilung der Klinikparameter wie auch des potentiellen Einflusses reduzierter Metallionenfreisetzungen am Gelenk möglich.

Forschungsfrage 3: In welchem Umfang wirken sich oberflächenbeschichtete Knieendoprothesen auf die Zytokinexpression im Blut aus und in wie weit eignet sich eine Zytokinbestimmung zur Abschätzung des Risikos einer Metallimplantatunverträglichkeit sowie einer aseptischen Prothesenlockerung?

Es ist bisher unbekannt, ob sich generell und falls ja, in welcher Konstellation das Vorhandensein einer Knieendoprothese oder generell einer Prothese auf Zytokinspiegel in der Zirkulation auswirkt. Andererseits ist beispielsweise bei Tumorerkrankungen, entzündlichen Erkrankungen wie der rheumatoiden Arthritis, oder Infektionen eine Zytokinantwort im peripheren Blut erkennbar. Deshalb wurden für die hier beschriebene Arbeit Zytokine der unspezifischen und spezifischen Immunantwort einschließlich eines immunmodulierenden Zytokins (IL-10) und das Chemokin IL-8 ausgewählt. Der Einfluss der oberflächenvergütete Knieendoprothese auf den Zytokinspiegel variierte in Abhängigkeit des Zytokins. In der vorliegenden Arbeit wurden die Ergebnisse der Protein-(CBA-Assay) Messung genannt. Im Gegensatz zu unvergüteten Knieendoprothesen waren oberflächenvergütete Prothesen mit geringeren Zytokinspiegeln assoziiert. Signifikant waren diese Unterschiede für die Zytokine IL-6, IL-8, IL-10 und IL-17a. Diese Zytokine spielen sowohl in der aseptischen Lockerung, als auch in der „Metallunverträglichkeit“ einschließlich Metallallergie eine Rolle (49). Bei den Ergebnissen war am auffälligsten, dass sich Hinweise auf eine „subklinische“ Entzündung mit höherer Ausprägung bei unbeschichteter Standard-Knie-TEP ergaben – und dass bei den Trägern der Standard-Knie-TEP auch eine IL-10 Produktion auf immundämpfende Gegenregulation hindeutete. Das Chemokin IL-8 ist im Kontext von Entzündung in vielen Konstellationen zu finden (67-71). Die unterschiedlichen IL-10-Effekte, speziell die Immunmodulation, sind beispielsweise in der Schwangerschaft oder unter laufender Hyposensibilisierung bei Allergikern zu sehen (67, 68). Noch kann nicht beurteilt werden, inwieweit sich die Zytokinkonzentrationen zur Abschätzung einer Metallallergie oder einer aseptischen Prothesenlockerung bei Patienten mit oberflächenvergüteten Knieendoprothesen eignen.

Einen neuen Aspekt haben Cassuto et al. 2017 berichtet (72). Bei Endoprothetik (hier Hüftendoprothetik) ließ sich über einen 15-Jahres-Beobachtungszeitraum eine Vielzahl an Zytokinkonstellationen im peripheren Blut beobachten. Dies umfasste postoperative

Hochregulation von IL-1 β , IL-6, später osteoprotektive und Knochenumbaufaktoren (wie RANKL, Osteopoetin, Osteoprotegerin) sowie etwa nach 5-7 Jahren einen „IL-8 Peak“. Die Autoren diskutieren hier fortlaufende periimplantäre Reaktivität und Knochenumbau (72).

6.2 Implikationen für die Praxis

Die Knieendoprothese vom Typ Aesculap e.motion mit vergüteter Oberfläche zeichnet sich durch gute postoperative Ergebnisse aus. Dabei waren die Ergebnisse mit denen der unvergüteten Prothese vergleichbar. Bei beiden Prothesenarten waren innerhalb des Nachbeobachtungszeitraumes keine „Metallunverträglichkeit“, Metallallergien oder aseptische Lockerungen im Studienkollektiv aufgefallen. Das passt zur geringen Häufigkeit beider Entitäten in der knieendoprothetischen Versorgung. Unter Beachtung der aktuellen Datenlage, wird für Patienten mit bekannter Metallallergie oder entsprechender Anamnese derzeit die Versorgung mit Alternativmaterialien empfohlen (51).

Aufgrund der geringen Rate an Metallallergien nach knieendoprothetischer Versorgung, welche sich auch durch die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie bestätigten, wird eine prophylaktische präoperative Allergiediagnostik nicht empfohlen. Dies ist Patienten mit positiver Allergianamnese oder dem Verdacht auf eine Metallallergie vorbehalten (53).

6.3 Limitationen der Untersuchung

Theoretisch lassen sich folgende Einschränkungen bzw. aus den hier erhaltenen Ergebnissen zu ziehende Anregungen für Folgestudien nennen:

- Der Beobachtungszeitraum sollte noch verlängert werden.
- Weitere Subgruppenanalysen könnten erfolgen (z.B. bzgl. Geschlecht, Begleiterkrankungen, Medikamenteneinnahme).
- Eine Kinetik der Zytokinspiegel über mehrere Zeitpunkte. Beispielsweise ist eine Bestimmung der Zytokinausgangswerte vor Prothesenimplantation präoperativ nicht erfolgt, erscheint jedoch sinnvoll.
- Metallionenmessung im peripheren Blut und im Gelenk (jedoch ethisch bedenklich, eine Gelenkpunktion bei Gesunden durchzuführen).
- Untersuchung zu „Zytokinauffälligkeiten“ bei Patienten mit Endoprothesenversagen innerhalb des weiter verfolgten Kollektivs.

7 Zusammenfassung

Mit Hilfe der vorliegenden Studie sollten der postoperative Verlauf der oberflächenvergüteten Knieendoprothese vom Typ Aesculap e.motion ermittelt und mit den Werten einer unvergüteten, ansonsten identischen, Knieendoprothese verglichen werden. Zudem sollte evaluiert werden, wie sich die Verwendung dieser Knieendoprothese auf den Zytokinspiegel im peripheren Blut auswirkt und ob sich daraus Aussagen für die Diagnostik der aseptischen Lockerung und der Metallallergie ergeben. Dafür wurden insgesamt 196 Patienten aus der Klinik Memmingen, dem Lukashospital Bünde und dem Hospital Oberwallis Brig untersucht, bei denen vollständige Datensätze vorlagen. Es konnten 99 Patienten mit unbeschichteter und 97 mit beschichteter Knie-TEP-Variante verglichen werden. Die Gesamtimplantationszahl aller drei Zentren betrug im Jahr 2007 322 Patienten. Alters- und Geschlechtsverteilung im Studienkollektiv entsprachen den statistischen Daten zu Patienten mit Gonarthrose und Indikation zur knieendoprothetischen Versorgung. Insgesamt konnten für beide Knieendoprothesen gute postoperative Ergebnisse im Follow-up nachgewiesen werden, wobei das durchschnittliche Follow-up bei 5,7 Jahren lag. Beide Knieendoprothesen-Kollektive zeigten weder eine aseptische Lockerung noch eine potentielle Metallunverträglichkeit. Die im Studienkollektiv notwendigen Revisionen betrafen die unvergütete Knieendoprothese, wobei sie mit einer Rate von 3,5 % unter der in der Literatur angegebenen Revisionsrate von 7,7 % lagen. Die Standzeiten der Implantate lagen mit 98 % für die oberflächenvergütete Knieendoprothese und mit 97 % für die unvergütete Knieendoprothese im oberen Bereich. Hinsichtlich der Blutzytokinspiegel waren speziell IL-6, IL-8 und IL-10 bei Patienten mit beschichteter Knie-Tep-Variante signifikant erniedrigt. In dem mittleren 5-Jahresbeobachtungszeitraum waren keine wesentlichen klinischen Unterschiede zwischen beiden Kollektiven aufgefallen. Allerdings sprechen die erhöhten proinflammatorischen Zytokine IL-8 und IL-6 für eine (subklinische) Entzündung bei Chrom-Cobalt-Molybdän-Standard-Knie-TEP. Die gleichzeitig gesehene IL-10-Erhöhung könnte eine immunmodulierende Gegenregulation bedeuten. Hier sind weiterführende Studien notwendig, um entsprechende Konstellation mit dem Risiko für Implantatversagen, aseptische Lockerung und Metallimplantatallergie zu identifizieren.

8 Anhang

8.1 Studienprotokoll

e.motion System – Multizentrische Studie

„Beurteilung von klinischem Verlauf und Zytokinspiegeln im Blut bei Knieendoprothetik unter spezieller Berücksichtigung eines oberflächenbeschichteten Endoprothesenmodells“

STUDIEN-ID-Nr.: AAG-O-H-1107

Dokumentationsbögen (Case Report Forms (CRF))

Checkliste	
➤ Basis	
➤ Klinik	
➤ Kopie Implantatepass (alle)	bitte einfügen
➤ Radiologie	
➤ KSS	
➤ KOOS	
➤ Allergologischer Fragebogen	
➤ Laborbefunde (alle)	Befunde bitte einfügen
➤ Allergiepass	bitte einfügen
➤ Unerwünschte Ereignisse	
➤ Beendigung/ Abbruch	
➤ Patienteninfo/Einverständniserklärung	

e.motion System Study-ID-No.: AAG-O-H-1107	Basis	
Datum:	Klinik <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Patient-Nr. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1.0 Geschlecht

- männlich
- weiblich

1.1 Betroffenes Knie

- links
- rechts

1.2 Alter zum Zeitpunkt der Implantation

|_|_|_| Jahre

1.2 Alter heute

|_|_|_| Jahre

1.3 Gewicht heute

|_|_|_| kg

1.4 Größe

|_|_|_| cm

1.5 Primäre Diagnose

- primäre Gonarthrose
- andere Diagnose, bitte spezifizieren:

1.7 Datum der Implantation

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
t	t	m	m				

1.0 Knieprothese e.motion UC

- mit AS Beschichtung
- ohne

1.6 grössere Bauch / Brustkorboperation

- nein
- ja

1.7 Tätowierung

- nein
- ja

Unterschrift
Prüfarzt

Date

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
t	t	m	m				

e.motion System Study-ID-No.: AAG-O-H-1107	Klinischer Befund	
Datum:	Klinik <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Patient-Nr. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1.0 Rötung / Hautveränderung

- nein
- ja, bitte beschreiben

1.1 Überwärmung

- nein
- ja

1.2 Schwellung

- nein
- ja

1.3 Erguss

- nein
- ja

1.4 Ödeme

- nein
- ja

1.5 Durchblutung

- gut
- weniger gut, bitte spezifizieren:

1.6 Sonstiges

Unterschrift
Prüfarzt

Date

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
t	t	m	m	2	0	1	

e.motion System Study-ID-No.: AAG-O-H-1107	KSS	
Datum:	Klinik <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Patienten-Nr. <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>

1.0 Datum der Untersuchung

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
t	t	m	m	2	0	1	j

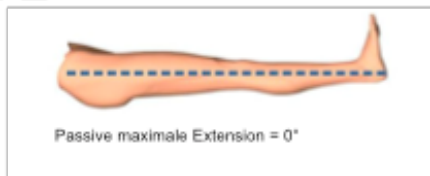
2.0 Knee Society Score (KSS)

2.1 Schmerzen

- keine
- leicht/gelegentlich
- leicht/gelegentlich beim Treppensteigen
- leicht/gelegentlich beim Gehen und Treppensteigen
- mäßig/gelegentlich
- mäßig/ständig
- stark

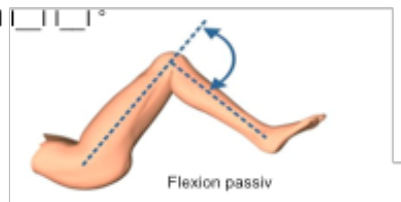
2.2 Bewegungsumfang Extension (passiv)

°



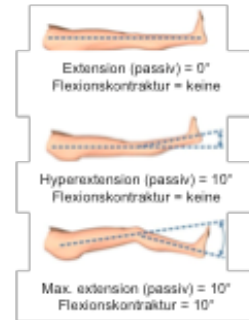
2.3 Bewegungsumfang Flexion (passiv)

°



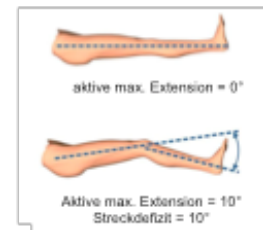
2.4 Beugekontraktur (passiv)

- keine (bei 0° passiver Extension oder bei Hyperextension)
- < 5°
- 5° - 10°
- 11° - 15°
- 16° - 20°
- > 20°



2.5 Streckdefizit (aktiv)

- keines
- < 10°
- 10° - 20°
- > 20°



2.6 Stabilität anterior-posterior

- < 5 mm
- 5 - 10 mm
- > 10 mm

2.7 Stabilität medio-lateral

- ≤ 5°
- 6° - 9°
- 10° - 14°
- ≥ 15°

Unterschrift
Prüfartz

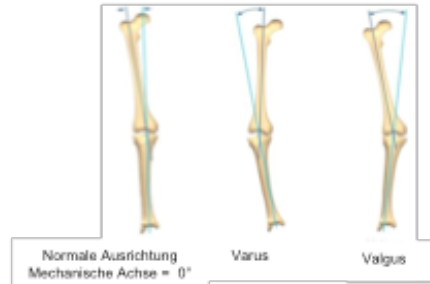
Datum

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
t	t	m	m	2	0	1	j

e.motion System Study-ID-No.: AAG-I-H-1112	KSS	
Datum: 2018-03-12	Klinik <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Patienten-Nr. <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>

2.8 Anatomische Beinachse (Radiographie)

- jeglicher varus Winkel
- 0° valgus
- 1° valgus
- 2° valgus
- 3° valgus
- 4° valgus
- 5° - 10° valgus (anatomisches Alignment)
- 11° valgus
- 12° valgus
- 13° valgus
- 14° valgus
- 15° valgus
- > 15° valgus



2.9 Gehstrecke

- unbegrenzt
- 1000 m - 2000 m
- 500 – 1000 m
- < 500 m
- innerhalb Wohnung
- gehunfähig

2.10 Treppen

- normal hoch und runter
- normal hoch, runter mit Geländer
- hoch und runter mit Geländer
- hoch mit Geländer, runter unmöglich
- unmöglich

2.11 Gehhilfe

- keine
- ein Stock
- 2 Stöcke oder eine Unterarm-Gehstütze
- 2 Unterarm-Gehstützen oder Gehwagen

Unterschrift
 Prüfarzt

Datum
 t t m m j j j j

e.motion System Study-ID-No.: AAG-O-H-1107	KOOS
Datum:	Klinik <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> Patienten-Nr. <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/>

1.0 Knee and Osteoarthritis Outcome Score (KOOS)

1.1 Datum der Befragung

		2	0	1	
t	t	j	j	j	j

1.2 Symptome I

Diese Fragen beziehen sich auf Beschwerden von Seiten Ihres Kniegelenkes in der vergangenen Woche.

- | | niemals | selten | manchmal | oft | immer |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| S1. Haben Sie Schwellungen an Ihrem Knie? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| S2. Fühlen Sie manchmal ein Mahlen, hören Sie manchmal ein Klicken oder irgendein Geräusch, wenn Sie ihr Knie bewegen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| S3. Bleibt ihr Knie manchmal hängen, oder blockiert es, wenn Sie es bewegen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

1.3 Symptome II

- | | immer | oft | manchmal | selten | nie |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| S4. Können Sie Ihr Knie ganz ausstrecken? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| S5. Können Sie Ihr Knie ganz beugen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

1.4 Steifigkeit

Die nachfolgenden Fragen betreffen die Steifigkeit Ihres Kniegelenkes während der letzten Woche. *Unter Steifigkeit versteht man ein Gefühl der Einschränkung oder Verlangsamung der Fähigkeit Ihr Kniegelenk zu bewegen.*

Für jede der nachfolgenden Aktivitäten sollen Sie das Ausmaß der Schwierigkeiten angeben, welche Sie durch Ihr Kniegelenk innerhalb der letzten Wochen erfahren haben.

- | | keine | schwach | mäßig | stark | sehr stark |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| S6. Wie stark ist Ihre KniestEIFigkeit morgens direkt nach dem Aufstehen? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |
| S7. Wie stark ist Ihre KniestEIFigkeit nach dem Sie saßen, lagen oder sich ausruhten im Verlauf des Tages? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

1.5 Schmerzen I

- | | niemals | monatlich | wöchentlich | täglich | immer |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| P1. Wie oft tut Ihnen Ihr Knie weh? | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> | <input type="radio"/> |

Unterschrift
Prüfarzt

Datum

e.motion System	KOOS	
Study-ID-No.: AAG-O-H-1107		
Datum:	Klinik <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>	Patienten-Nr. <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 15px;" type="text"/>

1.6 Schmerzen II

Wie ausgeprägt waren Ihre Schmerzen in der vergangenen Woche als Sie z.B.:

	keine	schwach	mäßig	stark	sehr stark
P2. sich im Knie drehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P3. Ihr Knie ganz ausstrecken?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P4. Ihr Knie ganz beugen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P5. auf ebenen Boden gehen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P6. Treppen herauf oder heruntergehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P7. nachts im Bett liegen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P8. saßen oder lagen z.B. auf der Couch?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
P9. aufrecht standen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1.7 Aktivitäten des täglichen Lebens

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf Ihre körperliche Leistungsfähigkeit. Hierunter verstehen wir Ihre Fähigkeit sich selbstständig zu bewegen bzw. sich selbst zu versorgen. Für jede der nachfolgenden Aktivitäten sollen Sie das Ausmaß der Schwierigkeiten angeben, welche Sie durch Ihr Kniegelenk innerhalb der letzten Wochen erfahren haben. Welche Schwierigkeiten hatten Sie letzte Woche, als Sie z.B.:

	keine	wenig	einige	große	sehr große
A1. Treppen herunterstiegen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A2. Treppen hinaufstiegen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A3. vom Sitzen aufstanden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A4. standen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A5. sich bückten um z.B. etwas vom Boden aufzuheben?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A6. auf ebenen Boden gehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A7. ins Auto ein- oder ausstiegen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A8. einkaufen gehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A9. Strümpfe/Socken anziehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A10. vom Bett aufstanden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A11. Strümpfe/Socken ausziehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A12. im Bett liegen und sich drehen ohne das Knie dabei zu beugen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A13. in oder aus der Badewanne kamen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A14. saßen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A15. sich auf die Toilette setzten oder aufstanden?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A16. schwere Hausarbeit verrichteten (schrubben, Garten umgraben...)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
A17. leichte Hausarbeit verrichteten (Staub wischen, kochen....)?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

Unterschrift

Prüfarzt

Datum

t t m m j j j j

e.motion System Study-ID-No.: AAG-O-H-1107	KOOS
Datum:	Klinik <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>
	Patienten-Nr. <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>

1.8 Sport und Freizeit

Die nachfolgenden Fragen beziehen sich auf Ihre körperliche Belastbarkeit im Rahmen eher sportlicher Aktivitäten. Für jede der nachfolgenden Aktivitäten sollen Sie das Ausmaß der Schwierigkeit angeben, welche Sie durch Ihr Kniegelenk innerhalb der letzten Wochen erfahren haben.

Hatten Sie Schwierigkeiten letzte Woche als Sie z.B.:

	keine	wenig	einige	große	sehr große
SP1. in die Hocke gingen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SP2. rannten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SP3. hüpfen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SP4. sich auf Ihrem kranken Knie drehen?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
SP5. sich hinknieten?	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

1.9 Beeinflussung der Lebensqualität durch das betroffene Knie

Q1. Wie oft spüren Sie Ihr erkranktes Knie?

- nie monatlich wöchentlich täglich immer
- Q1

Q2. Haben Sie Ihre Lebensweise verändert um eventuell Ihrem Knie schadende Tätigkeiten zu vermeiden?

- nicht wenig etwas stark vollständig
- Q2

Q3. Wie sehr macht es Ihnen zu schaffen, dass Ihr Knie nicht stabil ist?

- gar nicht wenig einiges schlimm sehr schlimm
- Q3

Q4. Wie würden Sie insgesamt die Schwierigkeiten bewerten, die Sie durch das Knie haben?

- keine wenig etwas große sehr große
- Q4

**Unterschrift
Prüfarzt**

Datum

t	t	m	m	2	0	1	j	j	j
---	---	---	---	---	---	---	---	---	---

e.motion System Study-ID-No.: AAG-O-H-1107	Radiologie
Datum:	Klinik <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/>
	Patienten-Nr. <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/> <input style="width: 30px;" type="text"/>

1.1 Untersuchungsdatum

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
t	t	m	m	j	j	j	j	j	j

1.2 Postoperative Komplikationen/ Unerwünschte Ereignisse (UE) (seit der letzten Untersuchung)

- nein
 ja
 ⇒ bitte nachfolgende Frage beantworten:
Welche Komplikation/welches UE ist aufgetreten?
 Bitte für jedes der hier angekreuzten Ereignisse einen Fragebogen "Unerwünschte Ereignisse" ausfüllen!
- anhaltende Schmerzen
 - inadequate Beweglichkeit
 - inadequate Stabilität
 - femorotibiale Subluxation oder Dislokation
 - femoropatellare Subluxation oder Dislokation
 - PE Dislokation
 - Lockerung der femoralen Komponente
 - Lockerung der tibialen Komponente
 - Lockerung der patellaren Komponente
 - PE Abrieb
 - Bruch des femoralen Implantats
 - Bruch des tibialen Implantats
 - Bruch des patellaren Implantats
 - andere => bitte auf dem Fragebogen „Unerwünschte Ereignisse“ spezifizieren

1.3 Beeinträchtigung anderer Gelenke

- keine
- kontralaterales Knie
- ipsilaterale Hüfte
- kontralaterale Hüfte
- ipsilaterales Sprunggelenk
- kontralaterales Sprunggelenk
- Wirbelsäule
- anderes Gelenk, bitte spezifizieren:

Unterschrift

Prüfarzt

2.0 Radiographische Evaluation

2.1 Datum der Röntgenbilder

<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>	<input type="text"/>
t	t	m	m	j	j	j	j	j	j

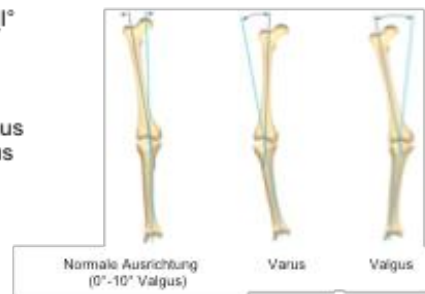
2.2 Ganzbeinstandaufnahme

2.2.1 Mechanische Achse a/p femoro-tibial-Winkel (load line)

__|_|_|°

2.2.2

- valgus
 varus



2.2.3 Mechanische Achse a/p – femoral

__|_|_|°



2.2.4 Mechanische Achse a/p – tibial

__|_|_|_|_|°



Datum

e.motion System Study-ID-No.: AAG-O-H-1107	Radiologie
Datum: <input style="width: 100px;" type="text"/>	Klinik <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/>
Patienten-Nr. <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/> <input style="width: 50px;" type="text"/>	

2.2.5 Mechanische Achse lateral-tibial

°



Mechanische Achse lateral-tibial: Posteriorer Winkel zwischen der Tibiaschaftachse und einer Linie entlang des knöchernen Tibiaplateaus

keine
 ja
 → bitte die nachfolgenden Fragen beantworten:

2.4.1 Tibia a/p (Saumlinien)

	keine	≤ 1mm	>1mm ≤ 2mm	> 2mm
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

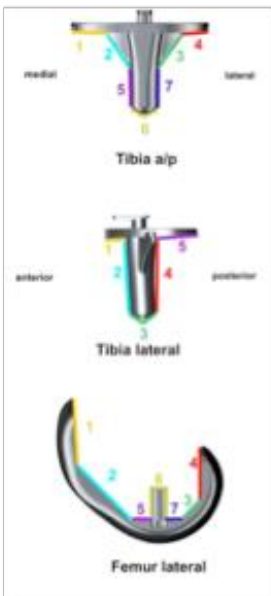
2.3 Patella Probleme bei 45° Flexion

keine
 Verkippung
 Subluxation, bitte spezifizieren:
 mm
 Dislokation
 andere, bitte spezifizieren:

2.4.2 Tibia lateral (Saumlinien)

	keine	≤ 1mm	>1mm ≤ 2mm	> 2mm
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

2.4 Saumlinien



2.4.3 Femur lateral (Saumlinien)

	keine	≤ 1mm	>1mm ≤ 2mm	> 2mm
1	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

3. Kommentare (optional)

Unterschrift
 Prüfarzt

Datum
t t m m j j j j

e.motion System		Unerwünschte Ereignisse	
Study-ID-No.: AAG-O-H-1107			
Datum:	Klinik	<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	Patienten-Nr.
		<input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/> <input style="width: 20px; height: 20px;" type="text"/>	

1.1 Beschreibung

Bitte für jedes Ereignis einen eigenen Fragebogen ausfüllen!

1.2 Wann trat das Ereignis erstmals auf?

				2	0	1	
t	t	m	m	j	j	j	j

1.3 Wann endete das Ereignis?

Nur wenn das Ereignis nicht andauert.

				2	0	1	
t	t	m	m	j	j	j	j

1.4 Intensität

gering mittel schwer

1.5 Kausaler Zusammenhang mit dem Prüfobjekt

- keine
- unwahrscheinlich
- möglich
- wahrscheinlich
- gesichert

1.6 Handelt es sich um ein bekanntes oder um ein unerwartetes, unerwünschtes Ereignis (UE)?

- bekanntes UE
- unerwartetes UE

1.7 Ergriffene Maßnahmen

- keine
- Reoperation wurde durchgeführt am

				2	0	1	
t	t	m	m	j	j	j	j

vorgenommene Prozedur/ Therapie:

*Reoperationen sind alle Arten von Operationen, die am betroffenen Knie durchgeführt wurden, nachdem die Implantation dokumentiert wurde, aber die **keine Implantat-Komponenten** betreffen. Z.B.: Wundrevision, Hämatomrevision, Mobilisation in Anästhesie.*

Unterschrift
Prüfarzt

Revision wurde durchgeführt am:

				2	0	1	
t	t	m	m	j	j	j	j

folgende Komponenten wurden entfernt oder getauscht:

- femorale Komponente
- tibiale Komponente
- PE Komponente (n)
- patellare Komponente
- andere,

bitte spezifizieren _____

Revisionen sind alle Arten von Eingriffen an einem mit einem Implantat versehenem Knie, bei dem eine der Implantat-Komponenten entfernt oder getauscht wird.

vorgenommene Prozedur/ Therapie:

andere, bitte spezifizieren:

1.8 Ausgang:

- wiederhergestellt
- andauernd
- bleibender Schaden
- unbekannt
- Tod

=> bitte Fragebogen "Beendigung/ Abbruch" ausfüllen

1.9 Kommentar zum Ereignis (optional)

Datum

				2	0	1	
t	t	m	m	j	j	j	j

e.motion System Study-ID-No.: AAG-O-H-1107	Beendigung/Abbruch	
Datum:	Klinik <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>	Patienten-Nr. <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>

1.1 Datum

<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
t t	m m	2 0	1

1.2 Grund für Beendigung/Abbruch

Patientendaten vollständig

Patient verstorben am

<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
t t	m m	2 0	1

Implantat wurde entfernt / getauscht (Revision) am

<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
t t	m m	2 0	1

Patient hat sein Einverständnis zur Teilnahme zurückgezogen / Patient möchte an keiner Nachuntersuchung mehr teilnehmen.

<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
t t	m m	2 0	1

anderer Grund (z.B. Wegzug, unauffindbar)

<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>	<input type="text"/> <input type="text"/>
t t	m m	2 0	1

Nähere Angaben zum Grund des Abbruchs

(im Falle von Rücknahme der Einverständniserklärung/Tod/Revision/andere Gründe):

Unterschrift

Datum



Kleines Patientenetikett

(010205000507)
010205000507 Spezielle Anamnese-Allergologie

FRAGEBOGEN ZU METALLVERTRÄGLICHKEIT

≤ 10' > 10' > 20'

Patient weiblich männlich Datum _____

Bitte zutreffende Antworten ankreuzen bzw. ergänzen.

I. Eigene Vorgeschichte

1. Allgemeines

- Rauch(t)en Sie Zigaretten? Nein Ja (jetzt) Ja (früher)
- Nehmen Sie Medikamente ein? Nein Ja, und zwar:
 - 1. _____ Seit wann? _____
 - 2. _____ Seit wann? _____
 - 3. _____ Seit wann? _____

2. Vorerkrankungen

- Haben Sie anderweitige Erkrankungen? Nein Ja, und zwar:
 - Hoher Blutdruck Sonstige _____
 - Sonstige Herz-Kreislaufkrankungen _____
 - Diabetes _____
 - Rheuma _____
 - Osteoporose _____

3. Metallimplantate

- Hatten Sie **früher** schon einmal Beschwerden in Zusammenhang mit einem Metallimplantat?
 Nein Ja, und zwar: _____
- Wann wurde das Metallimplantat entfernt? Datum: _____
- Haben Sie **derzeit** ein Metallimplantat? Nein Ja, und zwar:
 - Hüftprothese Knieprothese Osteosynthesematerial Sonstiges _____
 - Datum: _____
 - Körperseite: rechts links
 - Material: Stahl Kobalt/Chrom Titan Sonstiges _____
 - Hersteller / Typ: _____
 - Zementiert? Nein Ja, und zwar mit _____ (Name des Zements)



➤ Haben Sie heute Beschwerden im Zusammenhang mit dem Metallimplantat?

- Nein Ja, und zwar:
- Schmerzen Schwellung Rötung Ekzem
- Erguss Lockerung Bewegungseinschränkung
- Sonstige _____

4. Zahnmaterialien

➤ Haben Sie künstliche Zahnmaterialien? Nein Ja, welche?

- Art:** Prothese Zahnimplantat Krone/Brücke Sonstiges
- Material:** Kunststoff Keramik Metall Titan Sonstiges
- Beschwerden:** keine
- Schmerzen Brennen Rötung offene Stellen im Mund
- Zahnfleischentzündung Zahnfleischverdickung
- Sonstiges _____

5. Allergische Erkrankungen

➤ Sind folgende Erkrankungen bei Ihnen aufgetreten?

- Heuschnupfen Nein Ja
- Asthma Nein Ja
- Neurodermitis Nein Ja

Hautausschlag, durch

- **Metallkontakt an der Haut** Nein Ja
- in Form von:** Juckreiz Ekzeme Rötung Sonstiges _____
- durch:** Schmuck Uhrarmband Jeansknopf Sonstiges _____
- **Andere Substanzen** Nein Ja,
- in Form von:** Juckreiz Ekzeme/Ausschlag Rötung Sonstiges _____
- durch:** Medikamente Nahrungsmittel Sonstiges _____

➤ Welche allergischen Erkrankungen wurden bei Ihnen von ärztlicher Seite festgestellt?

- Heuschnupfen Neurodermitis allergisches Asthma Medikamentenallergie Kontaktallergie
- Metallallergie auf: Nickel Kobalt Chrom Sonstiges _____

➤ Haben Sie einen Allergiepass? Nein Ja

II. Familienvorgeschichte (Eltern, Geschwister, Kinder)

Sind folgende Erkrankungen in Ihrer Familie aufgetreten?

- Heuschnupfen Nein weiß nicht Ja, bei Mutter Vater Geschwister Kinder
- Neurodermitis Nein weiß nicht Ja, bei Mutter Vater Geschwister Kinder
- Asthma Nein weiß nicht Ja, bei Mutter Vater Geschwister Kinder

9 Abkürzungsverzeichnis

ADL	Activities of Daily Living
ADCC	antikörperabhängigen zellvermittelten Zytotoxizität
ap	anterior-posterior
AS	Advanced Surface (= Beschichtung mit Zirkoniumnitrid)
bFGF	basic fibroblast growth factor
CRP	c-reaktives Protein
DGOOC	Deutsche Gesellschaft für Orthopädie und Orthopädische Chirurgie
DGU	Deutsche Gesellschaft für Unfallchirurgie
DTH	delayed type hypersensitivity
EAF	Endoprothesen-assoziierte Arthrofibrosen
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
G-CSF	Granulozyten-Kolonie-stimulierende Faktor
GM-CSF	Granulozyten-Makrophagen-koloniestimulierender Faktor
ICD	International Statistical Classification of Diseases
IL	Interleukin
INF	Interferon
KOOS	Knee Injury Osteoarthritis Outcome Score
KSS	Knee Society Score
M	Musculus
Max	Maximum
MCP-1	Monozyten-chemotaktische Protein-1
MHC	Major Histocompatibility Complex
Min	Minimum
MIP-1 α	Macrophage Inflammatory Protein 1 α
mRNA	messenger Ribonukleinsäure
MW	Mittelwert

Verzeichnisse

NK-Zellen	natürliche Killerzellen
NRSA	Nichtsteroidale Antirheumatika
PAF	plättchenaktivierender Faktor
PDGF-BB	Platelet-derived growth factor - BB
PE	Polyethylen
QOL	Quality of Life
RANKL	Receptor Activator of NF- κ B Ligand
RANTES	regulated on activation, normal T cell expressed and secreted
ROS	reactive oxygen species
SD	Standardabweichung
SIRT	Sirtuin
SLIM	synovial-like interface membrane
SYSADOA	symptomatic slow acting drugs in osteoarthritis
TCR	T-cell receptors
TEP	Totalendoprothese
TGF	Transforming Growth Factor
TLR	Toll-like-Rezeptoren
TNF	Tumornekrosefaktor
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
VKB	vorderes Kreuzband

10 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1. Knöcherne Strukturen des Kniegelenks (6, S. 8)	4
Abbildung 2. Häufigkeitsverteilung von Arthrosen unter deutschen Patienten differenziert nach Geschlecht im Jahr 2011 (11, online)	8
Abbildung 3. Häufigkeitsverteilung der operativen Behandlungsansätze bei Patienten mit Gonarthrose in Deutschland im Jahr 2015 (16, online).....	11
Abbildung 4. Histologische Darstellung einer periprotetischen Membran bei aseptischer Lockerung der Knieendoprothese (29, S. 440)	16
Abbildung 5. Histologisches Darstellung einer periprotetischen Membran vom infektiösen Typ (links) und vom Indifferenztyp (rechts) (29, S. 442)	17
Abbildung 6. Zytokinprofil bei Patienten mit Knieendoprothese und Metallsensibilisierung (graue Balken) sowie mit Knieendoprothese ohne Metallsensibilisierung (schwarze Balken) (43, S. 270)	28
Abbildung 7. Zytokine, Chemokine und Zielzellen der metallallergieassoziierten Komplikationen nach knieendoprothetischer Versorgung (44, S. 6)	29
Abbildung 8. Flusschema zur Allergiediagnostik bei Verdacht auf Implantatallergie (48, S. 2)	32
Abbildung 9. Oberflächenvergütete Prothese e.motion AS (Fa. Aesculap AG & CoKG).....	33
Abbildung 10. Unvergütete Prothese e.motion (Fa. Aesculap AG & CoKG).....	33
Abbildung 11. Röntgenaufnahme einer implantierten Knieprothese in 2 Ebenen (eigene Darstellung).	37
Abbildung 12. Definition von Saumlinienzonen an Femur- und Tibiakomponente (Frictionles GmbH, Kiel).....	37
Abbildung 13. Geschlechtsverteilung im Studienkollektiv (eigene Darstellung).....	40
Abbildung 14. Häufigkeitsverteilung der implantierten Knieendoprothesen vom Typ Aesculap e.motion im Studienkollektiv (eigene Darstellung)	42
Abbildung 15. Kaplan-Meier-Kurve zur Überlebensrate der Patienten mit vergüteter und unvergüteter Knieendoprothese (eigene Darstellung)	45
Abbildung 16. Verteilung der Komplikationsraten bei oberflächenvergüteten und unvergüteten Knieendoprothesen (eigene Darstellung)	46

Verzeichnisse

Abbildung 17. Häufigkeitsverteilung der Revisionseingriffe nach Klinikstandort (eigene Darstellung) ..	47
Abbildung 18. Lost to Follow-up nach Klinikstandort (eigene Darstellung)	47
Abbildung 19. Verteilung des Gesamtscores des KSS knee im Studienkollektiv (eigene Darstellung) ...	48
Abbildung 20. Verteilung des Gesamtscores des KSS knee im Studienkollektiv (eigene Darstellung) ...	49
Abbildung 21. Verteilung des Gesamtscores des KOOS pain im Studienkollektiv (eigene Darstellung) .	50
Abbildung 22. Verteilung des Gesamtscores des KOOS symptoms im Studienkollektiv (eigene Darstellung)	51
Abbildung 23. Verteilung des Gesamtscores des KOOS ADL im Studienkollektiv (eigene Darstellung) .	52
Abbildung 24. Verteilung des Gesamtscores des KOOS sport/rec im Studienkollektiv (eigene Darstellung)	53
Abbildung 25. Verteilung des Gesamtscores des KOOS QOL im Studienkollektiv (eigene Darstellung) .	54
Abbildung 26. Häufigkeitsverteilung radiologischer Lysesäume in Abhängigkeit der Prothesenart (eigene Darstellung)	55
Abbildung 27. Vergleich der radiologischen Lysesäume im Gesamtkollektiv bei Patienten mit und ohne oberflächenvergüteter Knieendoprothese (eigene Darstellung).....	57
Abbildung 28. Vergleich der radiologischen Lysesäume im Gesamtkollektiv bei Patienten mit und ohne oberflächenvergüteter Knieendoprothese mit Cut-off der Saumlinien > 2 mm (eigene Darstellung).....	55
Abbildung 29. Verteilung der Zytokinwerte (IL-8, IL-10) im Gesamtkollektiv bei Patienten mit und ohne oberflächenvergütete Knieendoprothese vom Typ Aesculap e.motion (eigene Darstellung)	59

11 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Stadieneinteilung der Gonarthrose nach Kellgren und Lawrence (9, S. 155).....	6
Tabelle 2: Klassifikation der Gonarthrose nach Jäger und Wirth (10, S. 3)	7
Tabelle 3: Implantationshäufigkeit verschiedener Knieendoprothesen (20, S. 2)	12
Tabelle 4: Sensitivität und Spezifität von IL-6, Leukozytenzahl, CRP und Procalcitonin in der Detektion einer septischen Endoprothesenlockerung (34, S. 4)	19
Tabelle 5: Major- und Minor-Kriterien zur Diagnostik der periprothetischen Infektion (35, S. 409)	20
Tabelle 6: Ein- und Ausschlusskriterien (eigene Darstellung).....	33
Tabelle 7: Verwendete Primer zur Zytokinanalyse (eigene Darstellung)	36
Tabelle 8: Altersverteilung differenziert nach Geschlecht und Klinikstandort (eigene Darstellung)	40
Tabelle 9: Verteilung des BMI in Abhängigkeit des Geschlechts und des Klinikstandorts (eigene Darstellung)	41
Tabelle 10: Basisparameter unter Patienten im Klinikum Memmingen (eigene Darstellung).....	43
Tabelle 11: Basisparameter der Patienten im Lukashospital Bünde (eigene Darstellung)	43
Tabelle 12: Basisparameter der Patienten des Hospitals Oberwallis Brig (eigene Darstellung)	44
Tabelle 13: Verteilung der postoperativen Komplikationsarten (eigene Darstellung)	46
Tabelle 14: Durchschnittswerte im KSS knee nach Klinikstandort (eigene Darstellung).....	48
Tabelle 15: Durchschnittswerte im KSS functional nach Klinikstandort (eigene Darstellung)	49
Tabelle 16: Durchschnittswerte im KOOS pain nach Klinikstandort (eigene Darstellung)	51
Tabelle 17: Durchschnittswerte im KOOS symptoms nach Klinikstandort (eigene Darstellung)	52
Tabelle 18: Durchschnittswerte im KOOS ADL nach Klinikstandort (eigene Darstellung).....	53
Tabelle 19: Durchschnittswerte im KOOS sport/rec nach Klinikstandort (eigene Darstellung)	54
Tabelle 20: Durchschnittswerte im KOOS QOL nach Klinikstandort (eigene Darstellung)	55
Tabelle 21: Differenzierung der Lysesäume der Tibia entsprechend der radiologischen Zonen und des Strahlengangs (eigene Darstellung)	56
Tabelle 22: Differenzierung der Lysesäume im Femurbereich entsprechend der radiologischen Zonen (eigene Darstellung)	57

Verzeichnisse

Tabelle 23: Ergebnisse des Wilcoxon-Rangsummen-Tests (eigene Darstellung) 59

12 Literaturverzeichnis

1. Lindner R (2009): „Versorgungsstrukturen und Qualität in Zeiten unsicherer Finanzierung“, 8. Kongress für Versorgungsforschung 2009. Heidelberg.
2. Schnabel P, Borelli S, Endoprothesenregister: Höchsten Anforderungen genügen. *Dtsch Arztebl* 2011; **108**(48): A-2598/ B-2170/ C-2142.
3. Foran JRH, Brown NM, Della Valle CJ, et al., Long-term Survivorship and Failure Modes of Unicompartmental Knee Arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2013; **471**: 102-108.
4. Preiss S, Guggi T, Drobny T, Langzeitresultate in der Knieendoprothetik (S. 185-192). In: R.P. Meyer, H.K. Meyer & B.R. Simmen (Hrsg.). *Langzeitresultate in der Extremitäten- und Wirbelsäulenchirurgie* 2016. Berlin: Springer.
5. Thomas P, Thomsen M, Implantatallergien. *Hautarzt* 2010; **61**: 255-264.
6. Reich J, Hovy L, Lindenmaier HL, et al., Präklinische Ergebnisse beschichteter Knieimplantate für Allergiker. *Orthopäde* 2010; **39**(5): 495-502. (Quelle A.1)
7. White SE, Whiteside LA, McCarthy DS, et al., Simulated knee wear with cobalt chromium and oxidized zirconium knee femoral components. *Clin Orthop Relat Res.* 1994; (**309**): 176-84. (Quelle A.2)
8. Ries MD, Sahlehi A, Widding K, et al., Polyethylene wear performance of oxidized zirconium and cobalt-chromium knee components under abrasive conditions. *J Bone Joint Surg Am.* 2002; **84-A Suppl 2**: 129-35. (Quelle A.3)
9. Jerosch J, Endoprothesenrelevante Biomechanik und Pathophysiologie des Kniegelenkes (S. 5-30). In: J. Jerosch, J. Heisel & C.O. Tibesku (Hrsg.). *Knieendoprothetik 2015a*, Berlin: Springer.
10. Prescher A, Anatomie des Kniegelenks (Articulatio genus) (S. 1-19). In: D.C. Wirtz (Hrsg.). *AE-Manual der Endoprothetik* 2011. Berlin: Springer.
11. Grifka J, Krämer KL, Clauss G, et al., Gonarthrose 2002; Abrufbar unter: https://www.dgooc.de/images/stories/008_leitlinien/nicht_aktualisierte_II/gonarthrose.pdf (Zugriff: 13.10.2017).
12. Michael JWP, Schlüter-Brust KU, Eysel P, Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Dtsch Arztebl Int* 2010; **107**(9): 152-162.
13. Frosch KH, Wittner B, Leitlinienkommission der DGU (2009). Endoprothese bei Gonarthrose. Abrufbar unter: <http://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/012-008.html> (Zugriff: 14.10.2017).

14. Statista (2017). Lokalisation von Arthrosen bei Betroffenen in Deutschland nach Geschlecht im Jahr 2011. Abrufbar unter:
<https://de.statista.com/statistik/daten/studie/260243/umfrage/lokalisierung-von-arthrose-bei-betroffenen-in-deutschland-nach-geschlecht/> (Zugriff: 17.10.2017).
15. Zagrodnik FD, Bolm-Audorff U, Eberth F, et al., Außerberufliche Faktoren der Gonarthrose. *Trauma Berufskrankh* 2012; **14**(Suppl 4): 399-401.
16. Gbe-Bund (2016). Ausgewählte Hauptdiagnosen und ihre 10 häufigsten Nebendiagnosen der vollstationären Patientinnen und Patienten in Krankenhäusern (Rang, Anzahl, Anteil in Prozent). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Hauptdiagnosen, Nebendiagnosen. Abrufbar unter: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=84975298&nummer=663&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=54432364 (Zugriff: 25.02.2018).
17. Heisel J, Konservative Behandlungsstrategien der Gonarthrose. *Orthopädie* 2014; **43**: 455-461.
18. AWMF S2k-Leitlinie Gonarthrose. Registernummer: 033-004, Stand 18.01.2018.
19. Heisel J, Jerosch J, Gelenkerhaltende Massnahmen (S. 31-60). In: J. Jerosch, J. Heisel & C.O. Tibesku (Hrsg.). *Knieendoprothetik 2015*; Berlin: Springer.
20. Statista (2017c). Häufigste Operationen von Patienten mit Hauptdiagnose Gonarthrose* in deutschen Krankenhäusern 2015. Abrufbar unter <https://de.statista.com/statistik/daten/studie/662756/umfrage/operationen-von-patienten-mit-hauptdiagnose-gonarthrose-in-deutschen-krankenhaeusern/> [Zugriff: 17.10.2017].
21. Halder AM, Köhler S, Indikation, Untersuchungen, Aufklärung und Planung der Knieendoprothese (S. 85-108). In: D.C. Wirtz (Hrsg). *AE-Manual der Endoprothetik 2011*; Berlin: Springer.
22. Agneskirchner JD, Lobenhoffer P, Endoprothetik des Kniegelenks. *Chirurg* 2003; **74**: 153-162.
23. Jerosch J, Welche Prothesen für das Kniegelenk gibt es? (S. 61-104). In: J. Jerosch, J. Heisel & C.O. Tibesku (Hrsg.). *Knieendoprothetik 2015b*; Berlin: Springer.
24. Jerosch J, Einleitung (S. 1-4). In: J. Jerosch, J. Heisel & C.O. Tibesku (Hrsg.). *Knieendoprothetik 2015c*; Berlin: Springer.
25. Halder A, Beier A, Neumann W, Mini-Subvastus-Zugang bei der Implantation von Knieendoprothesen. *Oper Orthop Traumatol* 2009; **21**: 14-24.
26. Hart R, Janecek M, Cizmar I, et al., Minima-invasive und navigierte Implantation von Knieendoprothesen. *Orthopäde* 2006; **35**: 552-557.

27. Magin MN, Computernavigierter Gelenkersatz am Knie mit dem Orthopilot®, *Oper Orthop Traumatol* 2010; **22**: 63-80.
28. Kinzl L, Gebhard F, Keppler P, Kniegelenksendoprothetik, *Chirurg* 2004; **75**: 976-981.
29. Meyer H, Krüger A, Roessner A, et al., Allergische Reaktionen als Differentialdiagnose zur periprosthetischen Infektion, *Orthopäde* 2012; **4**: 26-31.
30. Krenn V, Perino G, Krenn VT, et al., Histopathologische Diagnostik von Gelenkprothesen-assoziierten Erkrankungen, *Hautarzt* 2016; **67**: 365-372.
31. Magin MN, „Spin-out“ – eine vermeidbare Komplikation in der Knieendoprothetik. *Orthopäde* 2014; **43**: 175-179.
32. Hofmann S, Romero J, Roth-Schiffel E, et al., Rotationsfehlstellung der Komponenten als Ursache chronischer Schmerzen und vorzeitigem Prothesenversagen bei Knieendoprothesen, *Orthopäde* 2003; **32**: 469-476.
33. Morawietz L, Gehrke T, Schröder JH, et al., Histopathologische Diagnostik der Endoprothesenlockerung, *Pathologe* 2006; **27**, 439-446.
34. Loria MP, Dambra P, Moretti B, et al., Role of cytokines in gonarthrosis and knee prosthesis aseptic loosening. *J Orthop Sci* 2004; **9**(3): 274-279.
35. Deng Z, Wang Z, Jin, et al., SIRT1 protects osteoblasts against particle-induced inflammatory responses and apoptosis in aseptic prosthesis loosening. *Acta Biomater* 2017; **49**: 541-554.
36. Tománková T, Kriegová E, Fillerová R, et al., [Low expression of Tlr-1, -2, -4 a il-2, -2r, -10, -10r and TgFb1 in pseudosynovial tissue collected at revision total knee arthroplasty for aseptic loosening]. *Acta Chir Orthop Traumatol Cech* 2015; **82**(1): 67-75.
37. Dasa V, Kramer JM, Gaffen SL, et al., (2012). Is monocyte chemotactic protein 1 elevated in aseptic loosening of TKA? A pilot study. *Clin Orthop Relat Res* 2011; **470**(7): 1879-1884.
38. Randau TM, Friedrich MJ, Wimmer MD, et al., (2014). Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One* 2014; **9**(2): e89045.
39. Bonanzinga T, Zahar A, Dütsch M, et al., How Reliable Is the Alpha-defensin Immunoassay Test for Diagnosing Periprosthetic Joint Infection? A Prospective Study. *Clin Orthop Relat Res* 2017; **475**(2): 408-415.
40. Bozic KJ, Kurtz SM, Lau E, et. al., The epidemiology of revision total knee arthroplasty in the United States. *Clin Orthop Relat Res* 2010; **468**(1): 45-51.
41. Alijanipour P, Bakhshi H, Parvizi J, Diagnosis of periprosthetic joint infection: the threshold for serological markers. *Clin Orthop Relat Res* 2013; **471**(10): 3186-3195.
42. Murdoch DR, Roberts SA, Fowler JrVG, et al., Infection of orthopedic prostheses after Staphylococcus aureus bacteremia. *Clin Infect Dis* 2001; **32**(4): 647-649.

43. Zimmerli W, Lew PD, Waldvogel FA, Pathogenesis of foreign body infection. Evidence for a local granulocyte defect. *J Clin Invest* 1984; **73**(4): 1191-1200.
44. Deirmengian et al., Combined measurement of synovial fluid alpha-Defensin and C-Reactive Protein levels: highly accurate for diagnosing periprosthetic joint infections. *J Bone Joint Surg Am* 2014; **96**:1439-54
45. Christen P, Jaussi R, Benoit R. (2016). Immunsystem (S. 399-411). In: P. Christen, R. Jaussi & R. Benoit (Hrsg.). Biochemie und Molekularbiologie. Berlin: Springer.
46. Haase H, (2015). Allergie (S. 153-155). In: L. Rink, A. Kruse & H. Haase (Hrsg.). Immunologie für Einsteiger. Berlin: Springer.
47. Thomas P, von der Helm C, Schopf C, et al., Patients with intolerance reactions to total knee replacement: combined assessment of allergy diagnostics, periprosthetic histology, and peri-implant cytokine expression pattern. *Biomed Res Int* 2015; 910156.
48. Thomas P, von der Helm C, Schopf C, et al., Periimplant Histology and Cytokine Pattern in Metal-Allergic Arthroplasty Patients with Improvement After Revision with Hypoallergenic Materials. *Semin Arthro* 2012; **23**: 268-272.
49. Hallab NJ, Jacobs JJ, Chemokines Associated with Pathologic Responses to Orthopedic Implant Debris. *Front Endocrinol* 2017(Lausanne); **8**: 5.
50. Carossino AM, Carulli C, Ciuffi S, et al., Hypersensitivity reactions to metal implants: laboratory options. *BMC Musculoskelet Disord* 2016; **17**(1): 486.
51. Thomsen M, Thomas P, Verträglichkeit und Allergie von Osteosynthesematerial. *Unfallchirurg* 2017; **120**: 116-121.
52. Thomas P, Update Metallimplantatallergie. *Hautarzt* 2016; **67**: 343-346.
53. Thomas P, Summer B, Krenn V, et al., Allergiediagnostik bei Verdacht auf Metallimplantatunverträglichkeit. *Orthopäde* 2013; doi. 10.1007/s00132-012-2033-5.
54. van Stralen RA, Heesterbeek PJ, Wymenga AB, Different femorotibial contact points between fixed- and mobile-bearing TKAs do not show clinical impact. *Knee Surg Sports Traumatol Arthrosc* 2015; **23**(11): 3368-3374.
55. Hofstede SN, Nouta KA, Jacobs W, et al., Mobile bearing vs fixed bearing prostheses for posterior cruciate retaining total knee arthroplasty for postoperative functional status in patients with osteoarthritis and rheumatoid arthritis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015; (2), CD003130.
56. Taniguchi N, Matsuda S, Kawaguchi T, et al., The KSS 2011 reflects symptoms, physical activities, and radiographic grades in a Japanese population. *Clin Orthop Relat Res* 2015 Jan; **473**(1): 70-75.

57. FOMT GbR (o.J.) Knee injury osteoarthritis outcome score. Abrufbar unter: <https://www.fomt.info/Frageboegen/Knee-injury-and-osteoarthritis-outcome-score-KOOS.pdf> [Zugriff: 24.11.2017].
58. Lee DH, Lee DK, Shin YS, Han SB. Mid-term outcomes of floating platform mobile-bearing total knee arthroplasty under navigational guidance with a minimum 4-year follow-up. *J Arthroplasty* 2013; **28**(10): 1801-5.
59. Lutzner J, Hubel U, Kirschner S, et al., Long-term results in total knee arthroplasty. A meta-analysis of revision rates and functional outcome. *Chirurg*, 2011; **82**(7): p. 618-24.
60. Hutt J, Lavigne M, Lungu E, et al., Comparison of Whole-Blood Metal Ion Levels Among Four Types of Large-Head, Metal-on-Metal Total Hip Arthroplasty Implants: A Concise Follow-up, at Five Years, of a Previous Report. *The Journal of bone and joint surgery American volume* 2016; **98**(4): 257-66.
61. Kretzer JP, Reinders J, Sonntag R, et al., Wear in total knee arthroplasty--just a question of polyethylene?: Metal ion release in total knee arthroplasty. *Int Orthop* 2014 Feb; **38**(2): 335-40.
62. Ries MD, Salehi A, Widding K, et al., Polyethylene wear performance of oxidized zirconium and cobalt-chromium knee components under abrasive conditions. *J Bone Joint Surg AM* 2002; **84**-A Suppl 2:129-35.
63. Lütznert J, Hartmann A, Dinnebier G, et al., Metal hypersensitivity and metal ion levels in patients with coated or uncoated total knee arthroplasty: a randomised controlled study. *Int Orthop* 2013 Oct; **37**(10): 1925-31.
64. Bader R, Bergschmidt P, Fritsche A, et al., Alternative materials and solutions in total knee arthroplasty for patients with metal allergy. *Orthopade* 2008; **37**(2): 136-42.
65. Thomsen M, Rozak M, Thomas P, Pain in a chromium-allergic patient with total knee arthroplasty: disappearance of symptoms after revision with a special surface coated TKA – a case report. *Acta Orthopaedica* 2011; **82**(3): 386-8.
66. Signorelli SS, Fiore V, Malaponte G, Inflammation and peripheral arterial disease: the value of circulating biomarkers (Review). *Int J Mol Med* 2014; **33**(4): 777-83.
67. Nobili V, Marcellini M, Giovannelli L, et al., Association of serum interleukin-8 levels with the degree of fibrosis in infants with chronic liver disease. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition* 2004; **39**(5): 540-4.

68. Palena C, Hamilton DH, Fernando RI, Influence of IL-8 on the epithelial-mesenchymal transition and the tumor microenvironment. *Future Oncol* 2012; **8**(6): 713-22.
69. Tanaka R, Yasunaga Y, Hisatome T, et al., Serum interleukin 8 levels correlate with synovial fluid levels in patients with aseptic loosening of hip prosthesis. *J Arthroplasty* 2005; **20**(8): 1049-54.
70. Santner-Nanan B, Straubinger K, Hsu P, et al., Fetal-maternal alignment of regulatory T cells correlates with IL-10 and bcl-2 upregulation in pregnancy. *J Immunol* 2013; **191**(1): 145-53.
71. Jutel M, Akdis CA. Immunological mechanisms of allergen-specific immunotherapy. *Allergy* 2011; **66**(6): 725-32.
72. Cassuto J, Folestad A, Gothlin J, et al., The key role of proinflammatory cytokines, matrix proteins, RANKL/OPG and Wnt/beta-catenin in bone healing of hip arthroplasty patients. *Bone* 2017; **107**: 66-77.

13 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Lars E. French für die Erlaubnis, meine Arbeit an der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität einreichen zu können.

Mein besonderer Dank gilt dem Studienleiter und Initiator der Arbeit, Herrn Prof. Dr. med. C. Schinkel, Klinikleiter der Klinik für Unfallchirurgie, Handchirurgie und Orthopädie in Memmingen, der die Arbeit orthopädisch betreut hat sowie der Arbeitsgruppe AllergoMat unter Leitung von Herrn Prof. Dr. med. P. Thomas mit tatkräftiger Unterstützung von Herrn Dr. rer. hum. biol. B. Summer aus der Klinik und Poliklinik für Dermatologie und Allergologie der Ludwig-Maximilians-Universität München.

Auch möchte ich mich bei den beiden teilnehmenden Studienzentren, namentlich Herrn Prof. Dr. med. H. Kiefer, Klinik für Unfallchirurgie und Orthopädie des Lukas Krankenhaus Bünde und Herrn Dr. med. A. Ottersbach, Klinikleiter und Chefarzt der Klinik für Orthopädie in Brig (Schweiz), die für die Datenerfassung in den jeweiligen Zentren verantwortlich waren, bedanken.

Zuletzt möchte ich meiner Frau herzlich danken, die ihre Interessen häufig meinem Werdegang untergeordnet hat, weshalb unter anderem diese Arbeit erst möglich wurde.

Teile der Dissertation wurden bereits publiziert:

Thomas P, Hisgen P, Kiefer H, Schmerwitz U, Ottersbach A, Albrecht D, Summer B, Schinkel C, Blood Cytokine pattern and clinical outcome in knee arthroplasty patients: comparative analysis five years after standard versus “hypoallergenic” surface coated prosthesis implantation. *Acta Orthopaedica* 2018 October 29: 1-11

Schinkel C, Hisgen P, Kiefer H, Schmerwitz U, Ottersbach A, Albrecht D, Summer B, Thomas P, 5-Jahresergebnisse nach Knie TEP (Aesculap E.MOTION): Standardversorgung (CoCrMo) versus Oberflächenvergütung – eine multizentrische Untersuchung, Vortrag DKOU 2015

Hisgen P, Schinkel C, 5-Jahresergebnisse nach zementierter Knie-TEP Aesculap e.motion mit AS Beschichtung. Poster DKOU 2014

Eidesstattliche Versicherung

Hisgen, Philipp Karl-Klaus

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema:
„Beurteilung von klinischem Verlauf und Zytokinspiegeln im Blut bei Knieendoprothetik unter spezieller Berücksichtigung eines oberflächenbeschichteten Endoprothesenmodells“

selbstständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Bad Neustadt, 05.12.2019

Ort, Datum

P. Hisgen

Unterschrift Doktorand