

**Aus der Klinik für Orthopädie und Unfallchirurgie**

**vormals Klinik und Poliklinik für Orthopädie, physikalische Medizin und Rehabilitation**

der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Boris Holzapfel und Prof. Dr. med. Wolfgang Böcker



**Einfluss der Lagerungsdauer und Lagerungsmethodik von  
Testserum aus dem Kniegelenksimulator auf die Partikelanalyse**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Marie-Luise Kliez

aus

Gunzenhausen

2022

---

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Erster Gutachter: Prof. Dr. med. Bernd Wegener

Zweiter Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. Julian Fürmetz

Dritter Gutachter: Priv. Doz. Dr. med. Jörg Hausdorf

Mitbetreuung durch den

promovierten Mitarbeiter: Priv. Doz. Dr. med. Alexander Paulus

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 11.04.2022

*In ewiger Liebe für meine Oma Karin.*

*Und für meine Familie.*

# INHALTSVERZEICHNIS

<b>Inhaltsverzeichnis</b> .....	4
<b>Zusammenfassung</b> .....	6
<b>Abstract (englisch)</b> .....	7
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	8
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	11
<b>1. Einleitung</b> .....	12
<b>1.1. Allgemeines</b> .....	12
<b>1.2. Ziel der Studie</b> .....	14
<b>2. Grundlagen</b> .....	15
<b>2.1. Biomechanik des Kniegelenkes</b> .....	15
<b>2.2. Arthrose</b> .....	16
<b>2.3. Endoprothetik des Kniegelenkes</b> .....	17
2.3.1. Geschichte der Endoprothetik .....	17
2.3.2. Arten der Endoprothetik.....	20
2.3.3. Polyethylen .....	21
2.3.3.1. Allgemeines .....	21
2.3.3.2. Vernetzung.....	23
2.3.4. Abrieb / Verschleiß.....	24
<b>2.4. Prothesenlockerung</b> .....	28
<b>3. Material und Methoden</b> .....	30
<b>3.1. Material</b> .....	30
3.1.1. Die Prothese Aesculap e.motion® PS Pro.....	30
3.1.2. Testmedium und Probengewinnung.....	30
3.1.3. Kniegelenk-Simulator .....	31
<b>3.2. Methoden</b> .....	32
3.2.1. Lagerungsvarianten und Untersuchungs-Zeitpunkte .....	32

3.2.1.1.	Lagerungsmethoden .....	32
3.2.1.2.	Zeitpunkte der Untersuchungen .....	34
3.2.2.	Isolation der Partikel .....	34
3.2.3.	Serum-Digestion durch Säure .....	34
3.2.4.	Partikelanalyse .....	38
3.2.4.1.	Sputter Coating .....	38
3.2.4.2.	Rasterelektronenmikroskopie.....	38
3.2.4.3.	Partikelauswertung mit einer Fotoanalysesoftware .....	39
<b>3.3.</b>	<b>Statistische Analyse .....</b>	<b>41</b>
<b>4.</b>	<b>Ergebnisse.....</b>	<b>42</b>
<b>4.1.</b>	<b>Partikelgröße und Partikelmorphologie.....</b>	<b>42</b>
4.1.1.	Mean diameter .....	44
4.1.2.	Form Factor .....	46
4.1.3.	Equivalent Circle Diameter (ECD) .....	48
4.1.4.	Rundheit.....	49
4.1.5.	Aspect Ratio .....	51
4.1.6.	Elongation.....	54
<b>5.</b>	<b>Diskussion.....</b>	<b>57</b>
<b>5.1.</b>	<b>Testungsmethoden des Prothesenabriebs .....</b>	<b>57</b>
<b>5.2.</b>	<b>Deutung der Ergebnisse .....</b>	<b>63</b>
<b>5.3.</b>	<b>Limitation der Studie.....</b>	<b>66</b>
	<b>Literaturverzeichnis .....</b>	<b>67</b>
	<b>Lebenslauf .....</b>	<b>76</b>
	<b>Danksagung .....</b>	<b>77</b>
	<b>Eidesstattliche Erklärung .....</b>	<b>78</b>

# ZUSAMMENFASSUNG

Zahlreiche Bemühungen Knieprothesen sicherer zu machen und die Standzeiten der Prothesen zu erhöhen, stützen sich auf präklinische Daten, die durch Kniesimulatoren erhoben wurden. Hierbei fokussieren sich eine Vielzahl an Studien auf den Prothesenabrieb, da dieser in Zusammenhang mit einer partikelabhängigen inflammatorischen osteolytischen Kaskade und letzten Endes einer Lockerung von Prothesen gebracht wird.

Viele dieser Studien untersuchen den Abrieb mittels Elektronenmikroskopie. Hierbei konnte gezeigt werden, dass nicht nur die Menge des Abriebes, sondern auch Charakteristika der einzelnen Partikel wie Rauigkeit, Größe, Form die biologische Aktivität und damit auch das osteolytische Potential beeinflussen können. Auf die Lagerung zwischen Extraktion des Simulatorserums und Auswertung des Abriebes wurde bislang kein Augenmerk gelegt und diese Lagerung ist in nahezu keiner Studie adäquat beschrieben. Dieser Aspekt wurde in der vorliegenden Arbeit untersucht.

So konnte gezeigt werden, dass die Lagerungsdauer, allerdings nicht die Art der Lagerung, einen relevanten Einfluss auf diese Parameter der Partikel hat.

Deshalb sollte der Auswertungszeitpunkt der Partikelseren in gängigen Normen standardisiert werden, um eine Vergleichbarkeit von künftigen Studien zu gewährleisten.

# ABSTRACT (ENGLISCH)

## Introduction:

While complication rate of knee prosthesis is strongly associated with their particle wear, no attention has been paid on the storage method and time up to now.

## Material and Methods:

We therefore collected bovine serum after 500.000 cycles in the knee joint simulator and evaluated particle characteristics for a period of one year at different storage methods.

## Results:

Our study showed that the storage time of the test serum has significant influence on the characteristics of the particle wear, while storage method does not influence particle characteristics.

## Conclusion:

The evaluation time of the particle serum should be standardized to ensure comparability of future studies.

# ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abb. 1: Prozess der Prothesenlockerung (eigene Darstellung, vereinfacht dargestellt)

Abb. 2: Strukturformel UHMWPE (eigene Darstellung in Anlehnung an (1))

Abb. 3: Vernetzungsprozess von UHMWPE (eigene Darstellung in Anlehnung an (2))

Abb. 4: Roll-Gleitbewegung des Kniegelenkes (3)

Abb. 5: links: Riss in Folge von Ermüdungsabrieb; rechts: Delaminierung eines Polyethylen-Inlays (4)

Abb. 6: Graphische Darstellung der aseptischen Prothesenlockerung (5)

Abb. 7: Kniegelenk-Simulator Typ EndoLab® (6)

Abb. 8: Studienschema: Nach 500.000 Zyklen im Knieverschleiß-Simulator wird das gewonnene Serum untersucht und in die einzelnen Versuchsgruppen (A-D) unterteilt

Abb. 9: Drei verschiedene Proben im handwarmen Wasser

Abb. 10: Erwärmen der Mixtur auf 60°C

Abb. 11: Aufbau des Büchnertrichters

Abb. 12: Filter mit Filterauflage im Büchnertrichter

Abb. 13:

**1.** exemplarische Probe an  $T_0$  bei 5.000facher Vergrößerung; die Pfeile zeigen hier abgerundete Abriebpartikel, während fibrilläre Partikel mit \* markiert sind;

**2.** Probe an  $T_0$  bei 10.000facher Vergrößerung; Die Pfeile zeigen exemplarisch Abriebpartikel;

**3.** Aufnahme der Nullprobe bei 5.000facher Vergrößerung zum Zeitpunkt  $T_4$ . erwartungsgemäß für die Nullprobe sind hier keine Partikel zu verzeichnen. Die wenigen vermessenen Partikel entsprechen einer Verunreinigung durch den Aufbereitungsprozess, sind systemimmanent und vernachlässigbar.

**4.** Aufnahme der Probe A bei 5.000facher Vergrößerung am Zeitpunkt  $T_4$ . Hier zeigen sich Partikel, welche dem UHMWPE Abrieb der Prothese entstammen. Die Pfeile markieren hier Abriebpartikel.

5. zeigt die Probe B bei einer Vergrößerung von 5.000 unter dem REM an Zeitpunkt T4. Auch hier sind Partikel sichtbar. Diese sind mit Pfeilen markiert;

6. eine 5.000fach vergrößerte REM-Aufnahme der Probe C an Zeitpunkt T4. Wie bei den Proben A und B sind auch hier Partikel sichtbar und mit Pfeilen markiert; Z. Aufnahme von Probe D bei einer Vergrößerung von 5.000 am Zeitpunkt T4. Die Abriebpartikel sind mit Pfeilen markiert.

Abb. 14: Mittelwerte des mean diameter der Partikel zu den Zeitpunkten T0-T5 in  $\mu\text{m}$ . (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Nach leichtem inkonstantem Abfall bei allen Lagerungsmethoden zeigte sich ein signifikanter Abfall im zweiten Halbjahr des Versuches - unabhängig von der Lagerungsart. Auf die Darstellung der Standardabweichungen wurden zugunsten einer besseren Übersicht verzichtet, Tabelle 4 nennt die vollständigen Werte einschließlich der Standardabweichungen.

Abb. 15: Form Factor der Partikel zu den Zeitpunkten T0-T5 (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Zwischen den einzelnen Lagerungsmethoden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im zweiten Halbjahr fiel der Form Factor bei allen Lagerungsmethoden signifikant ab.

Abb. 16: Equivalent Circle Diameter der Partikel zu den Zeitpunkten T0-T5 (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Bei nicht-signifikanten Unterschieden zwischen den Proben zeigten alle Lagerungsarten einen signifikanten Abfall in der zweiten Versuchshälfte.

Abb. 17: Rundheit, berechnet zu den Zeitpunkten T0-T5 (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Aufgrund der inkonstanten Verlaufskurven der einzelnen Proben fällt eine Deutung schwer.

Abb. 18: Aspect Ratio zu den Zeitpunkten T0-T5 (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Während die Aspect Ratio der Nullproben-Verunreinigungen in dem ersten Versuchshalbjahr signifikant ansteigt, lässt sich zwischen den Proben kein eindeutiger Unterschied feststellen.

Abb. 19: Elongation zu den Zeitpunkten T0-T5 (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Die Partikel zeigen unabhängig von der Lagerungsmethodik einen signifikanten Anstieg der Elongation- vor allem im zweiten Halbjahr.

Abb. 20: Vereinfachter Prozess der aseptischen Prothesenlockerung (eigene Darstellung)

# TABELLENVERZEICHNIS

Tab. 1: Zeitpunkte der Untersuchungen

Tab. 2: Voreinstellungen am REM

Tab. 3: Wichtige Parameter der PE-Partikel

Tab. 4: mean diameter in  $\mu\text{m}$  der analysierten Abriebpartikel  $^* = p < 0,0001$ . Die Nullprobe wurde an T0 sowie an T4 als Referenz gemessen ( $0,390 \mu\text{m} \pm 0,419 \mu\text{m}$  und  $0,368 \mu\text{m} \pm 0,470 \mu\text{m}$ ). Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

Tab. 5: Form Factor der analysierten Abriebpartikel  $^* = p < 0,0001$ . Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

Tab. 6: ECD = Äquivalenter Kreisdurchmesser in  $\mu\text{m}$  der analysierten Abriebpartikel  $^* = p < 0,0001$ . Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

Tab. 7: Rundheit der analysierten Abriebpartikel  $^* = p < 0,0001$ ,  $^{**} = p < 0,001$ ,  $^{***} = p < 0,05$ . Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

Tab. 8: Aspect Ratio der analysierten Abriebpartikel  $^* = p < 0,0001$ ,  $^{**} = p < 0,001$ ,  $^{***} = p < 0,05$ . Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

Tab. 9: Elongation der analysierten Abriebpartikel  $^* = p < 0,0001$ ,  $^{**} = p < 0,001$ ,  $^{***} = p < 0,05$ . Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

Tab 10. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse,  $^* = p < 0,0001$ ,  $^{**} = p < 0,001$ ,  $^{***} = p < 0,05$ .

# 1. EINLEITUNG

## 1.1. ALLGEMEINES

Die Implantation von endoprothetischen Gelenkersätzen stellt eine der größten Erfolgsgeschichten der Orthopädie dar und zählt zu den häufigsten Eingriffen in mitteleuropäischen Kliniken. 2016 wurden nach Angaben des Statistischen Bundesamtes 233.000 Patienten mit einer neuen Hüft- und 187.000 Patienten mit einer neuen Knie-Totalendoprothese versorgt (7). Und die Zahlen steigen weiter an.

Während 2005 noch 209.000 Hüftprothesen und 135.000 Knieprothesen eingebaut wurden, so sind es 11 Jahre später schon circa 10% mehr Hüftprothesen und 38% mehr Knieprothesen.

Während der Großteil der Patienten immer noch über 55 Jahre alt ist, so nimmt auch der Anteil an jüngeren Patienten in den letzten Jahren stark zu und erreicht mittlerweile einen Anteil von circa 10% (8).

Für Patienten mit chronisch degenerativen, entzündlichen oder posttraumatisch geschädigten Gelenken ist die Totalendoprothese somit, nach Ausschöpfung der konservativen Therapiemöglichkeiten, eine attraktive, und womöglich letzte Aussicht auf Schmerzfreiheit und Mobilität (9-20).

In aktueller Literatur werden Standzeiten von 97% nach 5 Jahren, 89% nach 10 Jahren und 78% nach 15 Jahren für Knieprothesen angegeben (21).

Dennoch muss in ca. 10% der Fälle mit Revisionsoperationen aufgrund von Lockerungen der Implantate gerechnet werden (22). Hier wird zwischen einer aseptischen Prothesenlockerung (ohne mikrobiologischen Keimnachweis) und einer septischen Prothesenlockerung (mit mikrobiologischem Keimnachweis) unterschieden. Während bei septischen Prothesenlockerungen schon minimale Infektionen, z.B. im Rahmen einer Implantation, der Auslöser für den Revisionseingriff sein können, so gelten bei der aseptischen Prothesenlockerung vor allem Abriebpartikel aus Polyethylen, Knochenzement, Keramik oder Metall, sowie mangelhafte Implantatpositionierungen als Auslöser für solche Eingriffe. Eine Lockerung der Prothese kann nicht nur Belastungsschmerzen für den Patienten mit sich bringen, sondern kann auch zu Ruheschmerzen und Gelenkfehlstellungen sowie zu Lageänderungen von einzelnen Komponenten der Endoprothese bis hin zu periprothetischen Frakturen führen (23-25).

Revisionsoperationen sind insofern zu vermeiden, da diese nicht nur einen höheren Zeitaufwand und mehr Kosten bedeuten, sondern auch mit einem erhöhten Risiko für Komplikationen im Rahmen der Operation, der Anästhesie und perioperativ internistisch einhergehen (26). Die Komplikationsrate ist in der Literatur bei solchen periprothetischen Frakturen mit 27% beschrieben (26). Vor allem bei älteren Patienten sollte daher die Zahl der Operationen auf ein Minimum begrenzt werden (27).

Die aseptische periprothetische Osteolyse gilt als die häufigste Ursache für diese Komplikation und wird vor allem durch mechanischen Verschleiß und die dadurch entstandenen Abriebpartikel verursacht (28-30).

Eine Studie von Dumbleton et al. zeigt, dass in Patienten mit Osteolysen deutlich mehr Abriebpartikel gefunden wurden, als in Patienten ohne periprothetische Osteolyse (31).

Dies begründet sich dadurch, dass nach Abrieb der Partikel Makrophagen eine Phagozytose einleiten und durch Freisetzung von Entzündungsmediatoren zu einer verstärkten osteoklastischen Aktivität und damit zu Knochenabbau führen, der sich dann als Osteolyse manifestiert (32, 33). Somit weiß man heute, dass mechanischer Verschleiß und der dadurch entstandene Abrieb als einer der größten Einflussfaktoren für die aseptische Prothesenlockerung gilt (34-38) .

Wie intensiv diese Reaktion verläuft, wird vor allem durch die Anzahl, Größe, Form, sowie vom Material und Volumen der Abriebpartikel bestimmt (35, 39, 40). Daher ist es essentiell, den Abrieb und die damit verbundene Bildung von Partikeln der unterschiedlichen Prothesenmodelle vorab zu untersuchen (41, 42).



Abb.1: Prozess der Prothesenlockerung (eigene Darstellung, vereinfacht dargestellt)

Viele Forschungszentren untersuchen das Abriebverhalten von Prothesen, verschiedener Prothesendesigns und Materialien. Was hierfür jedoch bislang fehlt, ist eine einheitliche Analyse der Partikel bei vergleichbarer Lagerungsmethodik und Lagerungsdauer.

Unterschiedliche Lagerungsmethoden sowie Lagerungsdauer haben das Potential die Partikelanalyse zu beeinflussen.

Um aussagekräftigere Ergebnisse zu erhalten und neue Materialien und Methoden besser und objektiver vergleichen und analysieren zu können, ist eine Vereinheitlichung der Untersuchungsdetails notwendig.

## 1.2. ZIEL DER STUDIE

Diese Studie untersucht diverse Lagerungsdauern und Lagerungsarten von Knie-simulator-testserien und deren Einfluss auf die Partikel-Charakteristiken.

In verschiedenen tribologischen Studien, welche sich mit dem Partikelabrieb von Endoprothesen beschäftigen, Endoprothesen vergleichen, oder den Partikelabrieb als Begleitparameter anführen, findet man verschiedenste oder gar keine Angaben bezüglich den o.g. Parametern (43-45). Während einige Arbeitsgruppen ihre Proben mit den enthaltenen Partikeln im Gefrierschrank aufbewahren (45), so verarbeiten andere sie unmittelbar (45, 46). Dies wirft zahlreiche Fragen auf.

Aufgrund verschiedener möglicher biochemischer Vorgänge, wie der Oxidierung oder der Degradation (Zersetzung) während der Lagerung stellt sich die Frage, inwiefern diese einen Einfluss auf Form, Größe und z.B. Konglomeratbildung der Partikel hat. Durch Veränderung der Partikel-Charakteristiken aufgrund der Lagerung würden die Studien, sowie deren Schlussfolgerungen, verfälscht.

Dies wiederum führt zu unterschiedlichen Kennzahlen in der Partikelanalyse, was wiederum falsche Rückschlüsse auf das getestete tribologische System mit sich bringen kann.

In dieser Studie soll untersucht werden, welchen Effekt die Lagerungsmethodik und die Lagerungsdauer auf die gängigen Parameter (Aspect Ratio, Elongation, Equivalent Circle Diameter, Form Factor, Mean Diameter, Rundheit) in der Partikelanalyse haben.

## 2. GRUNDLAGEN

### 2.1. BIOMECHANIK DES KNIEGELENKES

Damit das Kniegelenk einwandfrei funktionieren und verschiedenen Belastungen standhalten kann, ist die Interaktion von Knochen, Muskeln, Sehnen und Bändern essentiell. Nur wenn dies gegeben ist, resultieren daraus die typischen Dreh-, Gleit- und Rollbewegungen des Kniegelenkes.

Die Belastung des Gelenks sowie die vorherrschenden Kräfte auf die Kontaktpunkte sind wichtige Parameter bei der Entstehung und Progression der Gonarthrose. Das Wolff'sche Gesetz manifestiert erstmals den Zusammenhang von Belastung, Beanspruchung und anatomischen Strukturen (47).

Die Bewegungsgeometrie (Kinematik) beschreibt für das Kniegelenk sechs Freiheitsgrade mit 12 Bewegungsgrenzen:

- drei Translationsgrade: anterior-posterior, medial-lateral, proximal-distal
- drei Rotationsgrade: Extension-Flexion, Adduktion-Abduktion, Innenrotation-Außenrotation

Translations- und Rotationsbewegungen sind beim Kniegelenk regulär miteinander verbunden und abhängig vom Winkel der Flexion im Knie. So steigen die Freiheitsgrade der Rotation mit zunehmender Flexion an.

Nach der Neutral-Null-Methode umfasst der vollständige Bewegungsumfang des Kniegelenkes folgende Normwerte:

- Extension/Flexion:  $5^{\circ}$ - $10^{\circ}$ /0/ $120^{\circ}$ - $150^{\circ}$
- Rotation in  $20^{\circ}$  Flexion: Innenrotation/Außenrotation  $15^{\circ}$ /0/ $35^{\circ}$

Zu Beginn der Flexion im Kniegelenk erfolgt eine relativ simple Rollbewegung der Femurkondylen. Bei Zunahme der Beugung geht dies dann in eine Roll-Gleit-Bewegung über, die an Ort und Stelle erfolgt, da die Kreuzbänder ein weiteres Abrollen der Kondylen verhindern.

Dies ist essentiell, denn alternativ würde sonst das Femur ab einer Beugung von  $100^{\circ}$  hinter die Tibiakante abrutschen (48).

Während sich in der Endphase der Streckung eine, durch die Anatomie bedingte, Außenrotation im Kniegelenk zeigt (Schlussrotation), nimmt auch mit zunehmender Flexion die Rotation zu. Dies ist jeweils durch die Ligamente und durch die Form der Femurkondylen erklärt.

Entgegen den Roll-, Gleit- und Drehbewegungen in der Sagittal- und Axialebene, wie eben beschrieben, sind die medialen und lateralen Aufklappbewegungen in der Koronarebene eher untergeordnet (49). Diese Bewegungen werden durch die Seitenbänder und die Gelenkkapsel gehemmt, da beispielweise die Kapsel in voller Extension eher gespannt ist, das Gelenk dabei geführt und in Flexion die Bänder erschlaffen und die Stabilität nur noch seitlich durch die Kollateralbänder aufrechterhalten wird (50).

## 2.2. ARTHROSE

Als Kniegelenkarthrose (Gonarthrose) bezeichnet man den Knorpelverschleiß der artikulierenden Flächen des Gelenkes (hier Femur, Patella und Tibia).

Die Knorpelschicht, welche die Gelenkflächen überzieht, wird mit fortschreitendem Erkrankungsverlauf rissig, rau, elastizitätsärmer und die Fähigkeit Synovialflüssigkeit, welche den Knorpel ernährt, zu produzieren nimmt ab. Somit wird letztendlich die Schicht des Knorpels auf den Knochen immer dünner und brüchiger. Zahlreiche exogene und endogene Faktoren haben maßgeblich Einfluss auf das Fortschreiten der Degeneration der Knorpelschicht. Hierzu zählen vor allem Übergewicht, Bewegungsmangel, altersbedingte Veränderungen, Beinachsen-Fehlstellungen (Genu varum, Genu valgum), Verletzungen (Kreuzbandriss, Meniskusriss) als auch ein Übermaß bestimmter Bewegungen (Fußball, Langdistanz-Läufe, „Stop and Go“-Sportarten) (51).

Die schützende Knorpelschicht dient nicht nur der Stoßdämpfung, sondern vor allem auch dem reibungsarmen Gleiten der Gelenkpartner. Da nach dem Verschleiß des Knorpels nun schmerzempfindliche Knochenflächen miteinander interagieren, kommt es, mit dem Fortschreiten des Gelenkverschleißes, zu Schmerzen, Schwellungen, Einschränkungen der Bewegung bis hin zur Gelenkversteifung.

Während die Therapie der Arthrose in Anfangsstadien noch auf Maßnahmen wie Gewichtsreduktion, Physiotherapie und Schmerztherapie setzt, so weiß man doch, dass sich verlorengegangener Knorpel nur schwer regenerieren lässt und deshalb in fortgeschrittenen

Stadien der operative Gelenkersatz durch verschiedene Prothesendesigns oft Mittel der Wahl ist.

Die operative Therapie greift jedoch erst, wenn alle konservativen Therapiemöglichkeiten ausgeschöpft sind.

Kniegelenkspiegelungen (Arthroskopie) und autologe Knorpeltransplantation zählen ebenso zu operativen Therapiemöglichkeiten der präarthrotischen Knorpelschäden und werden bei bestimmten Indikationen noch vor dem operativen Gelenkersatz als Therapiemöglichkeit in Betracht gezogen.

Zum langfristigen Gelenkerhalt tragen auch neuere Methoden wie die autologe Knorpeltransplantation (Chondrozyten-Transplantation) bei. Hierbei wird in einer minimalinvasiven Gelenkspiegelung ein kleiner Teil Knorpelgewebe aus einer wenig belasteten Zone des Kniegelenkes entnommen und diese anschließend im Labor vervielfältigt. Die im Labor kultivierten körpereigenen Knorpelzellen, welche sich in situ nur schlecht regenerieren, können dann sechs bis acht Wochen später, ebenso bei einer minimalinvasiven Operation an die Areale mit geschädigtem Knorpel im Kniegelenk transplantiert werden (52). Dort haften die Knorpelzellen an und können das verloren gegangene Gewebe ersetzen.

## 2.3. ENDOPROTHETIK DES KNIEGELENKES

### *2.3.1. GESCHICHTE DER ENDOPROTHETIK*

Die Ursprünge der Knie-Endoprothetik lassen sich ins 19. Jahrhundert zurückverfolgen. Der deutsche Arzt Themistocles Gluck wird als Pionier der Prothetik gesehen und entwarf in den Jahren 1880 - 1890 eine Vielzahl an künstlichen Gelenken (53, 54). So schaffte er es, Hand-, Schulter-, Ellbogen-, Hüft-, Sprung- und Kniegelenke durch Endoprothesen zu ersetzen (55, 56). Erst nach der Testung im Tiermodell schafften diese Prothesen die Übertragung in den klinischen Alltag (56, 57).

Die Präsentation seiner Arbeit mit detaillierten Zeichnungen seiner aus Elfenbein bestehenden Knie-Endoprothesen wurde 1890 vorgestellt und führte in den Jahren darauf zu vielen Versuchen anderer, Gelenke durch mechanische Nachbauten zu ersetzen - oftmals mit anderen Substanzen wie u.a. Platin und Vitallium (58-60). Obwohl alle publizierten Fälle von Gluck nur zu einer temporären Verbesserung führten und obwohl alle Patienten an

chronischen Infektionen der Implantatregion litten, so zeigte sich jedoch schon in dieser Zeit das enorme Potential von Endoprothesen.

Seit diesen Ursprüngen der Endoprothetik erfolgte eine Weiterentwicklung der Prothesenformen und -materialien und auch der Implantationstechniken. Bis in die 1950er Jahre verhinderten jedoch die mangelnden aseptischen Bedingungen, sowie das Material, welches oft ein Träger für bakterielle Erreger war, die Übertragung der Prothetik in den klinischen Alltag (58). Zusätzlich dazu basierten nahezu alle damals entwickelten Gelenkersätze auf Metall-Metall-Paarungen. Die mittels Schrauben fixierten Köpfe und Pfannen zeigten nur limitierte Festigkeit und brachten daher nur kurzfristig zufriedenstellende Ergebnisse. 1946 wurde erstmalig PMMA (Polymethyl-Methacrylat) verwendet und als Hüftkopfersatz eingesetzt. Dieses Material wird noch immer als Zahnersatz-Material verwendet, hat sich aber aufgrund seiner Materialeigenschaften beim Einsatz als artikulierende Komponente im Gelenkersatz nur als bedingt verwendbar herauskristallisiert. Durch starken Abrieb kam es zu einer hohen Rate an Lockerungen, welche die klinische Verwendbarkeit stark einschränkte. In der Knie-Endoprothetik wurde nach den ersten Versuchen von Gluck, in denen er Gips und Kolophonium verwendete, die Scharniertechnik und die Werkstoffe weiterentwickelt. 1951 verwendete Dr. Walldius eine Scharnierprothese gefertigt aus Acryl (61, 62). Initial stellte Polytetrafluoroethylen (PTFE) das Paarungsmaterial der einzelnen Komponenten dar, jedoch zeigte dieses Material eine hohe Bioreaktivität und Entzündungsreaktionen. Daher wurde dies 1962 von UHMWPE (ultra-hochmolekulares Polyethylen = ultra-high-molecular-weight-polyethylene) abgelöst. Innerhalb weniger Jahre setzte sich UHMWPE durch und wurde mehrfach modifiziert. In den 1970er Jahren wurde z.B. UHMWPE mit Carbonfasern verstärkt. Wegen einer geringeren Rissbeständigkeit sowie einer erhöhten Häufigkeit von oberflächlichen Materialbrüchen, wurde dies jedoch wieder verlassen (63). Erst in den späten 1970er Jahren wurde UHMWPE mit der Bildung von Abriebpartikeln und der Entstehung der periprothetischen Osteolyse und der aseptischen Prothesenlockerung assoziiert und 1977 von Willert als Partikelkrankheit beschrieben (64).

In den Jahren von 1954 - 1963 brachten mehrere neue Scharnierprothesen einen deutlichen Fortschritt. Hauptziel dieser neuen Prothesen war es, zwischen dem femoralen und dem tibialen Teil einen erweiterten Bewegungsgrad zuzulassen. Während Shiers als Erster einen Erfolg mit diesem neuartigen Prothesen-Typ erzielen konnte (65), wurde der selbe Prothesen-Typ in den Jahren darauf von Walldius und Young beschrieben (61, 62). Auch wenn kurzfristige Studien eine Zufriedenheit der Patienten zeigten, beschrieb Young in einem 10-Jahres Follow-Up eine Ausfallrate von 100%. Als Grund dafür wird in der Literatur die Unfähigkeit des Prothesenmaterials zur Aufnahme von Rotationsspannung diskutiert. Durch

direkte Übertragung an die Knochenkontaktstellen kam es ab zwei Jahren zu einer symptomatischen Lockerung (66).

Parallel dazu wurde die St. Georg Knieprothese beschrieben (67). Diese Prothese ersetzte lediglich ein Kompartiment des Femoro-Tibialgelenks. Dieser Prothesen-Typ sollte nicht das gesamte Gelenk ersetzen, sondern lediglich die arthrotisch veränderten Hälften und stellte damit die erste unikompartimentelle Knie-Endoprothese dar. Gunston entwickelte diese Prothese weiter, publizierte 1971 die Ergebnisse seiner neuen polyzentrischen Knie-Endoprothese und setzte damit einen Grundstein für den unikondylären Oberflächenersatz. Um die physiologische Bewegung des Knies möglichst exakt nachzuahmen, verwendete er eine zweigeteilte Prothese mit einem femoralen Kopf aus rostfreiem Stahl und tibialen Gegenstücken aus Polyethylen. Diese waren im Gegensatz zu den Scharniergelenken frei beweglich und konnten aneinander gleiten (68). Mit der Zeit entwickelten sich diese polyzentrischen Implantate weiter und existieren heutzutage in einer Vielzahl an unterschiedlichen Varianten.

Neben den unterschiedlichen Prothesendesigns veränderten sich auch die Prothesenmaterialien grundlegend. Bei den initialen Versuchen wurden alloplastische Materialien von Amputaten eingesetzt (69). Folglich wurden Elfenbein-Implantate mittels Gips und Kolophonium im Knochen verankert (53, 54). Die Entwicklung von Vitallium, einer Kobalt-Chrom-Molybdän-Legierung brachte deutlichen Fortschritt.

Erst die Entwicklung eines „low-friction“-Prinzips durch Sir J. Charnley (70) führte zu einem Durchbruch in der Prothesenentwicklung. Initial in der Hüft-Endoprothetik beschrieben, führte die Kombination aus Metall und Kunststoff zu geringerer Reibung, folglich auch zu weniger Abriebpartikeln und damit zu längeren Standzeiten der Prothesen.

So stehen mittlerweile neben zahlreichen Weiterentwicklungen von Polyethylen auch andere Stoffe wie Keramik als Kontaktflächen zur Verfügung (71-74). Diese Entwicklungen wurden von der Hüftgelenk-Prothetik, die eine Verringerung des Abriebes und dadurch eine Verlängerung der Lebensdauer durch den Einsatz von Keramik nachweisen konnte, in die Knie-Endoprothetik übernommen (71), auch wenn sich „Keramik-Knieprothesen“ bisher flächendeckend nicht durchsetzen konnten.

### 2.3.2. ARTEN DER ENDOPROTHETIK

Sind die Gelenkflächen nur teilweise geschädigt, so besteht bei unilateralen Arthroseformen die Möglichkeit durch moderne Teilprothesen das erkrankte Knie wieder belastbarer zu machen. Bei einer unikompartimentellen Teilprothese des Kniegelenkes wird der natürliche Bewegungsablauf durch den weitestgehenden Erhalt von Bändern, Muskeln und Knochen gesichert (75). Hierbei werden auch gesunde Anteile des Gelenkes erhalten und können eine sehr gute Beweglichkeit und Sportlichkeit der Patienten gewährleisten. Diese Art der Behandlung hält nicht-arthrotisch degenerierte Strukturen intakt, hat eine deutlich schnellere Rehabilitationszeit und kann bei Bedarf auf eine bikompartimentelle Endoprothese gewechselt werden (75-77).

Zusätzlich kann bei Knie-Endoprothesen zwischen unikondylären Prothesen, bikondylären Prothesen und bei Letzteren wiederum zwischen teilgekoppelten und vollgekoppelten Prothesen unterschieden werden. Der Koppelungstyp beschreibt hierbei die Verbindung zwischen dem femoralen und dem tibialen Anteil. Bei ungekoppelten Prothesen sind diese nicht miteinander verbunden. Voraussetzung für die Verwendung einer solchen Prothese ist, dass physiologische Stabilisatoren des Kniegelenks, wie der medio-laterale Bandapparat, intakt sind. Durch spezielle Designs der Kongruenz des Inlays kann sogar mitunter auf den Erhalt der Kreuzbänder verzichtet werden („cruciate retaining vs. cruciate sacrificing“).

Posterior stabilisierende Knieprothesen beinhalten ein zusätzliches Gelenk, das das Knie bei fehlender Festigkeit des hinteren Kreuzbandes zusätzlich stabilisiert, wohingegen teilgekoppelte Prothesen auch eine medio-laterale Stabilisierung in geringerem Umfang mit sich bringen.

Vollgekoppelte Prothesen sind achsgeführt. Diese werden eingesetzt, wenn die ligamentären Strukturen nicht stabil genug sind oder im Revisionsfall nicht mehr vorhanden sind. Dieser Prothesentyp wird gewählt, wenn keine anatomische Stabilisierung des Kniegelenks mehr möglich ist.

Zusammenfassend hängt die Wahl des Prothesentyps einerseits von der Art und Ausprägung der Arthrose (uni- oder bikompartimentelle Arthrose oder Pangoarthrose wenn auch das Femoro-Patellargelenk betroffen ist) sowie von dem Zustand der umgebenden Gelenkstabilisatoren ab.

Im Laufe der Zeit wurden sowohl das Prothesenmaterial aber auch das Prothesendesign und auch die Verarbeitungsmethoden zur Verringerung des Prothesenabriebs stetig verändert. Initial verwendete Materialien wie Elfenbein oder Vitallium sind nicht mehr im Einsatz und wurden durch meist metallische Legierungen wie Cobalt-Chrom-Molybdän ersetzt.

Als Gleitlager zwischen der metallischen femoralen und der metallischen tibialen Komponente wird eine tibiale Scheibe aus Polyethylen eingesetzt, welche gemeinsam mit den metallischen Anteilen der Prothese als Polyethylen-Metall-Gleitpaarung und gelenkbildende Artikulationsfläche gilt. Der Einsatz von Keramik/Keramik- oder Metall/ Metall- Gleitpaarungen spielt in der modernen Knie-Endoprothetik bislang keine relevante Rolle.

Zusätzlich dazu wurden zur Reduktion des Prothesenabriebs auch Produktionsschritte adaptiert- wie z.B. die Sterilisation mittels Gamma-Irradiation, welches standardmäßig eingesetzt wurde.

### *2.3.3. POLYETHYLEN*

#### **2.3.3.1. Allgemeines**

Polyethylen (PE) ist ein Kunststoff, welcher mit der vereinfachten Strukturformel  $\text{CH}_2 = \text{CH}_2$  beschrieben wird und sich u.a. durch seine Thermoplastizität auszeichnet. Polyethylen gilt als der am häufigsten verwendete Kunststoff und wird unter anderem auch in der Verpackungsindustrie eingesetzt (78). Es gibt zahlreiche verschiedene Arten von Polyethylen, welche sich hauptsächlich durch die Verzweigung der Polymerketten und der daraus resultierenden Dichte unterscheiden.

In der Endoprothetik verwendet man ultra-hochmolekulares Polyethylen (UHMWPE = ultra-high-molecular-weight-polyethylene) (79-82). UHMWPE zeichnet sich durch das hohe Molekulargewicht von bis zu 6000 kg/mol und einer Dichte von 0,93-0,94 g/cm<sup>3</sup> aus.

Der molekulare Aufbau der verschiedenen Polyethylentypen kennzeichnet deren unterschiedliche Eigenschaften. Hierbei unterscheidet man primär aufgrund der unterschiedlichen Dichte in: „Polyethylen hoher Dichte (high density) PE-HD, mittlerer Dichte (medium density) PE-MD, niedriger Dichte (low density) PE-LD, lineares Polyethylen niedriger Dichte (linear, low density) PE-LLD, sehr niedriger Dichte (very low density) PE-VLD und in Polyethylen mit ultrahoher Molmasse (ultra-high molecular weight) PE-UHMW oder

UHMWPE“ (83). Die molekulare Masse wird dabei aus dem Verzweigungsgrad der Polymerketten bestimmt (80). Polyethylen besteht aus einer Kette von C-Atomen (Kohlenstoffatome), an welche jeweils seitlich H-Atome (Wasserstoffatome) angelagert sind. Ist diese Kette sehr lang, so ist sie stark verzweigt, hat eine hohe molekulare Masse und wird als UHMWPE bezeichnet.

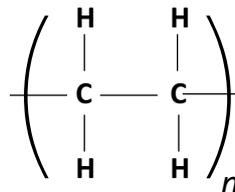


Abb.2: Strukturformel UHMWPE (eigene Darstellung in Anlehnung an (1))

Die Herstellung von PE erfolgt durch Polymerisation von Ethylengas. Als Polymerisation bezeichnet man eine Synthesereaktion, die gleichartige Monomere in ein Polymer überführt. Die Herstellung von Polyethylen kann entweder im Hochdruckverfahren oder im Niederdruckverfahren erfolgen. Während Polyethylen im Hochdruckverfahren vor allem durch radikalische Polymerisation von Ethen hoher Reinheit bei einem Druck von bis zu 3800bar und Temperaturen bis zu 200°C erzeugt wird, so nutzt man im Niederdruckverfahren verschiedene Katalysatoren in Lösungspolymerisation. Die Lösungspolymerisation wird dann nur noch bei 70bar und etwas über 130°C polymerisiert. Das PE verbleibt in der Lösung und kann dann durch Destillation separiert werden (84).

ISO (International Standard Organisation) 5384 und ASTM (American Society for Testing Material) F 648 beschreiben die Anforderungen, die bei der Herstellung von UHMWPE für den Einsatz im menschlichen Körper als Implantatwerkstoff gelten (85). Dabei gilt u.a., dass das UHMWPE-Pulver aus neuem Polymer bestehen muss, welches wiederum aus einem Homopolymer von Ethylen hergestellt wird, während die gefertigten Formen aus demselben UHMWPE-Pulver ohne Zugabe von Stabilisatoren oder Verarbeitungshilfsmitteln hergestellt werden müssen. Die o.g. ASTM-Norm besagt ebenfalls, dass für UHMWPE-Pulver Prüfungen der Viskositätszahl, der Dehnungsspannung, des Aschegehalts, der Fremdbestandteile und der Spurenelemente durchzuführen sind, während für die konfektionierten Formen Prüfungen der Dichte, des Aschegehalts, der Zugfestigkeit, der Streckgrenze, der Dehnung und der

Kerbschlagzähigkeit durchgeführt werden müssen. Alle Prüfungen müssen, damit das UHMWPE verwendet werden darf, mit den festgelegten Anforderungen übereinstimmen (85).

UHMWPE wird nicht nur in Knie-Endoprothesen, sondern auch bei Hüft-Endoprothesen, Bandscheibenprothesen, Schulterprothesen und Fingergelenksprothesen eingesetzt (86).

### **2.3.3.2. Vernetzung**

Verschiedene Prozesse in der Polyethylen-Verarbeitung helfen die Eigenschaften von Polyethylen zu verändern und somit die Anwendung von PE zu verbessern. Diese Prozesse umfassen dabei alle bekannten Urformprozesse wie Spritzgießen, Extrudieren, Blasformen, Formpressen, Rotationsformen, Spritzpressen, Gießen, Sintern und Beschichten. Das Urformen beschreibt dabei die beschriebenen Fertigungsverfahren, welche aus einem formlosen Stoff (hier PE-Pulver) einen festen Körper mit einer geometrisch definierten Form herstellen.

Das in der Medizin verwendete UHMWPE kann aufgrund seiner extrem hohen Viskosität nur durch Formpressen, Ramextrusion, Gel-Extrusion oder Spinnen weiterarbeitet werden (87-89).

So kann aus thermoplastischem Polyethylen vernetztes Polyethylen hergestellt werden, welches durch eine höhere Abriebfestigkeit und Spannungsrisssbeständigkeit überzeugt (90).

Hinsichtlich des Vernetzungsprozesses von Polyethylen unterscheidet man zwischen Azovernetzung, Elektronenstrahlvernetzung, Peroxidvernetzung und Silanvernetzung. Die Gemeinsamkeit der verschiedenen Arten der Vernetzung besteht in der Erzeugung eines Radikals (siehe Abb. 3 mittig oben) in der Polyethylen-Kette. Dies erfolgt eben durch Strahlung ( $h\nu$ ) oder durch Peroxid (R-O-O-R). Zwei dieser Radikalketten können sich dann entweder direkt vernetzen oder durch Silanverbindungen indirekt aneinandergelagert werden.

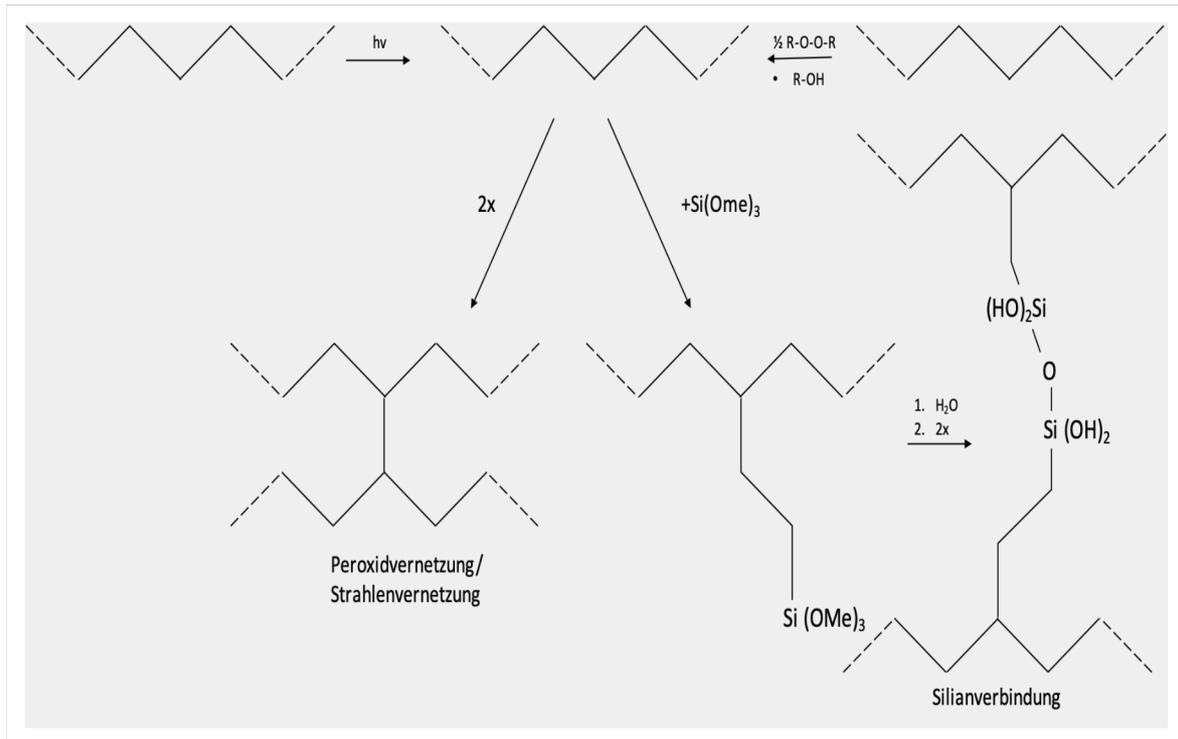


Abb. 3: Vernetzungsprozess von UHMWPE (eigene Darstellung in Anlehnung an (2))

Ultra-hochmolekulares Polyethylen zählt zu den thermoplastischen Polyethylenen (81, 84). UHMWPE besitzt sehr lange Ketten und eine hohe molekulare Masse von bis zu 7,5 Mio. Dalton, was zu einem sehr starken und abriebfesten Material führt. Dies unterscheidet UHMWPE maßgeblich von anderen PE-Typen. UHMWPE wird durch Katalyse aus Ethylenmonomeren hergestellt (polymerisiert).

#### 2.3.4. ABRIEB / VERSCHLEIß

Als Abrieb oder Verschleiß bezeichnet man fortschreitenden Materialverlust von Oberflächen aufgrund mechanischer Ursachen. Die Tribologie (griechisch:  $\tau\rho\iota\beta\epsilon\iota\nu$  = reiben) bezeichnet die Lehre der Reibung, der Schmierung und des Verschleiß' gegeneinander bewegter Körper (91). Dieser äußert sich durch das Loslösen kleiner Partikel. Das Resultat sind dann Partikel und Schichten, welche sich auf oder zwischen berührenden Oberflächen befinden (92).

Künstliche Gelenke befinden sich meist über Jahrzehnte im menschlichen Körper und haben *in vivo* unweigerlich ständig Oberflächenkontakt. Die stetig vorhandene Reibung geht dann mit Abrieb und Verschleiß einher. Dieser ist abhängig von der Größe der artikulierenden Flächen

(Tribokontaktzone), der Axialkrafttrichtung, welche durch die Ausrichtung der Körperachse bestimmt wird (Alignment), der Dicke und der Verschleißfestigkeit des Materials (9, 93-106).

So findet man bei UHMWPE einen erhöhten Abrieb v.a. bei Reduktion der Kontaktflächen, starken Belastungen mit Scherkräften und hohen Kompressionsdrücken. Zusätzlich führt auch die typische Roll-Gleitbewegung des Kniegelenkes zu einem vermehrten Abrieb im Vergleich zur einfach Rollbewegung (50, 107, 108).

Metall-Metall-Gleitpaarungen konnten sich in der Vergangenheit nicht durchsetzen. In den anfänglichen Jahren zeigte sich aufgrund fehlender Kongruenz der Gelenkpartner ein erhöhter Abrieb. Modernere Produktionsmechanismen führten zu passenderer Kongruenz, nichtsdestotrotz konnte ein erhöhter Abrieb von Partikeln und Ionen gezeigt werden. Diese zeigten sich deutlich kleiner als die UHMWPE- Abriebpartikel und zeigten damit ein erhöhtes Potential für Osteolyse (109).

Keramik-Keramik-Paarungen haben aufgrund der geringen Bruchzähigkeit in der Knie-Endoprothetik noch keine Rolle gespielt. Trotz Verbesserungen in der Entwicklung von Biokeramik zeigte sich dieses Material als spröde und platzt bei Belastung, anstatt sich zu verformen (71).

Daher haben sich UHMWPE- Metall-Paarungen in der Knie-Endoprothetik durchgesetzt und wurden mittlerweile bei mehr als 4 Millionen Patienten implantiert (110). Damit stellt diese Paarung den Goldstandard in der Knie-Endoprothetik dar.

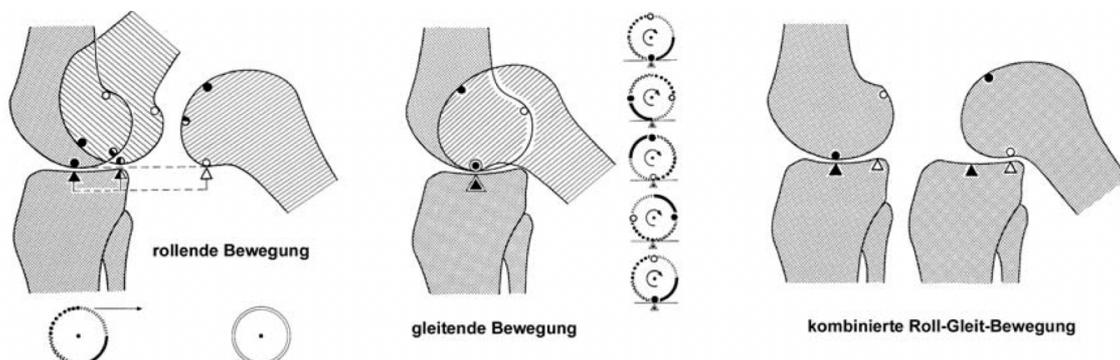


Abb. 4: Roll-Gleitbewegung des Kniegelenkes (3)

Stellt man sich die einwirkende Kraft auf das UHMWPE im Kniegelenk bildlich vor, so kann man nachvollziehen, dass es innerhalb des UHMWPE-Inlays zu Veränderungen während der Bewegung als auch zu einer Verschiebung der Hauptbelastungsfläche unter Beugung kommt. Das zentrale Areal ist hierbei der Ort mit der höchsten einwirkenden Axialkraft mit resultierender Eindellung in diesem Bereich (93, 111). Folglich dehnt sich das Material in den umliegenden Bereichen stärker aus, um der Eindellung Stand zu halten. Stetiger Wechsel von Druck- und Zugbelastungen kann Furchen und Materialermüdung zur Folge haben. Wie oben beschrieben geschieht das vermehrt dann, wenn die Kontaktflächen sehr gering sind (93, 111).

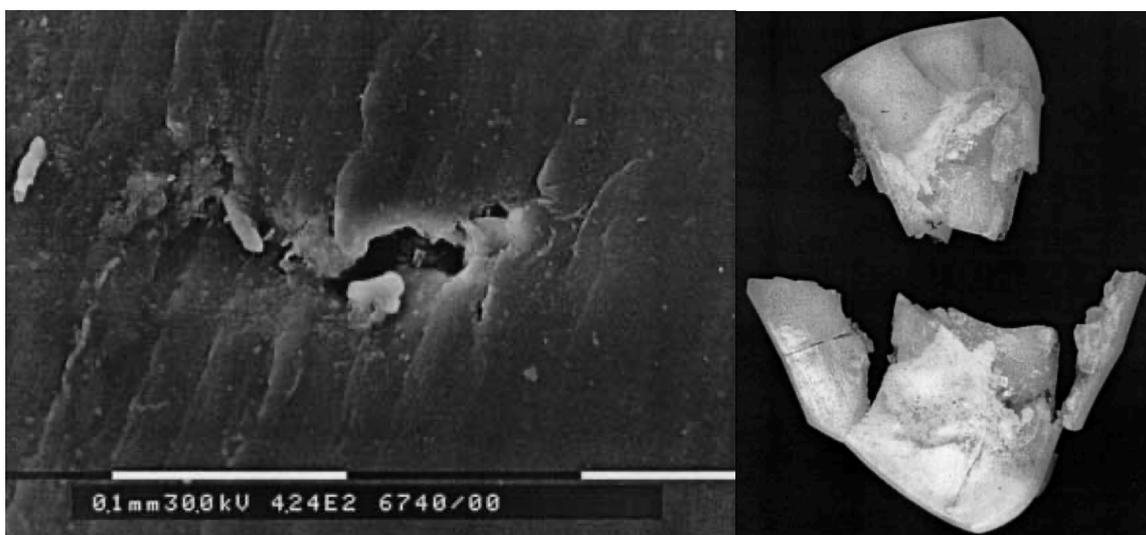


Abb. 5, links: Riss in Folge von Ermüdungsabrieb, rechts: Delaminierung eines Polyethylen-Inlays (4)

Prinzipiell gibt es zwei Möglichkeiten das Abriebverhalten von Materialien festzustellen. Dies erfolgt entweder über die Ermittlung der Gleitreibungszahl oder über einen Abriebtest (112).

Die Gleitreibungszahl (auch Reibungskoeffizient genannt,  $\mu$ , dimensionslos) beschreibt das Verhältnis von Reibungskraft und Anpresskraft zweier Körper. Je geringer die Gleitreibungszahl ist, umso geringer ist auch der zu erwartende Verschleiß. Der Abriebtest hingegen ermittelt die Abriebfestigkeit, indem die Oberfläche eines Körpers einer realen Abriebbelastung unterzogen wird. Je nach Zustand der Materialoberfläche kann nach einer definierten Anzahl an Zyklen die Abriebfestigkeit bestimmt werden.

Man unterscheidet hierbei grundsätzlich vier Arten des Abriebs (104, 113, 114).

#### Abrasiver Abrieb

Diese Art des Abriebs tritt vor allem bei Reibung zwischen einer weichen und einer harten Oberfläche, wie z.B. Metall und UHMWPE, auf. Dabei kommt es zu einer Zwischenlagerung von harten Partikeln, welche dann, wiederum durch Reibung neue Partikel entstehen lassen. An der Oberfläche des weichen Körpers entstehen Furchen und Gruben. Die hier ablaufenden Prozesse bezeichnet man als „Spanabhebung und Mikropflügen“ und diese können Oberflächenspannungen mit darauffolgender Materialzerstörung bedingen (104, 113, 114).

#### Adhaesiver Abrieb

An Kontaktpunkten mit hoher Flächenpressung ( $N/m^2$ ) können sich kleine Teile einer beteiligten Fläche lösen und an der anderen Oberfläche anlagern. Nach der Anlagerung an der artikulierenden Oberfläche ist es möglich, dass sich die Partikel erneut lösen. Nun können diese potentiell als freier Abrieb hervortreten oder an ihren Ursprungsort zurückversetzt werden. Diese Form des Verschleißes tritt vor allem bei mangelnder Schmierung auf, da so die Komponenten besonders fest aufeinander liegen und Randteilchen leichter abscheren (104, 113, 114).

#### Oberflächenabrieb

Durch dynamische Bewegung zweier Oberflächen zueinander kann es zu superfiziellen Brüchen kommen, welche oft zur Entstehung großer Partikel führen können (100, 114, 115). Dies geschieht besonders oft durch wechselnde mechanische Spannungen, die eine Zerrüttung der Oberfläche bewirken. In medizinisch-klinischen Untersuchungen zeigte sich das sog. „yellowing-Phänomen“ durch gelbe Areale, an welchen das Material feine Risse aufweist und viele oxidierte UHMWPE-Ketten zeigt (116, 117).

#### Tribochemischer Abrieb

Tribochemischer Abrieb wird auch als Triboxidation oder Reaktionsschichtverschleiß bezeichnet. Hierbei werden sog. Reaktionsschichten (z.B. Oxidschichten) durch chemische Reaktion und durch Bewegung von Kompartimenten gebildet und anschließend zerstört. Der Tribochemische Abrieb tritt zumeist gemeinsam mit adhäsivem Abrieb auf.

## 2.4. PROTHESENLOCKERUNG

Neben der aseptischen Prothesenlockerung gibt es zahlreiche Prozesse im Körper, welche durch Implantation eines Gelenkersatzes eingeleitet werden. So kann es durch Materialversagen der Implantate, durch septische Prozesse oder auch durch periprothetische Frakturen zur Notwendigkeit eines erneuten Endoprothesenwechsels kommen. Die häufigste Ursache, welche zu einem Wechseleingriff führt, ist die aseptische Prothesenlockerung. Die Implantation von künstlichen Gelenken bringt zwangsläufig langfristige Abrieberscheinungen mit sich. Wie sich diese Abriebpartikel verhalten, ist Grundlage zahlreicher Studien (50, 107, 108). Stratton-Powell et al. haben gezeigt, dass sich diese Abriebpartikel im periprothetischen Gewebe ansammeln und dort von spezifischen Zellen des Immunsystems als „Eindringlinge“ erkannt werden (118). Makrophagen phagozytieren Partikel bis zu einer bestimmten Größe und anschließend werden inflammatorische Zytokine exprimiert, welche u.a. den Abbau von gesunden Knochenstrukturen (Osteolyse) einleiten (119). Die Prothese ist somit nicht mehr vollständig in ihrer Umgebung verankert. Man spricht von aseptischer Prothesenlockerung.

Die aseptische Prothesenlockerung wird als nicht-septische Spätkomplikation einer Gelenkersatz-Implantation angesehen und ist der Endpunkt einer komplexen inflammatorischen Kaskade und einem Zusammenspiel aus Makrophagen, Osteoblasten und Osteoklasten.

Einige Studien zeigen, dass sich im umliegenden Gewebe der implantierten Prothesen zahlreiche Partikel ansammeln. Dies konnte man zum Beispiel nach der Gewebeentnahme bei Revisionseingriffen feststellen (120-122). Neben dieser großen Menge an Abriebpartikeln fand man ebenso eine massive Gewebsinfiltration durch Makrophagen mit nachweisbaren Abriebpartikeln innerhalb dieses Zelltypus aufgrund von stattgefundenener Phagozytose (122, 123). Zusätzlich dazu zeigte sich, wie oben bereits erwähnt, eine verstärkte inflammatorische Aktivität, was auf eine Bildung proinflammatorischer Mediatoren, wie Interleukin-1-beta (IL-1-beta), Interleukin 6 (IL-6), Prostaglandin E2 (PGE2) und Tumor-Nekrose-Faktor alpha (TNF-alpha) (124-130).

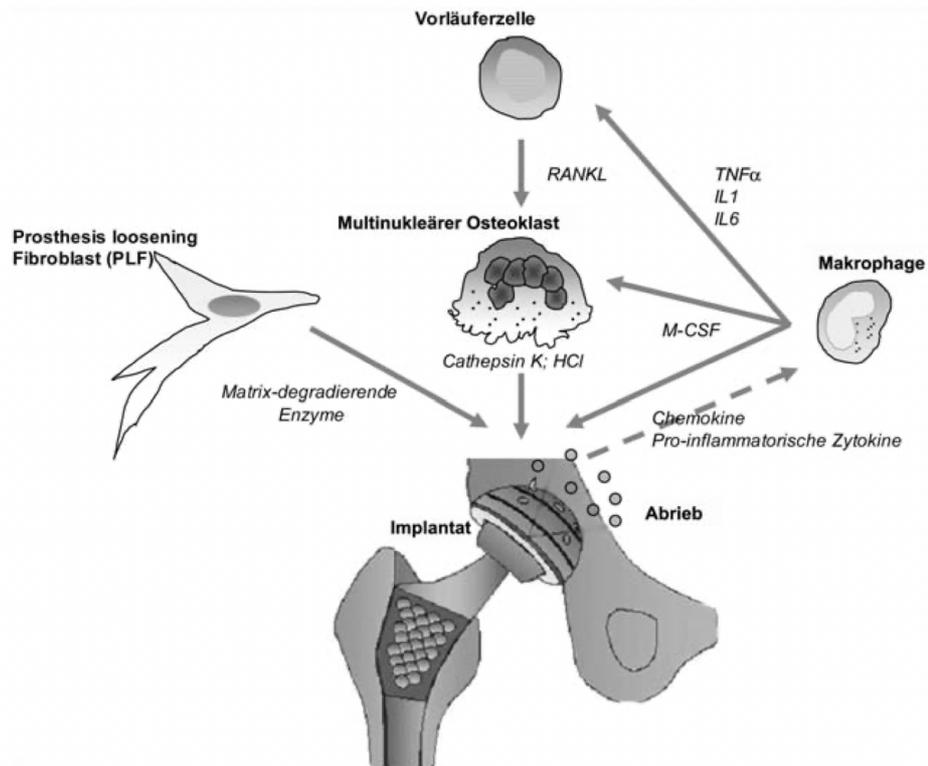


Abb. 6: Graphische Darstellung der aseptischen Prothesenlockerung (5)

Aufgrund dieser Erkenntnisse ist es bereits bei der Planung tribologischer Studien essentiell, den Abrieb von Endoprothesen *in vitro* nicht nur quantitativ zu bestimmen, sondern auch die dabei entstehenden Partikel zu analysieren und damit Rückschlüsse auf deren biologische Aktivität ziehen zu können.

Die Partikelanalyse stellt hier zwischenzeitlich ein Standardverfahren bei der Testung von Prothesenmaterialien dar. Bisher wurde jedoch kein Augenmerk auf die Lagerungsmethodik und Lagerungsdauer gelegt - zumeist ist diese nicht beschrieben. Deshalb haben wir Serum eines Kniegelenk-Simulators durch verschiedene Lagerungsmethoden über einen Zeitraum von bis zu einem Jahr aufbewahrt und die Abriebpartikel analysiert.

## 3. MATERIAL UND METHODEN

### 3.1. MATERIAL

#### *3.1.1. DIE PROTHESE AESCULAP E.MOTION® PS PRO*

Die Aesculap e.motion® PS Pro Kniegelenk-Endoprothese ist eine Prothese zum vollständigen Oberflächenersatz des Kniegelenkes. In Form und Verhalten ist die Prothese dem menschlichen Knie nachempfunden und besteht aus drei Komponenten: Oberschenkel- und Unterschenkelimplantat aus einer Kobalt-Chrom-Schmiedelegerung sowie der dazwischenliegenden Gleitfläche aus Polyethylen. Eine Metallkappe überzieht nach Implantation sowohl Oberschenkel- als auch Unterschenkelknochen. Durch die anatomische Struktur des Femurs mit beiden Kondylen gibt es hier einen rechten und einen linken Oberschenkel-Oberflächenersatz aus Metall. Auf die tibiale Komponente wird das Polyethyleninlay gesetzt.

Hinsichtlich der Implantation der Polyethyleninlays unterscheidet man bei der Knie-Endoprothese zwischen einem mobilen und einem fixen Inlay. Das fixe PE-Inlay (engl.: fixed bearing) ist mit der metallischen Tibiakomponente fest verankert.

Die Aesculap e.motion® PS Pro Kniegelenk- Endoprothese ist eine „mobile bearing prosthesis“ mit einem mobilen Gleitlager (131).

Durch eine bessere Kongruenz soll die mobile tibiale Plattform (engl.: mobile bearing) eine flächigere Kraftübertragung und einen vergrößerten Bewegungsumfang ermöglichen. Dies führt im Vergleich mit der fixierten Plattform zu einer signifikanten punktuellen Druckminderung (132, 133). Als Standardvertreter eines gängigen Implantates für einen bikondylären Oberflächenersatz sorgt die Aesculap e.motion PS Pro hierbei für eine mit anderen Studien vergleichbare Abriebcharakteristik.

#### *3.1.2. TESTMEDIUM UND PROBENGWINNUNG*

Das Ziel war die Gewinnung von Proben aus dem Kniegelenksimulator nach einer definierten Anzahl an Zyklen.

Zur Gewinnung der Proben wurde als Testmedium 25%iges Kälberserum (Heraeus Kulzer, Berlin, Deutschland) mit einer 0,1%-igen Natriumazidlösung (Sigma Aldrich, München, Deutschland) und sterilem Wasser verwendet. Hier fügten wir Amphotericin B (VWR International GmbH, Darmstadt) (Fungizid) mit einer Konzentration von 5ml auf 0,5l bovines Serum hinzu. EDTA (Ethyldiamintetraessigsäure) diente in einer Dosierung von 3,95g auf 0,5l bovines Serum als Gelator für zweiwertige Elektrolyte.

Nach 500.000 Zyklen wurde der Kniegelenk-Simulator gestoppt und das verwendete Serum entnommen. Dieses entnommene Serum wurde entsprechend dem Studienschema (s. Abb. 8) auf die einzelnen Gruppe aufgeteilt und weiterverarbeitet.

Die Anzahl der Zyklen ist gleichzusetzen einer durchschnittlichen *in vivo* Lebensdauer von ½ Jahr bei einer Belastung von ½ Million Schritten (134, 135).

### 3.1.3. KNIEGELENK-SIMULATOR

Um die tribologischen Eigenschaften der Prothese zu prüfen und die beschriebenen Polyethylen-Abriebpartikel zu gewinnen und anschließend die Partikel zu analysieren, wurde der Kniegelenk-Simulator EndoLab® Typ 3/1-00 verwendet. Dieser läuft nach ISO 14243-1 und ISO-14243-2 und simuliert den Ablauf der Gehbewegung bei normaler Geschwindigkeit (ca. 4km/h) auf ebener Strecke. Dies entspricht hinsichtlich Flächenpressung der artikulierenden Areale denen im implantierten Zustand.



Abb. 7: Kniegelenk-Simulator Typ EndoLab® (6)

## 3.2. METHODEN

### *3.2.1. LAGERUNGSVARIANTEN UND UNTERSUCHUNGS-ZEITPUNKTE*

Nach 500.000 Zyklen im Kniegelenk-Simulator wurde das Serum gewonnen und es wurden vier Gruppen (A, B, C, D) gebildet und mit einer Nullprobe (Gruppe 0), welche keine Abriebpartikel enthalten sollte, verglichen. Diese Gruppen wurden auf unterschiedliche Weisen gelagert (Abbildung 8). Nach einer Woche (T1), einem Monat (T2), drei Monaten (T3), sechs Monaten (T4), sowie einem Jahr (T5) wurden die Proben auf deren Partikelcharakteristiken untersucht.

#### **3.2.1.1. Lagerungsmethoden**

Gruppe 0 (Nullprobe) bestand aus Kälberserum und den zuvor erwähnten Reagenzien (0,1%igen Natriumazidlösung, Amphotericin B, EDTA) und wurde nicht im Kniegelenk-Simulator eingesetzt. Diese wurde einmalig zum Zeitpunkt T0 denaturiert und anschließend als Referenzwert zum Zeitpunkt T4 erneut weiterverarbeitet.

Die Gruppen A bis D entstammen alle der gleichen Probe aus dem Kniegelenk-Simulator und wurden nach Entnahme zu gleichen Anteilen aufgeteilt und auf verschiedene Weise weiterverarbeitet.

Gruppe A wurde direkt zum Zeitpunkt T0 mittels der Serum-Digestion durch Säure denaturiert und anschließend im Kühlschrank bei 8°C gelagert.

Gruppe B wurde undenaturiert im Kühlschrank bei 8°C gelagert. Zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt wurde immer nur die für die Weiterverarbeitung benötigte Menge entnommen und denaturiert. Die restliche Probe wurde weiterhin undenaturiert im Kühlschrank bei 8°C gelagert.

Gruppe C wurde undenaturiert in einem Gefäß im Gefrierschrank bei -20°C gelagert. Zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt wurde die komplette Probe C aufgetaut (siehe 3.2.4.) und das gleiche Gefäß im Anschluss wieder eingefroren.

Gruppe D wurde zum Zeitpunkt T0 auf sechs gleich große Gefäße für die Untersuchungszeitpunkte T0 bis T5 aufgeteilt und jeweils separat im Gefrierschrank bei -20°C

gelagert. Zum jeweiligen Untersuchungszeitpunkt wurde dann nur das benötigte Gefäß mit der Probe D entnommen und aufgetaut. Die zu dem Zeitpunkt nicht benötigten Probengefäßen der Gruppe D verblieben im Gefrierschrank.

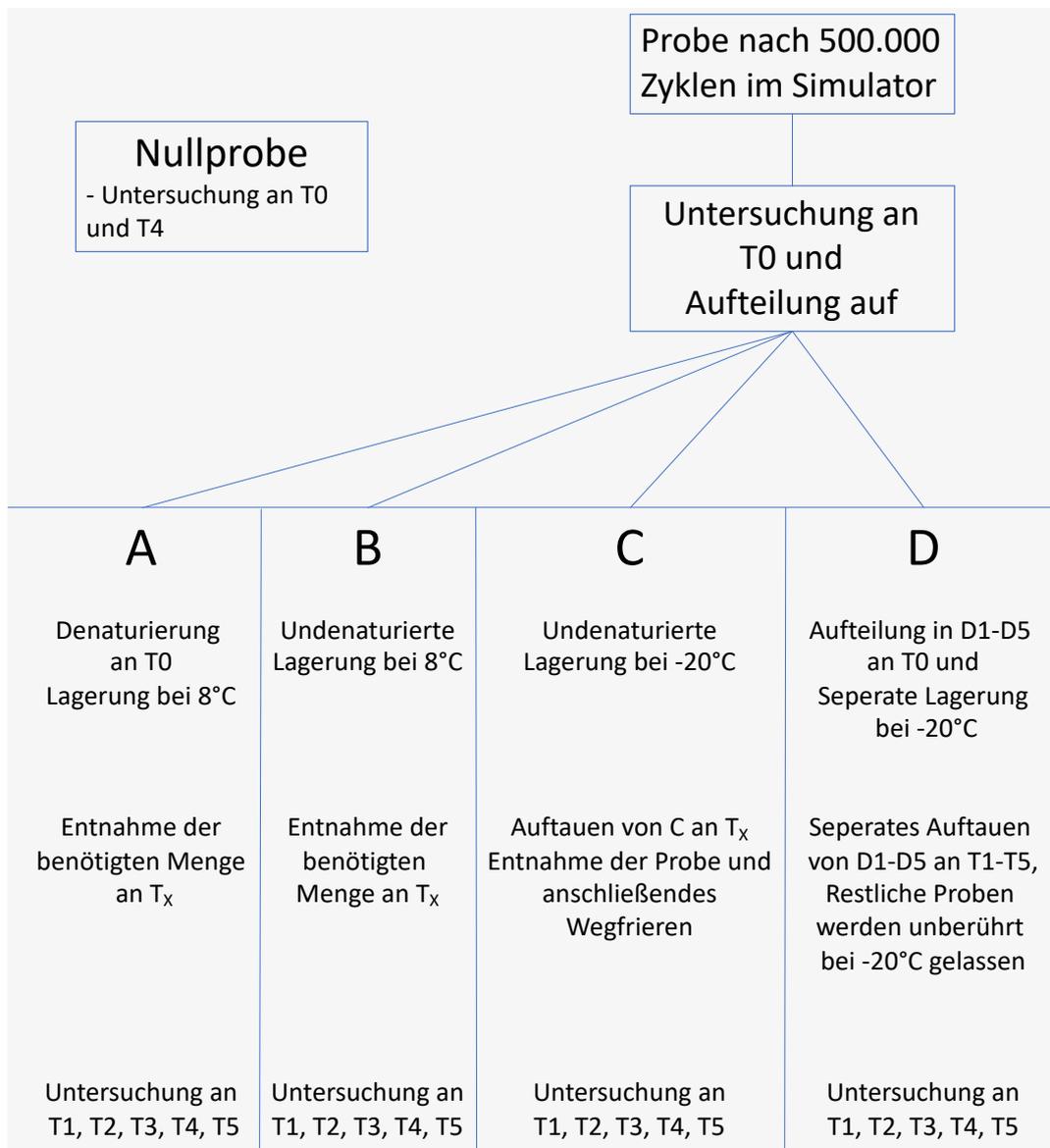


Abb. 8: Studienschema: nach 500.000 Zyklen im Kniegelenk-Simulator wird das gewonnene Serum untersucht sowie in die einzelnen Versuchsgruppen (A-D) unterteilt.

### 3.2.1.2. Zeitpunkte der Untersuchungen

T <sub>0</sub>	Ausgangszeitpunkt
T <sub>1</sub>	T <sub>0</sub> + 1 Woche
T <sub>2</sub>	T <sub>0</sub> + 1 Monat
T <sub>3</sub>	T <sub>0</sub> + 3 Monate
T <sub>4</sub>	T <sub>0</sub> + 6 Monate
T <sub>5</sub>	T <sub>0</sub> + 1 Jahr

Tab. 1: Zeitpunkte der Untersuchungen

### 3.2.2. ISOLATION DER PARTIKEL

Zur Untersuchung der Abriebpartikel nach 500.000 Zyklen wurde das Serum dem Kniegelenk-Simulator entnommen und untersucht. Zusätzlich wurde zum Vergleich eine Nullprobe herangezogen, welche vor dem Start des Simulators gewonnen wurde.

Die Nullprobe definiert sich als Referenzprobe, welche nur aus dem bovinen Serum mit den Reagenzien besteht und in welcher keine Abriebpartikel enthalten sind.

Das Serum, welches nach Stopp des Simulators entnommen wurde, wurde in vier Gruppen (A, B, C, D) aufgeteilt. Jede Gruppe wurde unterschiedlichen Lagerungsmethoden unterzogen (s. Abb. 8).

### 3.2.3. SERUM-DIGESTION DURCH SÄURE

Die Serum-Digestion durch Säure dient der Isolation von Abriebpartikeln aus serum-haltigen Lösungen, in unserem Fall aus 25 %-igem Kälberserum.

Die Serum-Digestion wird üblicherweise mit der Entnahme der Proben aus dem Tiefkühlschrank begonnen. Diese werden anschließend in einem handwarmen (circa 37 °C) Wasserbad aufgetaut und somit sichergestellt, dass Proteine nicht durch übermäßige Wärme denaturieren und somit der Digestionsprozess nicht beeinflusst wird (136).

Die gefrorenen Proben C und D werden aufgetaut. Die Proben der Gruppe A und B wurden direkt aus dem Kühlschrank entnommen und weiterverarbeitet (s. Abb. 9)

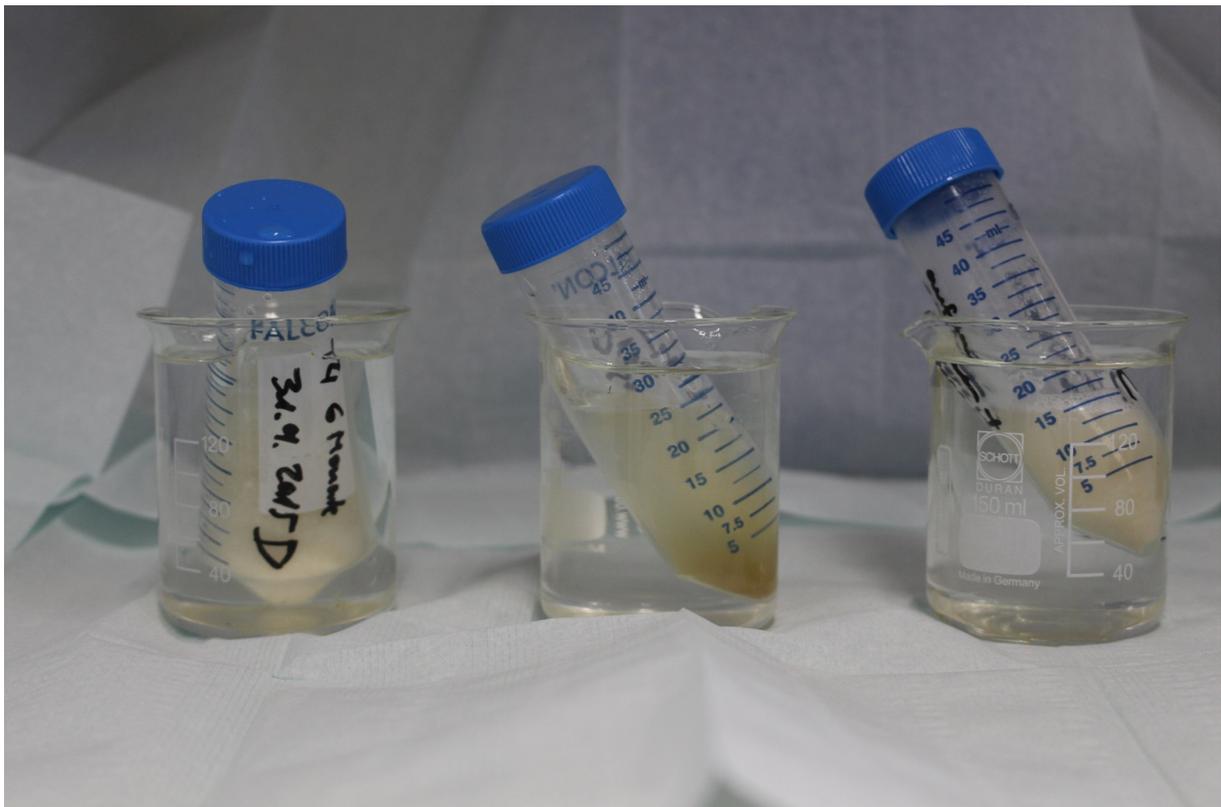


Abb. 9: Drei verschiedene Proben im handwarmen Wasser

Ein Becherglas und der Magnetrührer werden auf dem Heizrührer bei 60°C bereitgestellt und das Gefäß mit der vollständig aufgetauten Probe wird stark geschüttelt, um eine möglichst homogene Partikelverteilung zu erlangen. Nun werden mit einer Pipette 10ml der Probe mittig aus dem Gefäß entnommen und in das Becherglas gegeben. Anschließend werden 50ml der 37%-igen Salzsäure vorsichtig zugegeben. Das Gefäß wird mit einem säurefesten Uhrglas bedeckt. Somit lässt sich ein Verdampfen der Salzsäure verhindern. Die Mixtur wird mit einem Heizrührer auf 60 °C erwärmt und unter Rühren für 60 Minuten denaturiert.

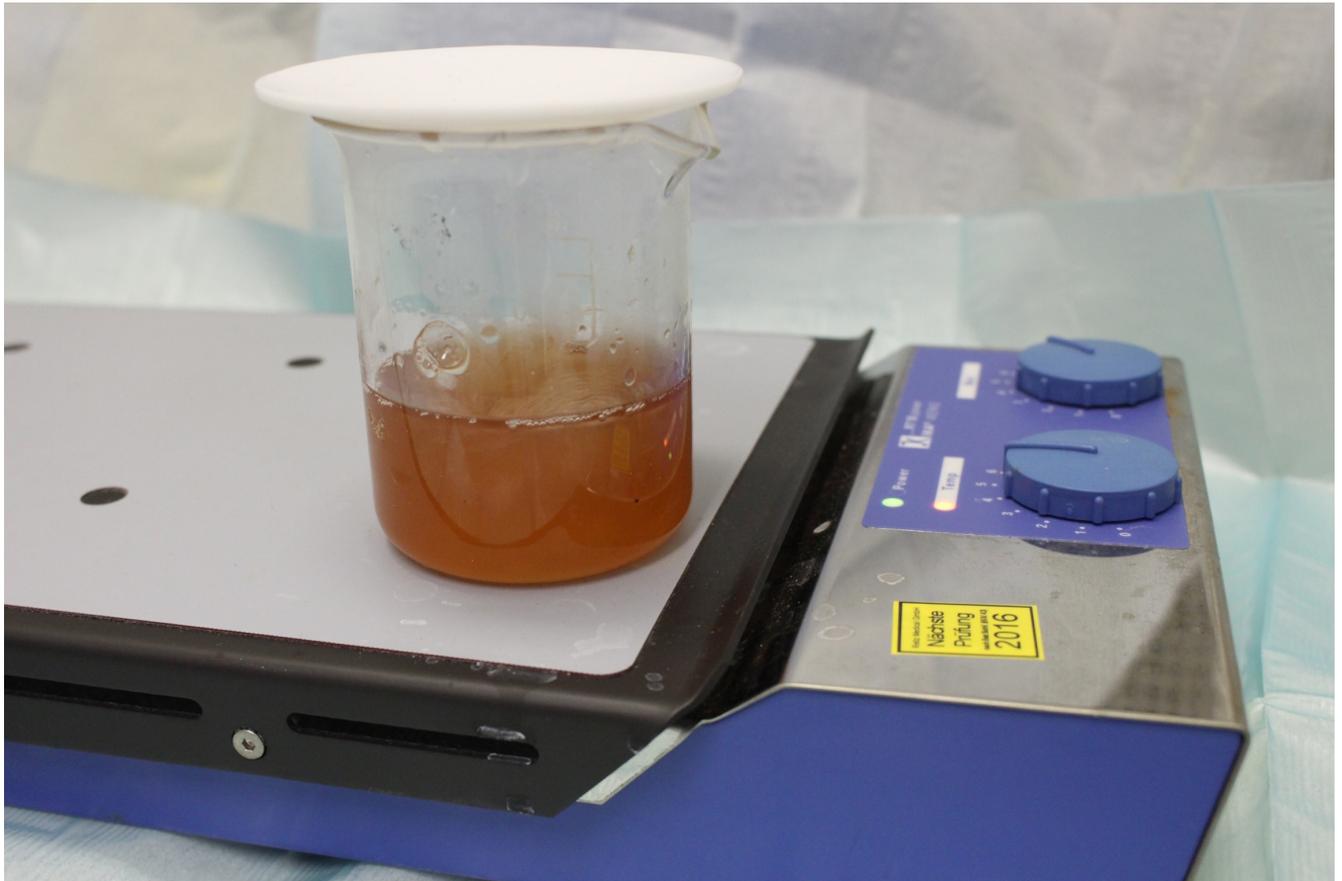


Abb. 10: Erwärmen der Mixtur auf 60°C

In einem weiteren Becherglas werden 150ml Methanol vorgelegt, anschließend 3ml der denaturierten Probe zugegeben und durch Schwenkbewegungen vermischt. Der Rest der prozessierten Probe kann für eine kurze Zeit gelagert werden oder wird verworfen.

Es wird eine Filtermembran mit einer Porengröße von  $0,02 \mu\text{m}$  auf die Filterauflage eines Büchnertrichters gelegt und entsprechend Abbildung 11 und 12 zusammengesetzt.

Hierbei muss ein dichtes System erzeugt werden. Die Probe läuft nun mittels Vakuumfiltration durch den Trichter, bis sich die komplette Flüssigkeit im unteren Auffangbehälter befindet. Die Vakuumpumpe kann abgeschaltet werden und die Flüssigkeit wird unter Beachtung der Entsorgungsrichtlinien für Säure verworfen.

Nach Lösen des Anschlusses der Pumpe am Trichter wird das Vakuum belüftet und der Filter mitsamt der Filterauflage in den Exsikkator gelegt und dort für mindestens 6 Stunden getrocknet.



Abb. 11: Aufbau des Büchnertrichters



Abb. 12: Filter mit Filterauflage im Büchnertrichter

Um eine gleichbleibend hohe Qualität der Probenanalyse zu gewährleisten, wurden nur Gefäße aus Glas verwendet, welche vor Benutzung ausreichend mit destilliertem Wasser gespült wurden, um Querkontaminationen zu vermeiden.

### *3.2.4. PARTIKELANALYSE*

#### **3.2.4.1. Sputter Coating**

Nach erfolgter Trocknung im Exsikkator wird der Filter mittels eines Vakuums aus Argongas mit Gold beschichtet. Dieser Prozess dient zur Verbesserung der Leitfähigkeit der Filtermembran im Rasterelektronenmikroskop. Der Filter wurde hierzu auf einem Probenteller aus Aluminium befestigt und für 60 Sekunden bei einem Argon-Gas-Vakuum von  $2 \times 10^{-5}$  bar bedampft.

#### **3.2.4.2. Rasterelektronenmikroskopie**

Der Filter wurde nach Bedampfung mit dem Argon-Gas-Vakuum zur Auswertung der Abriebpartikel unter dem Rasterelektronenmikroskop (REM) untersucht. Die beschriebenen Partikel wurden mittels einem REM (Zeiss Evo LS 10, Zeiss, Oberkochen, Deutschland) bei genormten Voreinstellungen ausgewertet. Die Voreinstellungen am REM stellen ein vergleichbares Verfahren für alle Proben sicher (siehe Tabelle 2), erfordern aber dennoch individuelle Feineinstellungen bei jeder Probe.

Auflösung	1024 x 768
Fokus	12-14mm
Helligkeit	40-80%
Hochspannung	15,00kV
Kollektorspannung	250V
Kontrast	50-100%
Sondenstrom	100-200pA
Vakuum	Min. $1,3 \times 10^{-4}$ bar

Tab. 2: Voreinstellungen am REM (1)

Von jeder Probe wurden standardisiert 20 Bilder in digitaler Form gespeichert. Dabei wurden zehn Bilder bei 5.000-facher und zehn Bilder bei 10.000-facher Vergrößerung von zufällig verteilten Stellen des Filters aufgenommen. Eine Überlappung der Bilder wurde ausgeschlossen, ein Vergrößerungsmaßstab wurde jeder Aufnahme digital beigefügt.

### 3.2.4.3. Partikelauswertung mit einer Fotoanalysesoftware

Die im REM erzeugten Bilder wurden digitalisiert als .gif Format gespeichert und mit Hilfe einer Fotoanalysesoftware mit Graustufenerkennung (Leica QWin, Wetzlar, Deutschland) hinsichtlich der zu bestimmenden Partikelparameter objektiv ausgewertet. Zuerst erfolgte die Kalibrierung des Maßstabes und anschließend eine Mittelung der Graustufenwerte des Bildes, um Artefaktmessungen zu vermeiden.

Die Partikel stellen sich im genutzten Verfahren kontrastreich zur Filtermembran dar und können so mit Hilfe der Graustufenerkennung farbig markiert werden.

Aufgrund einer Binärbildbearbeitung zur notwendigen Mittelung der Graustufen des Bildes erscheint die Abbildung zuerst unscharf. Dieses Vorgehen ist jedoch unabdingbar, um Messfehler bei der Auswertung jedes einzelnen Pixels zu minimieren. Es werden flächige Konturen geschaffen und diese anschließend markiert und vermessen. Nur in wenigen Fällen ist eine manuelle Korrektur der Voreinstellungen notwendig.

Mit Hilfe der Software wurde der größte mögliche Durchmesser ( $d_{max}$ ), der kleinste dazu senkrechte stehende Durchmesser ( $d_{min}$ ), die Fläche (A), der Umfang (p) sowie die maximale Länge (FL) und maximale Breite (FW) gemessen. Der „mean diameter“ bezeichnet dann das arithmetische Mittel aus  $d_{max}$  und  $d_{min}$ .

Die Partikeldaten wurden in einem .q5d Dokument gespeichert und anschließend in Excel™ (Microsoft®) transferiert. Es konnten nun sechs Parameter, welche vorwiegend die Form der Partikel beschreiben, mit der ASTM Norm für Partikelanalysen errechnet werden (137). Ihre mathematische Form beschreibt Tabelle 3.

Aspect Ratio	AR	Streckung eines Partikels	$AR = \frac{d_{max}}{d_{min}}$
Elongation	E	Streckung und Verwindung eines Partikels	$E = \frac{FL}{FW}$
Equivalent Circle Diameter	ECD	Fläche eines Kreises äquivalent der des Partikels	$ECD = \frac{4A^{1/2}}{\pi}$
Form Factor	FF	Oberflächenrauheit eines Partikels	$FF = \frac{4\pi A}{p^2}$
Mean Diameter	MD	Durchmesser	$MD = \frac{d_{max} + d_{min}}{2}$
Rundheit	R	Regression eines Partikels an einem Kreis	$R = \frac{4A}{\pi d_{max}^2}$

Tab. 3: Wichtige Parameter der PE-Partikel

Legende:

- $d_{max}$             maximaler Durchmesser, Länge
- $d_{min}$             kleinster, zu  $d_{max}$  senkrecht stehender Durchmesser, Ortho Feret
- A                    Fläche
- p                    äquivalente Kreis,  $2\pi r$
- FL                  xFCP, Kurvenlänge
- FW                  yFCP, Kurvenbreite

### 3.3. STATISTISCHE ANALYSE

Für die statistische Auswertung wurde „The SAS System“ (®SAS Institute, Cary, North Carolina, USA) verwendet. Um Aussagen über den Einfluss der Lagerungsdauer und Lagerungsmethodik auf die Parameter der Partikelanalyse treffen zu können, wurde aufgrund der multiplen Kombinationen der Hypothesen ein F-Test angewandt. Ein p-Wert  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant betrachtet.

## 4. ERGEBNISSE

### 4.1. PARTIKELGRÖÖE UND PARTIKELMORPHOLOGIE

In den folgenden Abbildungen werden PE-Abriebpartikel und ihre morphologischen Eigenschaften veranschaulicht. Exemplarisch werden Proben an T<sub>0</sub> bei 5.000 und bei 10.000-facher Vergrößerung sowie alle Proben (Nullprobe, A, B, C, D) zum Zeitpunkt T<sub>4</sub> in 5.000-facher Vergrößerung bildlich dargestellt.

Abb. 13:

**1.** exemplarische Probe an T<sub>0</sub> bei 5.000facher Vergrößerung; die Pfeile zeigen hier abgerundete Abriebpartikel, während fibrilläre Partikel mit \* markiert sind;

**2.** Probe an T<sub>0</sub> bei 10.000facher Vergrößerung; Die Pfeile zeigen exemplarisch Abriebpartikel;

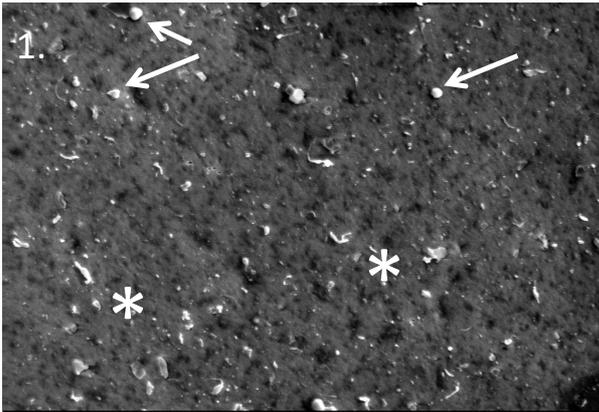
**3.** Aufnahme der Nullprobe bei 5.000facher Vergrößerung zum Zeitpunkt T<sub>4</sub>. Erwartungsgemäß für die Nullprobe sind hier keine Partikel zu verzeichnen. Die wenigen vermessenen Partikel entsprechen einer Verunreinigung durch den Aufbereitungsprozess, sind systemimmanent und vernachlässigbar.

**4.** Aufnahme der Probe A bei 5.000facher Vergrößerung am Zeitpunkt T<sub>4</sub>. Hier zeigen sich Partikel, welche dem UHMWPE-Abrieb der Prothese entstammen. Die Pfeile markieren hier Abriebpartikel.

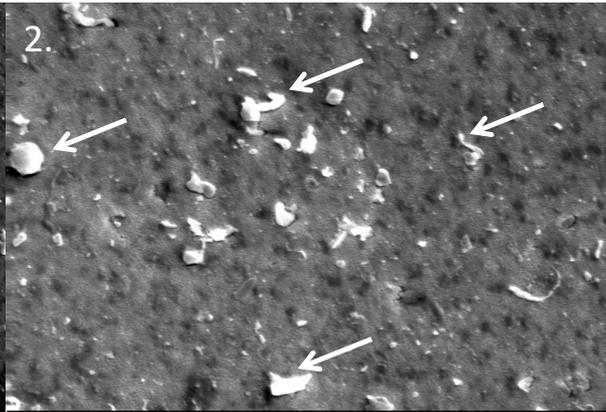
**5.** zeigt die Probe B bei einer Vergrößerung von 5.000 unter dem REM an Zeitpunkt T<sub>4</sub>. Auch hier sind Partikel sichtbar. Diese sind mit Pfeilen markiert;

**6.** eine 5.000fach vergrößerte REM-Aufnahme der Probe C an Zeitpunkt T<sub>4</sub>. Wie bei den Proben A und B sind auch hier Partikel sichtbar und mit Pfeilen markiert;

**7.** Aufnahme von Probe D bei einer Vergrößerung von 5.000 am Zeitpunkt T<sub>4</sub>. Die Abriebpartikel sind mit Pfeilen markiert.



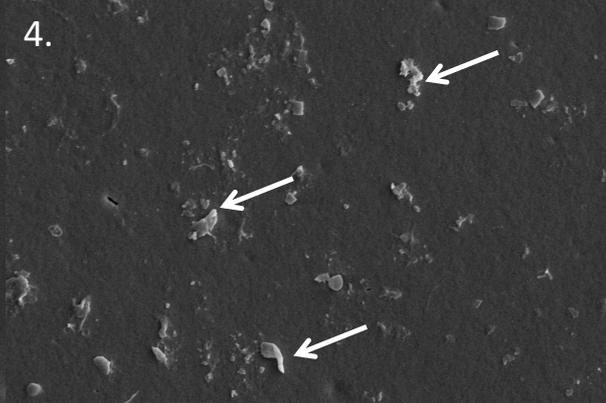
10 µm Signal A = SE1 Arbeitsabstand = 9,5 mm Hochsp. = 10,00 kV  
Vergrößerung = 5,00 K X Datum :31 Mär 2015 Zeit :15:43:56



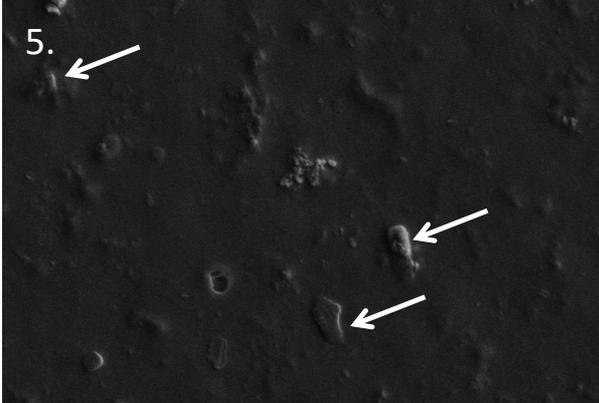
2 µm Signal A = SE1 Arbeitsabstand = 9,5 mm Hochsp. = 10,00 kV  
Vergrößerung = 10,00 K X Datum :31 Mär 2015 Zeit :16:19:23



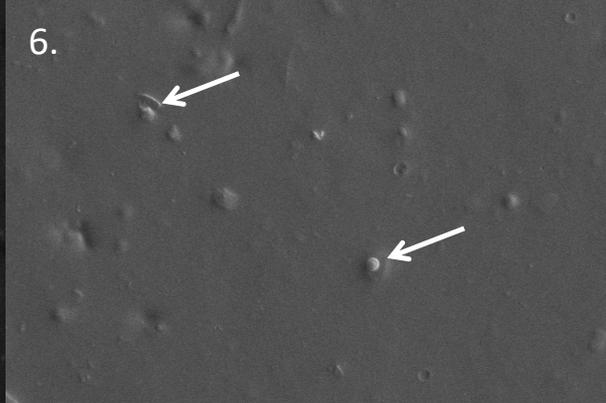
10 µm Signal A = SE1 Arbeitsabstand = 7,0 mm Hochsp. = 10,00 kV  
Vergrößerung = 5,00 K X Datum :7 Okt 2015 Zeit :10:30:11



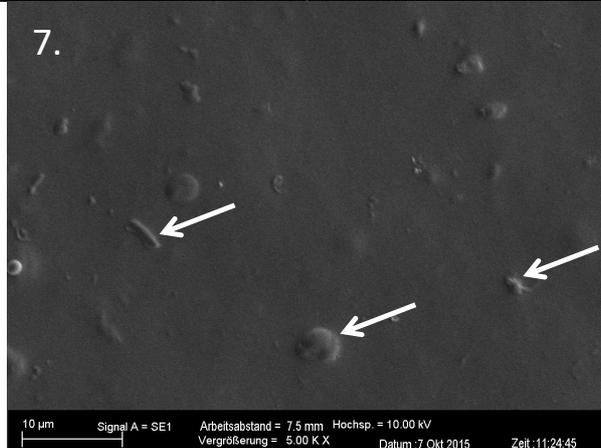
10 µm Signal A = SE1 Arbeitsabstand = 6,5 mm Hochsp. = 10,00 kV  
Vergrößerung = 5,00 K X Datum :7 Okt 2015 Zeit :12:05:44



10 µm Signal A = SE1 Arbeitsabstand = 6,5 mm Hochsp. = 10,00 kV  
Vergrößerung = 5,00 K X Datum :7 Okt 2015 Zeit :11:45:43



10 µm Signal A = SE1 Arbeitsabstand = 7,5 mm Hochsp. = 10,00 kV  
Vergrößerung = 5,00 K X Datum :7 Okt 2015 Zeit :10:49:50



10 µm Signal A = SE1 Arbeitsabstand = 7,5 mm Hochsp. = 10,00 kV  
Vergrößerung = 5,00 K X Datum :7 Okt 2015 Zeit :11:24:45

#### 4.1.1. MEAN DIAMETER

Zeitpunkt 0 stellt die Messungen im Serum direkt nach Entnahme aus dem Simulator dar. Da es zu diesem Zeitpunkt noch keine Lagerungsmethoden gibt, repräsentiert dieser Wert den Ausgangspunkt für alle Lagerungsmethoden. Hier zeigt sich ein mean diameter von  $0.478 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,502 \mu\text{m}$ ).

Bei der Lagerungsmethode A zeigte sich ein initialer Abfall des mittleren Durchmessers vom Zeitpunkt 0 ( $0,478 \mu\text{m}$  ( $\pm 0.502 \mu\text{m}$ )) zum Messzeitpunkt T1 ( $0,367 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,445 \mu\text{m}$ )) mit einem anschließenden Anstieg bis zum Messzeitpunkt T4 ( $0,444 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,540 \mu\text{m}$ )). Hiernach ist zum Zeitpunkt T5 ein hoch signifikanter Abfall auf  $0,178 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,385 \mu\text{m}$ ) zu verzeichnen ( $p < 0,001$ ).

Bei der Lagerungsmethode B ist ausgehend von T0 ein Abfall bis zum Zeitpunkt T3 ( $0,358 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,424 \mu\text{m}$ )), ein Anstieg an T4 ( $0,502 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,669 \mu\text{m}$ )) und anschließend ein Abfall an T5 ( $0,206 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,364 \mu\text{m}$ )) messbar ( $p < 0,001$ ).

Der mittlere Partikel-Durchmesser bei den Lagerungsmethoden C und D reduzierte sich leicht im Laufe des ersten halben Jahres (siehe Tab. 4).

Zwischen Messzeitpunkt 4 und 5 fiel der mittlere Durchmesser bei allen Proben - unabhängig von der Lagerungsart. Auch hier zeigten sich die Änderungen statistisch hoch signifikant ( $p < 0,001$ ). Auch zwischen den einzelnen Lagerungsmethoden zeigten sich bei allen Zeitpunkten hoch signifikante Unterschiede ( $p < 0,001$ ).

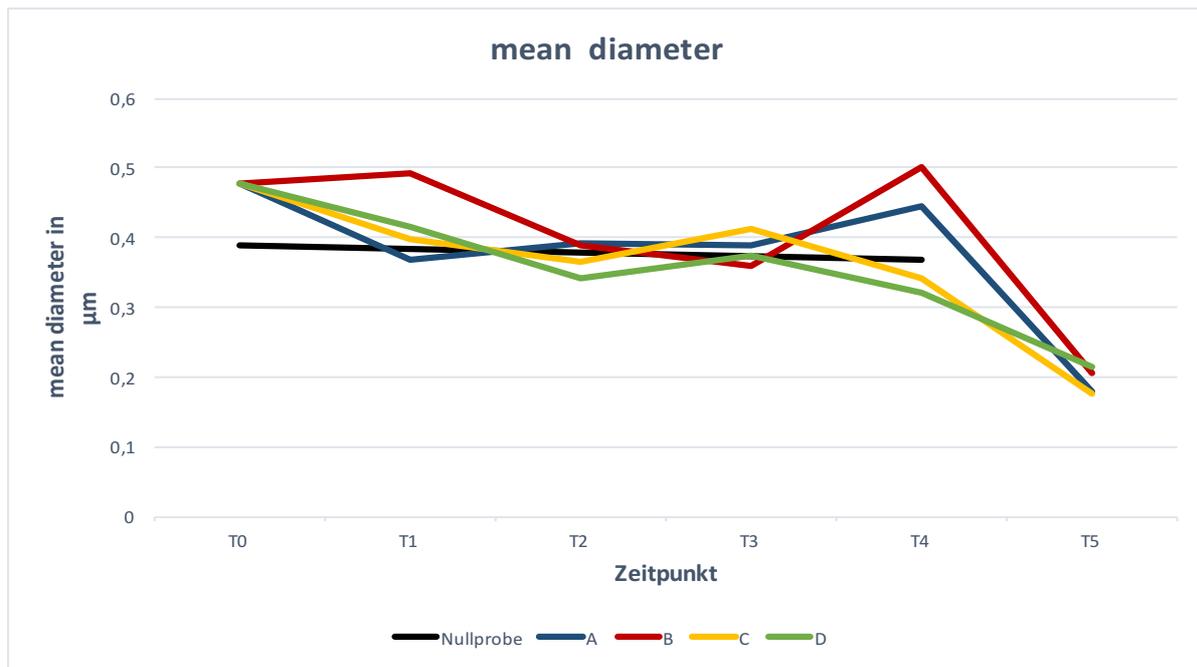


Abb. 14: Mittelwerte des mean diameter der Partikel zu den Zeitpunkten T0-T5 in  $\mu\text{m}$ . (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Nach leichtem inkonstantem Abfall bei allen Lagerungsmethoden zeigte sich ein signifikanter Abfall im zweiten Halbjahr des Versuches - unabhängig von der Lagerungsart. Auf die Darstellung der Standardabweichungen wurden zugunsten einer besseren Übersicht verzichtet, Tabelle 4 nennt die vollständigen Werte einschließlich der Standardabweichungen.

mean diameter	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Nullprobe	0,390 ( $\pm 0,419$ )				0,368 ( $\pm 0,470$ )	
Serum	0,478 ( $\pm 0,502$ )					
A		0,367 ( $\pm 0,445$ )*	0,391 ( $\pm 0,351$ )*	0,389 ( $\pm 0,411$ )*	0,444 ( $\pm 0,540$ )*	0,178 ( $\pm 0,385$ )*
B		0,492 ( $\pm 0,489$ )*	0,387 ( $\pm 0,400$ )*	0,358 ( $\pm 0,424$ )*	0,502 ( $\pm 0,669$ )*	0,206 ( $\pm 0,364$ )*
C		0,398 ( $\pm 0,396$ )*	0,365 ( $\pm 0,612$ )*	0,411 ( $\pm 0,490$ )*	0,340 ( $\pm 0,503$ )*	0,174 ( $\pm 0,258$ )*
D		0,415 ( $\pm 0,466$ )*	0,341 ( $\pm 0,386$ )*	0,373 ( $\pm 0,428$ )*	0,322 ( $\pm 0,499$ )*	0,213 ( $\pm 0,606$ )*

Tab. 4: mean diameter in  $\mu\text{m}$  der analysierten Abriebpartikel \*=  $p < 0,0001$  (signifikant); Die Nullprobe wurde an T0 sowie an T4 als Referenz gemessen ( $0,390 \mu\text{m} (\pm 0,419 \mu\text{m})$ ) und

0,368  $\mu\text{m}$  ( $\pm 0,470 \mu\text{m}$ )). Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

#### 4.1.2. FORM FACTOR

Bei Lagerungsmethode A blieb der Form Factor innerhalb der ersten vier Messzeitpunkte (T1-T4) und zeigte von T4 zu T5 einen signifikanten Abfall auf 0,446 ( $\pm 0,715$ ) ( $p < 0,0001$ ).

Lagerungsmethodik B zeigte einen leichten Anstieg des Form Factor von 1,297 ( $\pm 1,045$ ) auf 1,323 ( $\pm 1,589$ ) innerhalb der ersten vier Messzeitpunkte und erst von T4 auf T5 einen signifikanten Abfall (1,323 ( $\pm 1,589$ ) auf 0,519 ( $\pm 0,691$ )).

Lagerungsmethoden C und D zeigten einen geringgradigen Abfall des Form Factor von T1 (C: 1,053 ( $\pm 0,890$ ) und D: 1,092 ( $\pm 1,014$ )) bis T4 (C: 0,916 ( $\pm 1,263$ ) und D: 0,856 ( $\pm 1,207$ )) und von T4 auf T5 einen signifikanten Abfall (C: 0,916 ( $\pm 1,263$ ) auf 0,455 ( $\pm 0,577$ ) und D: 0,856 ( $\pm 1,207$ ) auf 0,527 ( $\pm 0,994$ )).

Es ist festzustellen, dass sich zwischen den einzelnen Lagerungsmethoden nur geringe Unterschiede feststellen lassen. Der Form Factor, der die Oberflächen-Rauheit eines Partikels angibt, zeigte sich unabhängig von der Lagerungsmethode bis T4 konstant. Die Nullprobe zeigte sich ebenfalls konstant mit einer vergleichsweise hohen Standardabweichung, die sich auf Probenverunreinigung zurückführen lässt.

Die restlichen Ergebnisse sind in Tabelle 5 wiedergegeben.

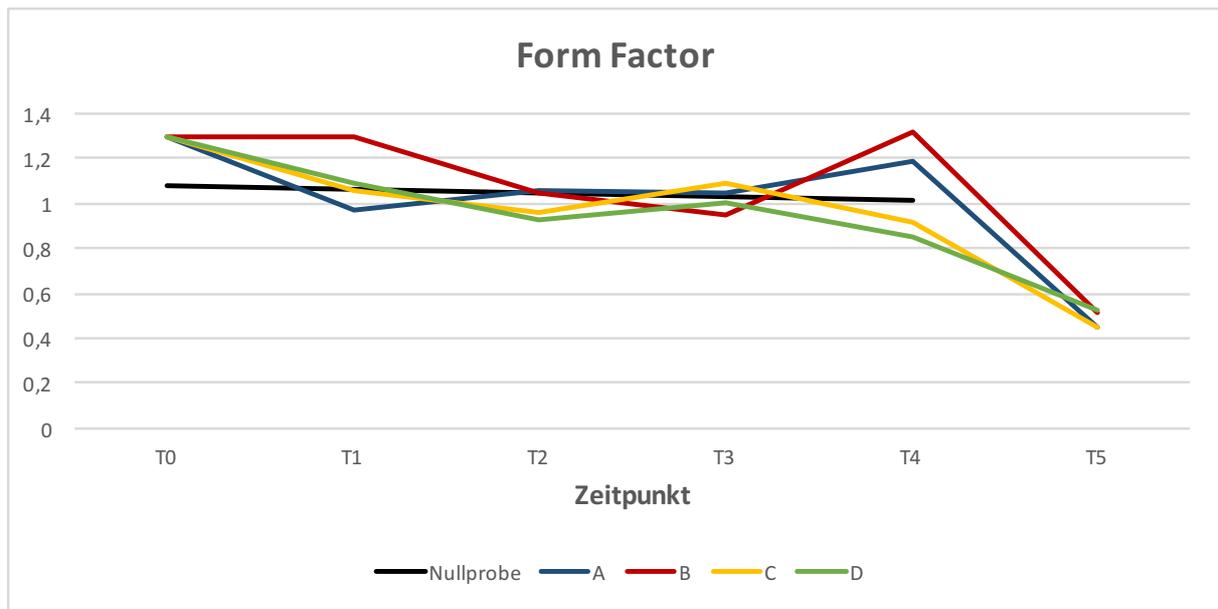


Abb. 15: Form Factor der Partikel zu den Zeitpunkten T0 - T5 (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Zwischen den einzelnen Lagerungsmethoden zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Im zweiten Halbjahr fiel der Form Factor bei allen Lagerungsmethoden signifikant ab.

Form Factor	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Nullprobe	1,075 (±1,030)				1,012 (±1,070)	
Serum	1,298 (±1,198)					
A		0,971 (±1,016)*	1,056 (±0,843)*	1,044 (±0,980)*	1,191 (±1,266)*	0,446 (±0,715)*
B		1,297 (±1,045)*	1,051 (±0,908)*	0,949 (±0,965)*	1,323 (±1,589)*	0,519 (±0,691)*
C		1,053 (±0,890)*	0,964 (±1,225)*	1,086 (±1,078)*	0,916 (±1,263)*	0,455 (±0,577)*
D		1,092 (±1,014)*	0,926 (±0,911)*	1,001 (±0,998)*	0,856 (±1,207)*	0,527 (±0,994)*

Tab. 5: Form Factor der analysierten Abriebpartikel \*=  $p < 0,0001$  (signifikant). Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

### 4.1.3. EQUIVALENT CIRCLE DIAMETER (ECD)

Der ECD als Ergebnis des Durchmessers eines vergleichbaren, flächenanalogen Kreises zeigte sich bei allen Lagerungsmethoden A - D von T1 bis T4 relativ konstant. Zwischen den einzelnen Lagerungsmethoden kann man nur geringe Unterschiede zu T1 bei Lagerungsmethode A ( $0,309 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,323 \mu\text{m}$ )) als Minimum und bei Lagerungsmethode B ( $0,413 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,333 \mu\text{m}$ )) als Maximum, als auch zu T4 bei Lagerungsmethode D ( $0,272 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,384 \mu\text{m}$ )) als Minimum und bei Lagerungsmethode B ( $0,421 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,506 \mu\text{m}$ )) als Maximum feststellen.

Zum Zeitpunkt T5 ist bei allen Lagerungsmethoden ein signifikanter Abfall zu verzeichnen. Auch dieser zeigte sich bei allen Lagerungsmethoden homogen ( $0,142 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,227 \mu\text{m}$ )) als Minimum bei Lagerungsmethode A sowie  $0,168 \mu\text{m}$  ( $\pm 0,316 \mu\text{m}$ ) als Maximum bei Lagerungsmethode D).

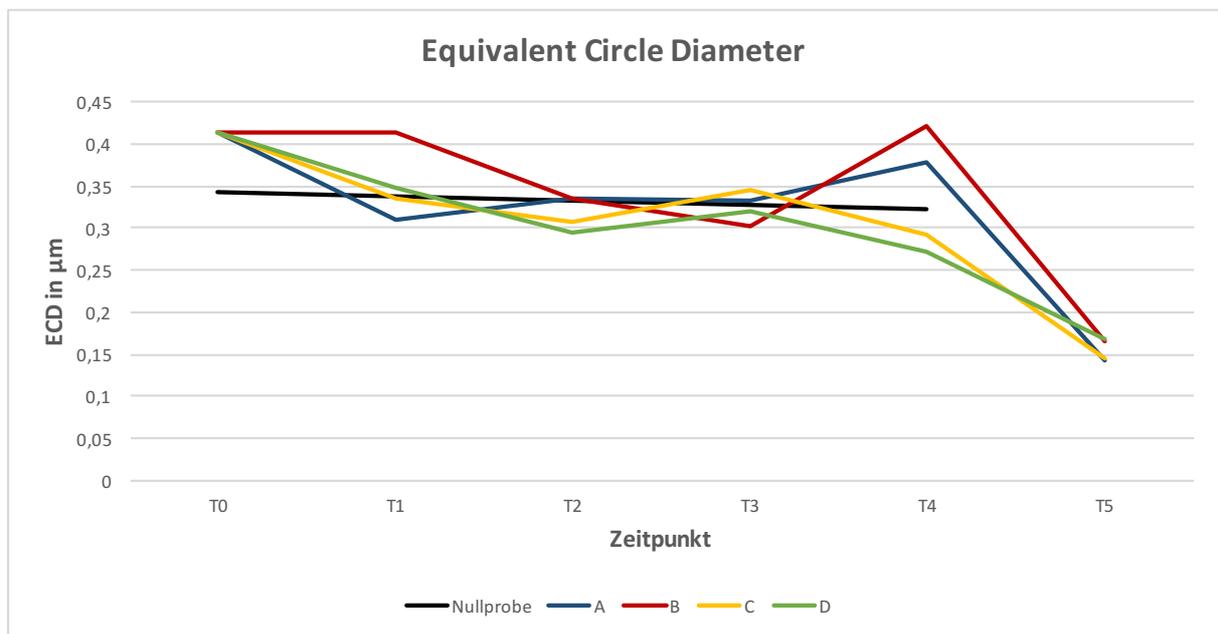


Abb. 16: Equivalent Circle Diameter der Partikel zu den Zeitpunkten T0 - T5 (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Bei nicht-signifikanten Unterschieden zwischen den Proben zeigten alle Lagerungsarten einen signifikanten Abfall in der zweiten Versuchshälfte.

ECD	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Nullprobe	0,34 (±0,33)				0,322 (±0,341)	
Serum	0,413 (±0,381)					
A		0,309 (±0,323)*	0,336 (±0,268)*	0,332 (±0,312)*	0,379 (±0,403)*	0,142 (±0,227)*
B		0,413 (±0,333)*	0,335 (±0,289)*	0,302 (±0,307)*	0,421 (±0,506)*	0,166 (±0,220)*
C		0,335 (±0,283)*	0,306 (±0,390)*	0,346 (±0,343)*	0,291 (±0,402)*	0,145 (±0,183)*
D		0,348 (±0,323)*	0,294 (±0,290)*	0,318 (±0,318)*	0,272 (±0,384)*	0,168 (±0,316)*

Tab. 6: ECD = Äquivalenter Kreisdurchmesser in  $\mu\text{m}$  der analysierten Abriebpartikel; \*=  $p < 0,0001$  (signifikant). Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

#### 4.1.4. RUNDHEIT

Bei Lagerungsmethode A zeigt sich innerhalb der ersten Messzeitpunkte (T1-T2) ein Abfall der Rundheit von 0,614 ( $\pm 0,217$ ) auf 0,572 ( $\pm 0,203$ ) gefolgt von einem Anstieg bis T4 (0,651 ( $\pm 0,226$ )). Zwischen T4 und T5 fällt die Rundheit der Partikel bei Lagerungsmethode A deutlich ab, die Partikel nehmen eine fibrilläre Form an.

Die Rundheit bei Lagerungsmethode B zeigt initial einen deutlichen Anstieg (von 0,608 ( $\pm 0,217$ ) an T1 auf 0,653 ( $\pm 0,220$ ) an T2) gefolgt von einem konstant leichten Abfall bis zu T5 (0,593 ( $\pm 0,242$ )).

Bei Lagerungsmethode C sinkt die Rundheit initial ab gefolgt von einem Anstieg bis T4 (0,638 ( $\pm 0,262$ )).

Lagerungsmethode D zeigt einen konstanten Verlauf mit der größten Rundheit bei T3 und T4 (0,635 ( $\pm 0,244$ ) und 0,630 ( $\pm 0,256$ )).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass sich die berechnete Rundheit zwischen allen Lagerungsmethoden und bei den Zeitpunkten T1 bis T5 inkongruent verhält. Ein Trend oder ein Schema ist hierbei nicht zu erkennen.

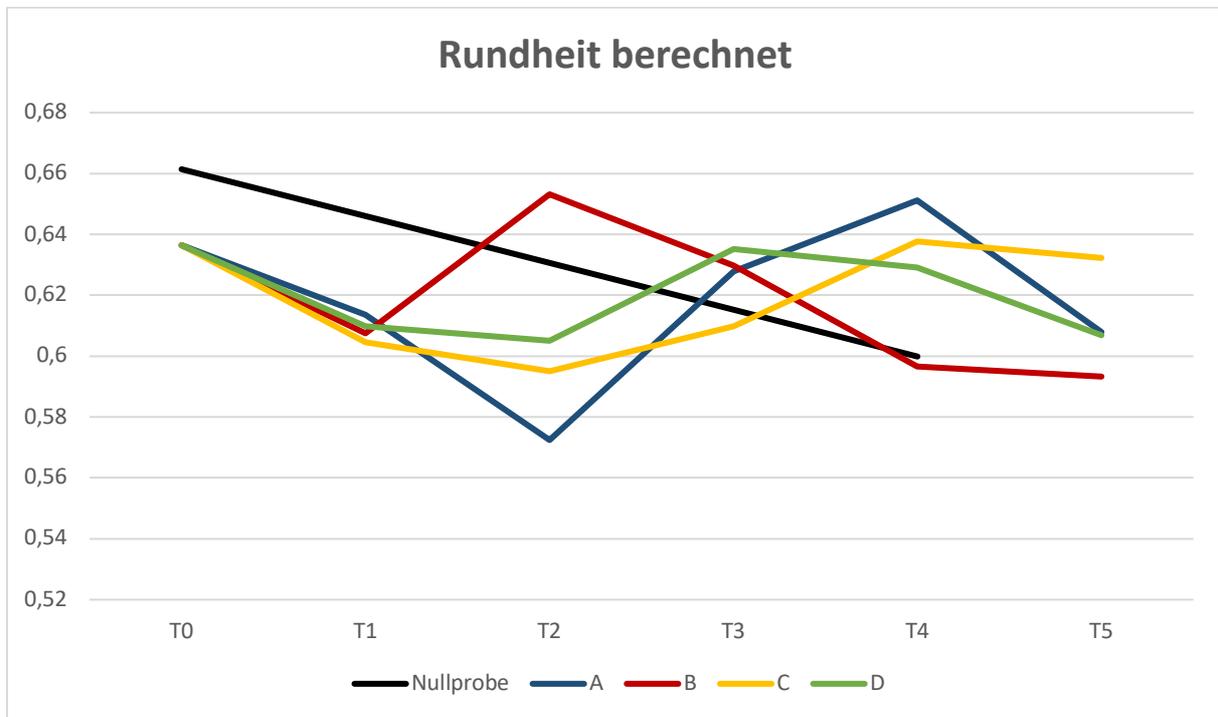


Abb. 17: Rundheit, berechnet zu den Zeitpunkten T0 - T5 (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Aufgrund der inkonstanten Verlaufskurven der einzelnen Proben fällt eine Deutung schwer.

Rundheit	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Nullprobe	0,661 (±0,210)				0,660 (±0,720)	
Serum	0,636 (±0,539)					
A		0,614 (±0,217)*	0,572 (±0,203)*	0,628 (±0,244)*	0,651 (±0,226)*	0,608 (±0,257)*
B		0,608 (±0,217)***	0,653 (±0,220)*	0,630 (±0,252)	0,597 (±0,226)	0,593 (±0,242)*
C		0,605 (±0,229)*	0,595 (±0,222)*	0,610 (±0,238)*	0,638 (±0,262)***	0,632 (±0,264)*
D		0,609 (±0,222)*	0,605 (±0,213)*	0,635 (±0,244)*	0,630 (±0,256)*	0,607 (±0,245)*

Tab. 7: Rundheit der analysierten Abriebpartikel \*= p<0,0001 (signifikant), \*\*= p<0,001 (hoch signifikant), \*\*\*= p<0,05 (höchst signifikant). Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

#### 4.1.5. ASPECT RATIO

Die Aspect Ratio als Verhältnis vom größten zum kleinsten senkrecht stehenden Durchmesser eines Partikels (AR) (138) verhält sich nicht einheitlich. Während die Referenzprobe einen deutlichen Anstieg der Aspect Ratio zwischen T0 (1,480 (±0,47)) und T4 (1,718 (±0.613)) zeigt, so verhalten sich die einzelnen Methoden inhomogen.

Bei Lagerungsmethode A steigt die Aspect Ratio bis T2 (von 1,605 (±0,589) auf 1,691 (±0,573)) an und fällt daraufhin bis Zeitpunkt 4 (1,486 (±0,525)) ab.

Die Lagerungsmethode B zeigt den geringsten Wert bei T2 (1,508 (±0.529)) und bleibt nach einem folgenden Anstieg daraufhin konstant.

Lagerungsmethode C zeigt einen initialen Anstieg (von T1 auf T2 von 1,651 (±0,659) auf 1,658 (±0,632)) und einen konstanten leichten Abfall der Aspect Ratio bis zum Zeitpunkt 5 (1,538 (±0,541)).

Lagerungsmethode D zeigt einen konstanten Abfall von T1 (1,645 ( $\pm 0,690$ )) bis T3 (1,584 ( $\pm 0,605$ )) und anschließend annähernd konstantes Verhalten zu T5 (1,572 ( $\pm 0,567$ )).

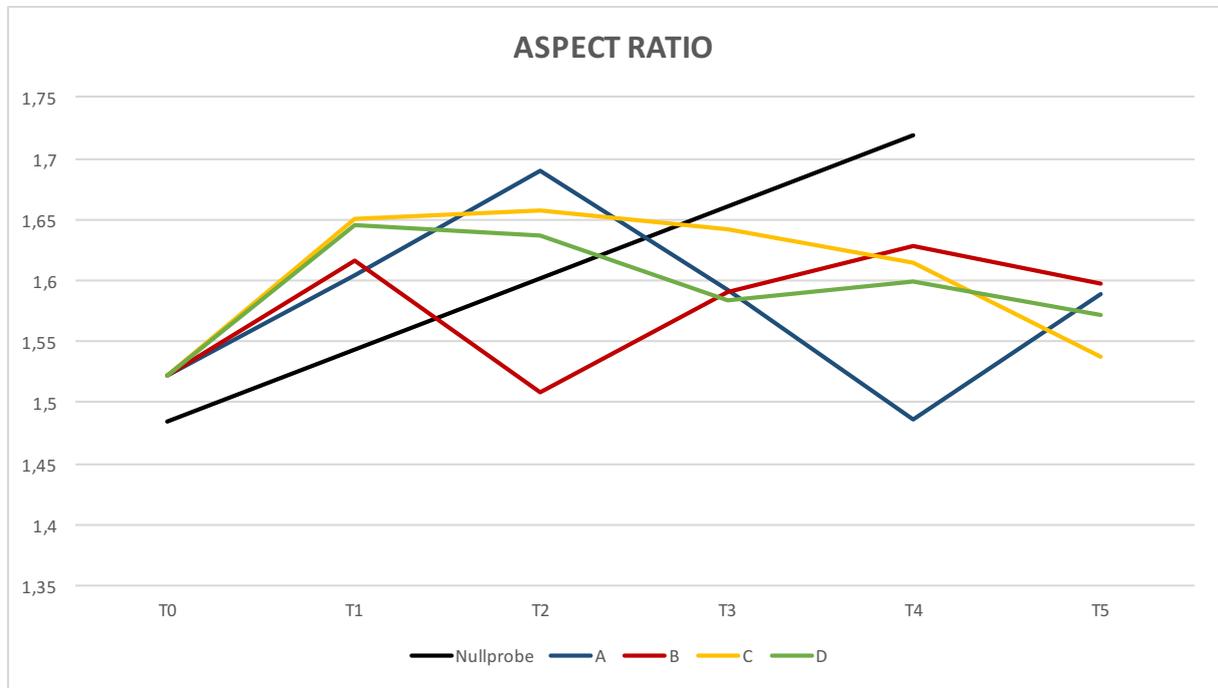


Abb. 18: Aspect Ratio zu den Zeitpunkten T0 - T5 (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Während die Aspect Ratio der Nullproben-Verunreinigungen im ersten Versuchshalbjahr signifikant ansteigt, lässt sich zwischen den Lagerungsmethoden und Lagerungszeiten kein eindeutiger Unterschied feststellen.

Aspect Ratio	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Nullprobe	1,480 (±0,47)				1,718 (±0.613)	
Serum	1,523 (±0,52)					
A		1,605 (±0,589)*	1,691 (±0,573)*	1,593 (±0,611)	1,486 (±0,525)*	1,589 (±0,587)*
B		1,617 (±0,629)***	1,508 (±0,529)*	1,591 (±0,602)	1,628 (±0,638)	1,598 (±0,584)*
C		1,651 (±0,659)*	1,658 (±0,632)***	1,642 (±0,660)*	1,615 (±0,681)	1,538 (±0,541)*
D		1,645 (±0,690)*	1,636 (±0,590)*	1,584 (±0,605)*	1,599 (±0,638)*	1,572 (±0,567)*

Tab. 8: Aspect Ratio der analysierten Abriebpartikel \*=  $p < 0,0001$  (signifikant), \*\*=  $p < 0,001$  (hoch signifikant), \*\*\*=  $p < 0,05$  (höchst signifikant). Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

#### 4.1.6. ELONGATION

Die Elongation zeigt bei der Nullprobe einen signifikanten Anstieg von Zeitpunkt 0 bis zum Zeitpunkt 4 (von 2,323 ( $\pm 1,544$ ) auf 2,737 ( $\pm 1,429$ )).

Alle Lagerungsmethoden zeigen ein vergleichbares Verhalten und damit einen fast vollständig konstanten Anstieg von T0 bis T4.

Auch von Zeitpunkt T4 bis T5 steigt die Elongation signifikant an (bis 4,026 ( $\pm 11,753$ )) bei Lagerungsmethode D oder 3,977 ( $\pm 10,406$ ) bei Lagerungsmethode A).

Durch die Abhängigkeit der Elongation von der Kurvenlänge und der Kurvenbreite kommt es zu einer Potenzierung der Unterschiede und somit zu deutlicheren Standard-Abweichungen als bei den restlichen Messungen.

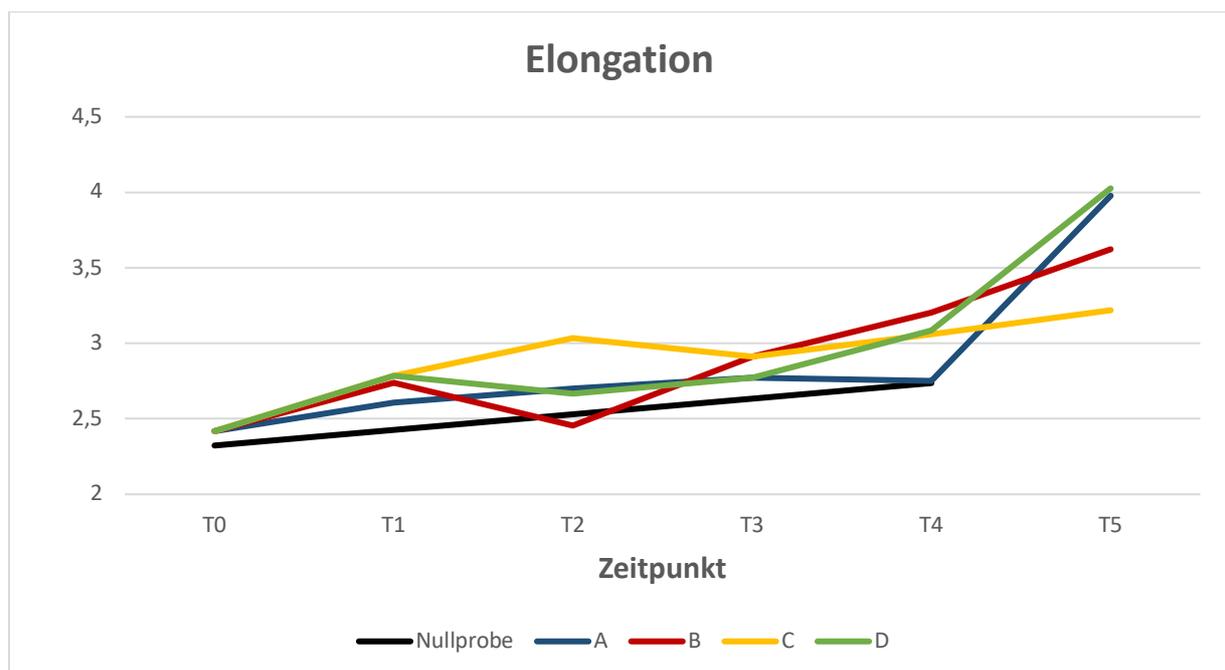


Abb. 19: Elongation zu den Zeitpunkten T0 - T5 (T0= bei Versuchsstart, T1= nach einer Woche, T2= nach einem Monat, T3= nach drei Monaten, T4= nach sechs Monaten und T5= nach einem Jahr); Die Partikel zeigen unabhängig von der Lagerungsmethodik einen signifikanten Anstieg der Elongation- vor allem im zweiten Halbjahr.

Elongation	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Nullprobe	2,323 (±1,544)				2,737 (±1,429)	
Serum	2,418 (±1,945)					
A		2,608 (±2,265)***	2,700 (±1,672)**	2,773 (±1,943)	2,750 (±2,583)*	3,977 (±10,406)
B		2,738 (±3,300)	2,455 (±2,056)*	2,911 (±2,522)**	3,204 (±2,592)*	3,623 (±7,293)
C		2,784 (±2,494)*	3,036 (±4,895)	2,911 (±2,534)*	3,059 (±2,562)**	3,219 (±3,724)*
D		2,783 (±2,453)*	2,666 (±1,700)*	2,771 (±2,259)*	3,084 (±2,967)*	4,026 (±11,753)*

Tab. 9: Elongation der analysierten Abriebpartikel \*= p<0,0001 (signifikant), \*\*= p<0,001 (hoch signifikant), \*\*\*= p<0,05 (höchst signifikant). Die Daten der Nullprobe können auf Verunreinigung des Samples zurückgeführt werden.

Probe		1 Woche	1 Monat	3 Monate	6 Monate	1 Jahr
A	Mean diameter	0,367 (±0,445)*	0,391 (±0,351)*	0,389 (±0,411)*	0,444 (±0,540)*	0,178 (±0,385)*
	Form Factor	0,971 (±1,016)*	1,056 (±0,843)*	1,044 (±0,980)*	1,191 (±1,266)*	0,446 (±0,715)*
	Equivalent Circle Diameter	0,309 (±0,323)*	0,336 (±0,268)*	0,332 (±0,312)*	0,379 (±0,403)*	0,142 (±0,227)*
	Rundheit	0,614 (±0,217)*	0,572 (±0,203)*	0,628 (±0,244)*	0,651 (±0,226)*	0,608 (±0,257)*
	Aspect Ratio	1,605 (±0,589)*	1,691 (±0,573)*	1,593 (±0,611)	1,486 (±0,525)*	1,589 (±0,587)*
	Elongation	2,608 (±2,265)***	2,700 (±1,672)**	2,773 (±1,943)	2,750 (±2,583)*	3,977 (±10,406)
B	Mean diameter	0,492 (±0,489)*	0,387 (±0,400)*	0,358 (±0,424)*	0,502 (±0,669)*	0,206 (±0,364)*
	Form Factor	1,297 (±1,045)*	1,051 (±0,908)*	0,949 (±0,965)*	1,323 (±1,589)*	0,519 (±0,691)*
	Equivalent Circle Diameter	0,413 (±0,333)*	0,335 (±0,289)*	0,302 (±0,307)*	0,421 (±0,506)*	0,166 (±0,220)*
	Rundheit	0,608 (±0,217)***	0,653 (±0,220)*	0,630 (±0,252)	0,597 (±0,226)	0,593 (±0,242)*
	Aspect Ratio	1,617 (±0,629)***	1,508 (±0,529)*	1,591 (±0,602)	1,628 (±0,638)	1,598 (±0,584)*
	Elongation	2,738 (±3,300)	2,455 (±2,056)*	2,911 (±2,522)**	3,204 (±2,592)*	3,623 (±7,293)
C	Mean diameter	0,398 (±0,396)*	0,365 (±0,612)*	0,411 (±0,490)*	0,340 (±0,503)*	0,174 (±0,258)*
	Form Factor	1,053 (±0,890)*	0,964 (±1,225)*	1,086 (±1,078)*	0,916 (±1,263)*	0,455 (±0,577)*
	Equivalent Circle Diameter	0,335 (±0,283)*	0,306 (±0,390)*	0,346 (±0,343)*	0,291 (±0,402)*	0,145 (±0,183)*
	Rundheit	0,605 (±0,229)*	0,595 (±0,222)*	0,610 (±0,238)*	0,638 (±0,262)***	0,632 (±0,264)*
	Aspect Ratio	1,651 (±0,659)*	1,658 (±0,632)***	1,642 (±0,660)*	1,615 (±0,681)	1,538 (±0,541)*
	Elongation	2,784 (±2,494)*	3,036 (±4,895)	2,911 (±2,534)*	3,059 (±2,562)**	3,219 (±3,724)*
D	Mean diameter	0,415 (±0,466)*	0,341 (±0,386)*	0,373 (±0,428)*	0,322 (±0,499)*	0,213 (±0,606)*
	Form Factor	1,092 (±1,014)*	0,926 (±0,911)*	1,001 (±0,998)*	0,856 (±1,207)*	0,527 (±0,994)*
	Equivalent Circle Diameter	0,348 (±0,323)*	0,294 (±0,290)*	0,318 (±0,318)*	0,272 (±0,384)*	0,168 (±0,316)*
	Rundheit	0,609 (±0,222)*	0,605 (±0,213)*	0,635 (±0,244)*	0,630 (±0,256)*	0,607 (±0,245)*
	Aspect Ratio	1,645 (±0,690)*	1,636 (±0,590)*	1,584 (±0,605)*	1,599 (±0,638)*	1,572 (±0,567)*
	Elongation	2,783 (±2,453)*	2,666 (±1,700)*	2,771 (±2,259)*	3,084 (±2,967)*	4,026 (±11,753)*

Tab 10. Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse, \*= p<0,0001 (signifikant), \*\*= p<0,001 (hoch signifikant), \*\*\*= p<0,05 (höchst signifikant).

## 5. DISKUSSION

### 5.1. TESTUNGSMETHODEN DES PROTHESENABRIEBES

Die Arthrose des Kniegelenkes repräsentiert bei steigender Lebenserwartung ein Krankheitsbild, welches immer häufiger auftritt und langfristig mit konservativen Maßnahmen (Analgetika, Gewichtsreduktion, Physiotherapie, Orthopädische Hilfsmittel) nicht mehr therapiert werden kann (139, 140).

Bei gelenkersetzender Therapie am Kniegelenk wird heutzutage fast ausschließlich auf Prothesen aus Metall (CoCrMb) mit einem UHMWPE-Inlay zurückgegriffen. Obgleich sich diese Kombination als äußerst effektiv mit einem geringen Nebenwirkungsprofil herauskristallisiert hat, steht UHMWPE aufgrund von einigen publizierten Studien in der Kritik (141, 142). Vor allem der Partikelabrieb wird als potenziell krankheitserregend oder gewebedestruierend angesehen und wurde 1977 von Willert als „Partikelkrankheit“ erstmalig beschrieben (143). Die entstehenden Partikel können zu einer Lockerung der Prothese aus dem umliegenden Gewebe und damit zur Notwendigkeit einer Revisionsoperation führen. Diese beschriebenen Abriebpartikel sammeln sich im umliegenden Gewebe und bewirken eine Knochenresorption an der Grenzfläche zwischen Prothese und Knochen. Dieser Prozess wird durch eine Entzündungsreaktion in Gang gesetzt und getriggert (144).

Über viele Schritte führt dies zur sogenannten periprothetischen Osteolyse und später zur aseptischen Prothesenlockerung (145).

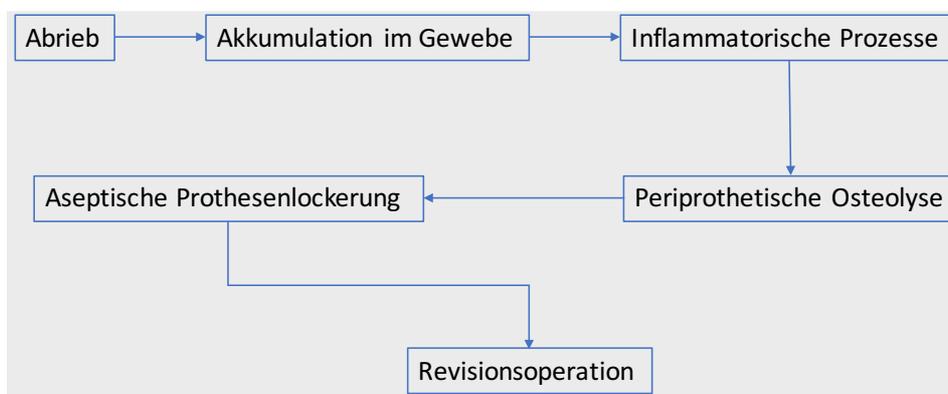


Abb. 20: Vereinfachter Prozess der aseptischen Prothesenlockerung (eigene Darstellung)

Langfristig stellt die aseptische Prothesenlockerung die häufigste Komplikation bei endoprothetischen Eingriffen dar (146, 147).

Ab dem zweiten postoperativen Jahr zeigt sich das Risiko für diese Komplikation signifikant erhöht. Verschiedene Studien zeigen, dass die aseptische Prothesenlockerung nach primärerer Knie-TEP bzw. bei unikondylärer Knieprothese für 25-31% der Revisionen verantwortlich ist (162, 163).

Dennoch stellt UHMWPE den Goldstandard als Gleitpartner in der Endoprothetik dar. Das Hauptziel, Revisionsoperationen zu vermeiden, geht also unweigerlich mit einer Reduktion des Partikelabriebs einher.

Zusätzlich dazu können Prothesenabrieb-Partikel auch über Blut- und Lymphkreislauf verteilt werden und sich somit in entfernteren Geweben ablagern (148).

So analysierten z.B. Urban et al. in einer Studie Gewebsbiopsien von 29 Leichenspendern mit Hüft- oder Knie-Endoprothese und verglichen diese mit einer Kontrollgruppe ohne Prothesen. In 68% fand man metallischen Partikelabrieb in den paraaortalen Lymphknoten, 38% zeigten Prothesenabrieb in der Leber oder Milz. Diese Abriebpartikel führten in einigen Fällen zu der Bildung von Granulomen und auch zur Minderung von Organfunktionen. Als Limitation beschrieben die Autoren eine mangelnde Detektierbarkeit von kleinsten Polyethylen-Partikeln (141, 142).

Zudem konnte gezeigt werden, dass unterschiedliche Prothesen Abrieb unterschiedlicher Charakteristika produzieren. Da dieser durch den Prothesentyp, der Belastungsintensität sowie durch die Werkmaterialien definiert ist, ist es essentiell, unterschiedliche Prothesen vor dem klinischen Einsatz auf möglichen Abrieb zu untersuchen und damit oben genannte Spätfolgen zu minimieren. Schon seit vielen Jahren werden regelmäßig zahlreiche Studien publiziert, welche Kniegelenk-Simulatoren in Ihrem Studiendesign verwenden, um Rückschlüsse auf den Partikelabrieb und damit auf die Komplikationsrate von Knieprothesen zu ziehen.

Die häufigsten *in-vitro*-Messmethoden für den Verschleiß sind hierbei die gravimetrische Methode, eine Analyse mittels Koordinatenmessmaschine (Coordinate measuring machine = CMM) und die mikroskopische Analyse der Abriebpartikel.

Der Goldstandard der Abriebuntersuchungen ist weiterhin die gravimetrische Methode, welche auf Messungen des Gewichtsverlustes der Prothesenkomponenten basiert. Daraus kann

anschließend der Partikelabrieb geschlussfolgert werden (149). Revell et al. konnten zeigen, dass der Abrieb direkt mit einer erhöhten Osteolyse korreliert (150).

McEwen et al. nutzten Kniesimulatoren in Kombination mit einer Testung auf Gewichtsbasis, um den Prothesenabrieb bei unterschiedlichen Prothesen-Typen zu vergleichen. Nach mehreren Millionen Bewegungsabläufen im Kniesimulator, wurden die Prothesen unter standardisierten Bedingungen getrocknet und anschließend gewogen. Aus der Differenz zwischen anfänglichem Gewicht und Endgewicht wurde dann auf den Prothesenabrieb geschlossen (16).

Diese Methode kann lediglich eine Schätzung darstellen, da wissenschaftlich konkretere Messergebnisse hiermit kaum zu liefern sind. Zusätzlich lässt diese Methode keine Aussagen über die Partikeleigenschaften und Formveränderungen des Partikelabriebs zu. Daher ist diese Methode lediglich von historischem Interesse.

Eine Limitation der gravimetrischen Methode ist die Flüssigkeitsabsorption des Polyethylens und der somit bedingte Massenzuwachs während der Lagerungsperiode (151).

Zusätzlich dazu konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass die biologische Aktivität, die zelluläre Antwort und dabei auch das osteolytische Potential von Prothesenabrieb nicht nur von der Menge und der Quantität des Abriebes, sondern auch von der Partikelgröße und Partikelform, der Partikelart sowie der Rauheit und dem Molekulargewicht abhängt (152-154). In einer Arbeit von Sieving et al. wurden alle Partikel mit einer Aspect Ratio von 1 bis 2,39 als globulär bezeichnet, alle Partikel mit einer Aspect Ratio größer 2,4 als fibrillär (155). Während rundere Partikel eine geringergradige Entzündungsreaktion hervorrufen und daher als weniger osteolytisch gesehen werden können, führt fibrillärer Abrieb zu einer höheren Aktivierung des Immunsystems (155).

Die Bindung der Partikel an Proteine führt zu einer Interaktion mit Makrophagen, Osteoklasten und Fibroblasten und zu einer Phagozytose derselben (5, 156). Dies wiederum führt zu einer vermehrten Zytokin- und Chemokin-Ausschüttung und dadurch zu einer vermehrten TNF- $\alpha$ -vermittelten Entzündungsreaktion (5). Die Aktivierung von Makrophagen führt zu einer Knochenresorption und dadurch zu einer gesteigerten Rate an aseptischen Prothesenlockerungen (5, 152-154). Zahlreiche Studien haben versucht, die biologischen Aspekte der periprothetischen Osteolyse und den Einfluss von Prothesenabrieb zu untersuchen und zu beschreiben (157-159). So zeigten Green et al., dass geringe Unterschiede in der Größe der Partikel zu signifikanten Unterschieden in der Aktivierung von Makrophagen führen können (160). Die Arbeitsgruppe verwendete in einer *in-vitro* Studie

Partikel mit einer durchschnittlichen Größe von 0,21 $\mu$ m, 0,49 $\mu$ m, 4,3 $\mu$ m und 7,2 $\mu$ m und kultivierten diese mit Makrophagen. Anschließend wurden die Hauptentzündungsmediatoren mittels ELISA analysiert. Die höchsten Level an Entzündungsmediatoren zeigten sich bei 0,49 und 4,3 $\mu$ m. In unserer Studie zeigten sich bei der ersten Messung durchschnittliche Partikeldurchmesser zwischen 0,367  $\mu$ m ( $\pm$  0,445  $\mu$ m) und 0,415  $\mu$ m ( $\pm$  0,466  $\mu$ m). Diese Werte können in Bezug auf oben genannte Studie als höher immunogen gedeutet werden. Beim letzten Messzeitpunkt sank der mittlere Durchmesser und lag je nach Probe zwischen 0,174  $\mu$ m ( $\pm$  0,258  $\mu$ m) und 0,213  $\mu$ m ( $\pm$  0,606  $\mu$ m) - Partikelgrößen die als weniger immunogen gewertet werden können.

Daher erscheint es fraglich, aus rein gewichtsbasierten Daten eine Schlussfolgerung auf den Abrieb und damit einhergehenden möglichen Prothesenlockerungen ziehen zu können.

Dies zeigt eindrücklich, dass durch unterschiedliche Lagerungsdauer Partikel signifikant verändert werden und dadurch falsche Rückschlüsse auf das immunogene Potential sowie das Risiko der periprothetischen Osteolyse und damit einhergehender Prothesenlockerung gezogen werden können.

Eine Vielzahl von Studien konnten eine essenzielle Rolle von morphologischen Charakteristiken auf die biologische Aktivität der Partikel zeigen (160-162). Die von uns erhobenen Parameter (Aspect Ratio, Mean Diameter, Rundheit, Equivalent Circle Diameter, Form Factor, Elongation) orientierten sich daher an den in der Literatur bereits beschriebenen Parametern, die es erlauben Partikelabrieb nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ zu beschreiben. Sieving et al. verwendeten die Aspect Ratio um das inflammatorische Potential von Abriebpartikeln abschätzen zu können (163). Partikel mit höherer Aspect Ratio, also fibrilläre Partikel, zeigten eine höhere Inflammation, charakterisiert durch Zellinfiltration und die Expression der pro-inflammatorischen Zytokine IL-1 und TNF-alpha. Plumlee et al. unterschieden Abriebpartikel basierend auf einem Algorithmus, der sowohl den Equivalent Circle Diameter als auch die Rundheit miteinbezog (164). Bhamri et al. untersuchten die Größe von UHMWPE-Abriebpartikeln und crosslinked-UHMWPE-Abriebpartikeln und zeigten signifikant kleinere „mean diameter“ in der crosslinked-UHMWPE-Gruppe (165).

Die Elongation und der Form Factor wurden von Laundry et al. als die effizientesten Charakteristika beschrieben, um Unterschiede zwischen Abriebpartikeln zu beschreiben (166). Dennoch werden hier die Lagerungsdauer und die Lagerungsmethode der gewonnenen Testseren, welche den Partikelabrieb enthalten, außer Acht gelassen. Die Lagerung des

Testserums bis zur Verarbeitung wird gar nicht diskutiert (167), kann jedoch einen signifikanten Einfluss auf die Abriebpartikel haben.

Die CMM wird seit einigen Jahren als Alternative zur gravimetrischen Methode verwendet (42, 168). Letztendlich stellt die CMM einen präzisen kartesischen Roboter dar, der als 3D-Digitalisierer verwendet wird. Eine Sonde erfasst hierbei computergesteuert eine Folge von Punkten auf der Objektoberfläche. Anschließend erzeugt der Computer für jeden Kontaktpunkt einen Strom mit drei Koordinaten. Spezielle Algorithmen (169) interpretieren anschließend den Koordinatenstrom. Bei Verwendung der CMM als Messmethode ist es notwendig, Informationen über die ursprüngliche Probe zu haben und diese mit der Sphärizität (Verhältnis der Oberfläche einer Kugel mit demselben Volumen zu der Oberfläche des Körpers) der mit dem Simulator getesteten Probe zu vergleichen.

Diese Technik hat eine hohe Präzision und Genauigkeit zum Vorteil (170). Dennoch ist diese Methode sehr teuer und die Messungengenauigkeiten wissenschaftlich noch nicht ausreichend evaluiert (171).

Die elektronenmikroskopische Methode, welche vorab beschrieben und auch in der vorliegenden Arbeit verwendet wurde, untersucht die Polyethylen-Abrieb-Partikel mit Hilfe des Rasterelektronenmikroskopes, wie in 3.2.6.2 Rasterelektronenmikroskopie beschrieben.

Gerade die Analyse der Partikel mittels Elektronenmikroskopie (123) stellt die gängige Praxis dar und es existieren zahlreiche Studien, die den Abrieb unterschiedlicher Knieprothesen mittels mikroskopischer Analysen vergleichen (123, 160-162). Diese richten sich zumeist nach Vorgaben der ISO und ASTM. Schappo et al. zeigten, dass die Rasterelektronenmikroskopie eine effektive Methode ist, um Prothesenabrieb-Partikel bei Polyethylen-Prothesen zu charakterisieren (172). Dadurch können tribologische Verhaltenseigenschaften sowie die Lebensdauer der Prothese evaluiert und der Partikelabrieb quantifiziert und charakterisiert werden.

Für die Abriebuntersuchungen von Knieprothesen benutzte unsere Arbeitsgruppe in der Vergangenheit die Rasterelektronenmikroskopie, um die einzelnen Partikel zu charakterisieren, und beschrieb ähnlich zur vorliegenden Studie den mean diameter, den Umfang, die Fläche, die Rundheit und die Aspect Ratio. Zusätzlich wird als Testmedium Serum beschrieben, jedoch die Lagerungsdauer von der Simulation bis zur Analyse wird nicht angegeben (173).

Stojilovic et al. untersuchten in ihrer Studie den Prothesenabrieb in der Synovialflüssigkeit von Patienten mit Knieprothese. Hierbei wurde die Lagerungsmethode (Lagerung bei -80°C in EDTA) ausführlich angegeben. Die Lagerungsdauer wird nicht erwähnt (174).

Suner et al. verwendeten Hüftprothesen mit einem UHMWPE-Inlay in einem Hüftgelenksimulator und sammelten den Abrieb. Die Partikel wurden bei -20°C aufbewahrt. Eine Angabe der Lagerungsdauer existiert nicht (175). Ebenfalls wurde der Einfluss der Lagerungsdauer auf die Partikelcharakteristik und Partikelmorphologie nicht untersucht.

Ähnlich dazu zeigen mehrere andere Studien fehlende Angaben über die exakte Lagerungsdauer und Lagerungsart (160-162, 176, 177).

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass alle zurzeit verfügbaren Studien eine ungenaue oder nicht vorhandene Angabe über die Lagerungsdauer und über die Lagerungsart aufweisen.

Wir konnten zeigen, dass sich die Partikelcharakteristik mit zunehmender Lagerungsdauer verändert. Daher ist es essentiell, dies zu beschreiben bzw. bei Vergleichsstudien zu standardisieren.

## 5.2. DEUTUNG DER ERGEBNISSE

Diese Studie untersucht als erste Studie die Veränderung von UHMWPE-Partikeln durch unterschiedliche Lagerungsmethoden und durch unterschiedliche Lagerungsdauer. Ein Vergleich mit anderen wissenschaftlichen Studien ist daher schwierig.

Betrachtet man den mittleren Durchmesser der Partikel, so ist festzustellen, dass dieser innerhalb des ersten halben Jahres vergleichbare Messgrößen zwischen allen Lagerungsmethoden zeigt. Hier sind zwischen den einzelnen Zeitpunkten signifikante Unterschiede sichtbar, dies ist jedoch mitunter bedingt durch die hohe Anzahl an einzeln vermessenen Partikeln, wonach auch kleinste, fraglich relevante Unterschiede statistisch signifikant werden (173). Nach dem Messzeitpunkt T4 (6 Monate) fällt der mittlere Durchmesser bei allen Proben signifikant ab. Dies bedeutet, dass zum Zeitpunkt T5 (nach einem Jahr) deutliche kleinere Partikel vorliegen. Chemische Aberration oder zunehmende Zersetzung von Partikeln, wie die unten beschriebene Oxidation von Polyethylen, kann dies bedingen (178, 179).

Die Aspect Ratio und die Rundheit verändern sich nicht maßgebend einheitlich über den Untersuchungszeitraum, jedoch fällt der ECD von Zeitpunkt T4 zu T5 deutlich ab.

Ähnlich verhält es sich hinsichtlich der Kurvenlänge und der Kurvenbreite der Partikel und somit auch der Elongation der Partikel (siehe 4.1.6). Diese nimmt jedoch im zweiten Untersuchungshalbjahr zu. Dies bedeutet, dass die einzelnen Partikel, mit der Zunahme der Lagerungsdauer deutlich an Streckung und Verwindung zunehmen.

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass die Partikel bezüglich aller Parameter in den ersten 6 Monaten der Lagerung nur geringe Unterschiede aufweisen. Von Zeitpunkt T4 bis T5 werden die Partikel signifikant kleiner und länglicher, somit findet eine deutliche Form- und Größenveränderung der Partikel nach 6 Monaten statt.

Eine Erklärung hierfür kann die Oxidation sein. In der Literatur ist dieser Oxidationsprozess vor allem beim Alterungsprozess und bei bestimmten Sterilisationsmethoden wie der Bestrahlung beschrieben (178, 179). So zeigten Besong et al. eine signifikant kleinere durchschnittliche Partikelgröße, jedoch signifikant vermehrten Abrieb bei gealterten Knieprothesen (180). Zusätzlich konnten Affanto et al. zeigen, dass sich durch Bestrahlung der Abrieb von Hüftprothesen in einem Simulator signifikant erhöhte (181). Zurückgeführt wurde dies auf eine erhöhte Oberflächen-Kristallisierung und dadurch vermehrte mechanische Reibung. In mehreren Studien, die sich mit der Sterilisationsmethode von Prothesen

beschäftigen, wurde eine Oxidation der Oberfläche als Grund für diesen schnelleren Verschleiß gesehen (180, 182, 183).

Das Vorkommen von kleineren Partikeln bei gealterten UHMWPE-Inlays, wie bei Besong et al. beschrieben, deckt sich mit den Ergebnissen unserer Studie (180). Jedoch wird hierbei eine Oxidierung der Protheseninlays und aufgrund dessen eine vermehrte Abnutzung durch Reibungskräfte beschrieben. Eine nachfolgende Oxidation der Partikel durch die Lagerung steht nicht im Fokus der Studie (180). Es ist hier hervorzuheben, dass anders als bei unserer Studie gealterte UHMWPE-Inlays in einem Kniesimulator getestet wurden.

Viele Studien beschreiben, dass mit zunehmender Oxidierung UHMWPE an Elastizität verliert und spröder wird. Dies führt zu einer poröseren Oberfläche und durch Oberflächenabrieb zu häufigeren Ermüdungsrissen bei Krafteinwirkung (184, 185). Während bei allen bisher publizierten Studien gealterte Prothesen im Simulator getestet wurden und mit neuen Prothesen verglichen wurden, so untersucht unser Ansatz eine Veränderung der Partikel nach der Testung. Im Vergleich zu allen anderen Studien wirkt auf das Material keine Kraft mehr ein (185-187).

In unserem Versuchsaufbau erfolgte die Auswertung standardisiert gemäß ISO (International Standard Organisation) und folgend der ASTM (American Society for Testing Material) Leitlinien (188, 189). Die Verwendung eines Raster-Elektronen-Mikroskops in Verbindung mit einer Foto-Analyse-Software erlaubt nur wenig untersucherspezifische Varianz und garantiert dadurch die Standardisierung des Versuchsaufbaus. Es ist jedoch anzumerken, dass weder in den aktualisierten ASTM- noch in den ISO- Leitlinien der Zeitpunkt der Untersuchung des partikelhaltigen Serums aus dem Simulator Erwähnung findet. Mit zunehmender Lagerungsdauer können die untersuchten Parameter jedoch vor allem bei einer Lagerungsdauer von über einem halben Jahr signifikant beeinflusst werden.

Dies schränkt nun die Vergleichbarkeit von Partikelanalysen mittels Elektronenmikroskopie deutlich ein, da die Variable der Lagerungszeit vor Analyse bisher keine Beachtung fand. In zukünftigen Aktualisierungen der Leitlinien sollte dies Eingang finden und auf Grund der jetzt vorliegenden Ergebnisse die Empfehlung zu einer Partikelcharakterisierung innerhalb eines halben Jahres ausgesprochen werden.

Unterschiede in der Lagerungstemperatur (-20°C bis 8°C) zeigten keine eindeutigen Veränderungen in Bezug auf alle erhobenen Parameter. Die Partikel-Charakteristiken über die Zeit zeigten bei allen Lagerungsmethoden vergleichbare Veränderungen. Auch wiederholtes Auftauen und Einfrieren führte zu keinen messbaren Veränderungen und zu ähnlichen Trends

wie die üblichen untersuchten Lagerungsarten. Daher ist zu schlussfolgern, dass die Lagerungstemperatur und -art die Partikelmorphologie nur rudimentär beeinflussen. Um Standardisierung zu gewährleisten und um Variabilität zwischen den Gruppen zu vermeiden, sollte bei der Analyse von Abriebpartikeln eine einheitliche Lagerungsmethode aller Testgruppen gewährleistet sein. Essentieller für die Standardisierung ist jedoch die zeitnahe Auswertung aller zu untersuchender Partikel zu einem definierten Zeitpunkt oder innerhalb eines frühen Zeitintervalls innerhalb von 6 Monaten.

### 5.3. LIMITATION DER STUDIE

Während die hohe Anzahl von Partikeln sowie die erhobenen Parameter eine umfangreiche Analyse von Abriebpartikeln darstellt, so gestaltet sich die statistische Auswertung dieser Daten schwierig. Die Vielzahl an Daten führt auch bei kleinen Unterschieden zu einer signifikanten Änderung, daher ist die Deutung der Ergebnisse essentiell. Dies birgt einen auswerterspezifischen Bias. Durch Angabe aller Messpunkte und graphischer Aufbereitung wurde versucht, die wertigen Unterschiede deutlicher darzustellen.

Die Zeitpunkte der Messungen stellen eine mögliche Limitation dieser Arbeit dar. Aufgrund mangelnder Literatur zur Lagerungsdauer sowie mangelnden Angaben in der bestehenden Literatur wurde als Endpunkt ein Jahr „Nachbeobachtung“ gewählt, jedoch als subjektive Zeiteinteilung. Doch schon in diesem 1-Jahres Follow-Up zeigten sich signifikante Veränderungen der Partikel. Längerfristige Daten sind essentiell um mögliche Studien, die den Abrieb erst nach jahrelanger Lagerung untersuchten, abzudecken.

# LITERATURVERZEICHNIS

1. Paulus A. Separation und Analyse von Polyethylen-Partikeln unterschiedlicher fixed-bearing Knieprothesendesigns aus dem Kniesimulator: Imu; 2012.
2. Saechtling H, Baur E, Brinkmann S, Osswald T, Rudolph N, Schmachtenberg E. Saechtling Kunststoff Taschenbuch. Baur editor Hanser, München. 2013.
3. Müller W. Kinematik. Das Knie: Springer; 1982. p. 7-80.
4. Kuster M, Grob K, Gächter A. Problems of total knee replacement from a sports orthopedics point of view. *Der Orthopäde*. 2000;29(8):739-45.
5. Drees P, Eckardt A, Gay RE, Gay S, Huber LC. Molekulare Signalwege der aseptischen Endoprothesenlockerung/Molecular pathways in aseptic loosening of orthopaedic endoprosthesis. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2008;53(3):93-103.
6. Burchardt A, Abicht C, Sander O. An efficient and robust simulator for wear of total knee replacements. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 2020;234(9):921-30.
7. Bleß H-H, Kip M. Weißbuch Gelenkersatz: Versorgungssituation endoprothetischer Hüft- und Knieoperationen in Deutschland: Springer-Verlag; 2016.
8. Fath R. Knie-Totalendoprothesen: Ein anspruchsvoller Gelenkersatz. *Dtsch Arztebl* 2018. 115(8): A-332 / B-284 / C-284.
9. Ayers D. Maximizing ultra high molecular weight polyethylene performance in total knee replacement. *Instructional course lectures*. 2001;50:421-9.
10. Dumbleton JH, D'Antonio JA, Manley MT, Capello WN, Wang A. The basis for a second-generation highly cross-linked UHMWPE. *Clinical orthopaedics and related research*. 2006;453:265-71.
11. Forster M. Survival analysis of primary cemented total knee arthroplasty Which designs last? *The Journal of arthroplasty*. 2003;18(3):265-70.
12. Healy WL, Iorio R. Implant selection and cost for total joint arthroplasty: conflict between surgeons and hospitals. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2007;457:57-63.
13. Horwitz M, Awan S, Chato M, Stott D, Powles D. An 8-to 10-year review of the Rotaglide total knee replacement. *International orthopaedics*. 2009;33(1):111-5.
14. Kohn D, Rupp S. Allo-arthroplasty of the knee joint. *Der Orthopäde*. 1999;28(11):975-95.
15. Kurtz S, Rimnac C, Pruitt L, Jewett C, Goldberg V, Edidin A. The relationship between the clinical performance and large deformation mechanical behavior of retrieved UHMWPE tibial inserts. *Biomaterials*. 2000;21(3):283-91.
16. McEwen H, Barnett P, Bell C, Farrar R, Auger D, Stone M, et al. The influence of design, materials and kinematics on the in vitro wear of total knee replacements. *Journal of biomechanics*. 2005;38(2):357-65.
17. Muratoglu OK, Mark A, Vittetoe DA, Harris WH, Rubash HE. Polyethylene damage in total knees and use of highly crosslinked polyethylene. *JBJS*. 2003;85:7-13.
18. Ries MD. Highly cross-linked polyethylene the debate is over—in opposition. *The Journal of arthroplasty*. 2005;20:59-62.
19. Thadani PJ, Vince KG, Ortaaslan SG, Blackburn DC, Cudiamat CV. Ten-to 12-year followup of the Insall-Burstein I total knee prosthesis. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2000;380:17-29.
20. Weber AB, Worland RL, Keenan J, Van Bowen J. A study of polyethylene and modularity issues in > 1,000 posterior cruciate-retaining knees at 5 to 11 years. *The Journal of arthroplasty*. 2002;17(8):987-91.
21. Anhang I. Qualitätsindikatoren mit Rechenregeln 2016 KEP-Knieendoprothesenversorgung. 2017.

22. Wengler A, Nimptsch U, Mansky T. Hip and knee replacement in Germany and the USA: analysis of individual inpatient data from German and US hospitals for the years 2005 to 2011. *Deutsches Ärzteblatt International*. 2014;111(23-24):407.
23. Mittlmeier T, Beck M, Bosch U, Wichelhaus A. Periprothetische Frakturen des Kniegelenkes. *Der Orthopäde*. 2016;45(1):54-64.
24. Gruner A, Hockertz T, Reilmann H. Die periprothetische Fraktur. *Der Unfallchirurg*. 2004;107(1):35-49.
25. Gratz S, Höffken H, Kaiser J, Behr T, Strosche H, Reize P. Diagnostik bei schmerzhafter Knieprothese. 2008.
26. Kösters C, Stange R, Raschke M. Periprothetische Frakturen bei Knieendoprothese. *Trauma und Berufskrankheit*. 2012;14(3):177-83.
27. Hamel MB, Henderson WG, Khuri SF, Daley J. Surgical outcomes for patients aged 80 and older: morbidity and mortality from major noncardiac surgery. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2005;53(3):424-9.
28. Decking R, Claes L. 4.1 Knochenverlust durch fremdkörper-induzierte Osteolysen. *AE-Manual der Endoprothetik: Hüfte und Hüftrevision*. 2011:83.
29. Napp M, Frank M, Witt M. Pathologische Fraktur des distalen Femurs bei Knie-TEP. *Der Orthopäde*. 2009;38(10):970.
30. Deutschland E. *EPRD Jahresbericht 2016*. 2016.
31. Dumbleton JH, Manley MT, Edidin AA. A literature review of the association between wear rate and osteolysis in total hip arthroplasty. *The Journal of arthroplasty*. 2002;17(5):649-61.
32. Koulouvaris P, Ly K, Ivashkiv LB, Bostrom MP, Nestor BJ, Sculco TP, et al. Expression profiling reveals alternative macrophage activation and impaired osteogenesis in periprosthetic osteolysis. *Journal of Orthopaedic Research*. 2008;26(1):106-16.
33. Goodman SB. Wear particles, periprosthetic osteolysis and the immune system. *Biomaterials*. 2007;28(34):5044-8.
34. Wooley P, Schwarz E. Aseptic loosening. *Gene therapy*. 2004;11(4):402-7.
35. Fraser JF, Werner S, Jacofsky DJ. Wear and loosening in total knee arthroplasty: a quick review. *The journal of knee surgery*. 2015;28(02):139-44.
36. Hallab NJ, Jacobs JJ. Biologic effects of implant debris. *Bulletin of the NYU hospital for joint diseases*. 2009;67(2):182.
37. Purdue PE, Koulouvaris P, Potter HG, Nestor BJ, Sculco TP. The cellular and molecular biology of periprosthetic osteolysis. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 2007;454:251-61.
38. Purdue PE, Koulouvaris P, Nestor BJ, Sculco TP. The central role of wear debris in periprosthetic osteolysis. *HSS Journal*. 2006;2(2):102-13.
39. Bahraminasab M, Sahari B, Edwards K, Farahmand F, Hong TS, Naghibi H. Material tailoring of the femoral component in a total knee replacement to reduce the problem of aseptic loosening. *Materials & Design (1980-2015)*. 2013;52:441-51.
40. Bitar D, Parvizi J. Biological response to prosthetic debris. *World journal of orthopedics*. 2015;6(2):172.
41. Oonishi H, Ueno M, Kim SC, Oonishi H, Iwamoto M, Kyomoto M. Ceramic versus cobalt-chrome femoral components; wear of polyethylene insert in total knee prosthesis. *The Journal of arthroplasty*. 2009;24(3):374-82.
42. Spinelli M, Carmignato S, Affatato S, Viceconti M. CMM-based procedure for polyethylene non-congruous unicompartmental knee prosthesis wear assessment. *Wear*. 2009;267(5-8):753-6.
43. Firkins P, Tipper J, Saadatzadeh M, Ingham E, Stone M, Farrar R, et al. Quantitative analysis of wear and wear debris from metal-on-metal hip prostheses tested in a physiological hip joint simulator. *Bio-Medical Materials and Engineering*. 2001;11(2):143-57.

44. Smith S, Li B, Buniya A, Lin SH, Scholes S, Johnson G, et al. In vitro wear testing of a contemporary design of reverse shoulder prosthesis. *Journal of biomechanics*. 2015;48(12):3072-9.
45. Saikko V, Vuorinen V, Revitzer H. Analysis of UHMWPE wear particles produced in the simulation of hip and knee wear mechanisms with the RandomPOD system. *Biotribology*. 2015;1:30-4.
46. Paulus AC, Franke M, Kraxenberger M, Schröder C, Jansson V, Utschneider S. PMMA third-body wear after unicondylar knee arthroplasty decouples the UHMWPE wear particle generation in vitro. *BioMed research international*. 2015;2015.
47. Wolff J. Das gesetz der transformation. *Transformation der knochen*. 1892.
48. Brinckmann P, Frobin W, Leivseth G. *Orthopädische Biomechanik*: Georg Thieme Verlag; 2000.
49. Sandberg R, Balkfors B, Henricson A, Westlin N. Stability tests in knee ligament injuries. *Archives of orthopaedic and traumatic surgery*. 1986;106(1):5-7.
50. Moll K-J, Moll M. *Kurzlehrbuch Anatomie*. München, Urban&Fischer. 2000.
51. Roos H. Increased risk of knee and hip arthrosis among elite athletes. Lower level exercise and sports seem to be "harmless". *Lakartidningen*. 1998;95(42):4606-10.
52. Brittberg M, Lindahl A, Nilsson A, Ohlsson C, Isaksson O, Peterson L. Treatment of deep cartilage defects in the knee with autologous chondrocyte transplantation. *New england journal of medicine*. 1994;331(14):889-95.
53. Wessinghage D. Themistocles Gluck. *Zeitschrift für Orthopädie und ihre Grenzgebiete*. 1991;129(05):383-8.
54. Wessinghage D. Themistocles Gluck: Von der Organexstirpation zum Gelenkersatz. *Deutsches Ärzteblatt*. 1995;92:1615-9.
55. Gluck T. Die experimentelle und klinische Erforschung allgemeiner und organischer Ersatzprobleme durch die Chirurgie des 19. Jahrhunderts *Arch Klin Chir*. 1931;167:626.
56. Rehart S, Kerschbaumer F. Endoprothetik an der Hand. *Der Orthopäde*. 2003;32(9):779-83.
57. Zange J. Th. Gluck zum Gedächtnis. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 1942;151(2):101-6.
58. Wessinghage D. Historische Aspekte des Gelenkersatzes. *Der Orthopäde*. 2000;29(12):1067-71.
59. Pean J. Des moyens prosthétiques destinés à obtenir la réparation de parties osseuses. *Gaz Hop Paris*. 1894;67:291.
60. Koch H, Schofer M, Fuchs-Winkelmann S, Lakemeier S. Verwendung von Fremdmaterialien in der Endoprothetik. *Der Orthopäde*. 2010;39(1):75-9.
61. Walldius B. Arthroplasty of the knee using an endoprosthesis. *Acta orthopaedica scandinavica*. 1957;28(sup24):1-112.
62. Young HH. Use of a hinged vitallium prosthesis for arthroplasty of the knee: a preliminary report. *JBJS*. 1963;45(8):1627-42.
63. Baena JC, Wu J, Peng Z. Wear performance of UHMWPE and reinforced UHMWPE composites in arthroplasty applications: a review. *Lubricants*. 2015;3(2):413-36.
64. Elke R. Partikelkrankheit. *Der Orthopäde*. 2001;30(5):258-65.
65. Shiers L. Arthroplasty of the knee: preliminary report of a new method. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1954;36(4):553-60.
66. Young H, editor USE OF HINGED VITALLIUM PROSTHESIS (YOUNG TYPE) FOR ARTHROPLASTY OF KNEE. *JOURNAL OF BONE AND JOINT SURGERY-AMERICAN VOLUME*; 1971: *JOURNAL BONE JOINT SURGERY INC 20 PICKERING ST, NEEDHAM, MA 02192*.
67. Engelbrecht E, Siegel A, Rottger J, Buchholz H. Statistics of total knee replacement: partial and total knee replacement, design St. Georg: a review of a 4-year observation. *Clinical orthopaedics and related research*. 1976(120):54-64.

68. Gunston FH. Polycentric knee arthroplasty: prosthetic simulation of normal knee movement. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1971;53(2):272-7.
69. Lexer E, PELTIER LF. Joint transplantation. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 1985;197:4-10.
70. Charnley J. *Low friction arthroplasty of the hip: theory and practice*: Springer Science & Business Media; 2012.
71. Rahaman MN, Yao A, Bal BS, Garino JP, Ries MD. Ceramics for prosthetic hip and knee joint replacement. *Journal of the American Ceramic Society*. 2007;90(7):1965-88.
72. Colizza WA, Insall JN, Scuderi GR. The posterior stabilized total knee prosthesis. Assessment of polyethylene damage and osteolysis after a ten-year-minimum follow-up. *JBJS*. 1995;77(11):1713-20.
73. Landy MM, Walker PS. Wear of ultra-high-molecular-weight polyethylene components of 90 retrieved knee prostheses. *The Journal of arthroplasty*. 1988;3:S73-S85.
74. Heimke G, Leyen S, Willmann G. Knee arthroplasty: recently developed ceramics offer new solutions. *Biomaterials*. 2002;23(7):1539-51.
75. Jamali AA, Scott RD, Rubash HE, Freiberg AA. Unicompartamental knee arthroplasty: past, present, and future. *Am J Orthop (Belle Mead NJ)*. 2009;38(1):17-23.
76. Barrett D, Biswas S, MacKenney R. The Oxford knee replacement. A review from an independent centre. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1990;72(5):775-8.
77. Vorlat P, Verdonk R, Schauvlieghe H. The Oxford unicompartamental knee prosthesis: a 5-year follow-up. *Knee Surgery, Sports Traumatology, Arthroscopy*. 2000;8(3):154-8.
78. Europe P. *Plastics- The facts 2014/2015. The unknown life of plastics*. 2015.
79. Blunn G, Del Preva EB, Costa L, Fisher J, Freeman M. Ultra high molecular-weight polyethylene (UHMWPE) in total knee replacement: fabrication, sterilisation and wear. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2002;84(7):946-9.
80. Lewis G. Properties of crosslinked ultra-high-molecular-weight polyethylene. *Biomaterials*. 2001;22(4):371-401.
81. Thull R. *Werkstoffe von Implantaten im Bewegungsapparat. Orthopädie und Unfallchirurgie up2date*. 2009;4(01):35-48.
82. Jacofsky DJ. Highly cross-linked polyethylene in total knee arthroplasty: in the affirmative. *J Arthroplasty*. 2008;23(7 Suppl):28-30.
83. Polyethylen (PE). <https://www.kunststoffe.de/a/article/article-254120>.
84. Eyerer P. *Kunststoffe in der Gelenkendoprothetik. Materialwissenschaft und Werkstofftechnik*. 1986;17(10):384-91.
85. Testing ASf, Materials. *Standard Specification for Ultra-high-molecular Weight Polyethylene Powder and Fabricated Form for Surgical Implants*: ASTM International; 2004.
86. Schmidt R. *Werkstoffverhalten in biologischen Systemen: Grundlagen, Anwendungen, Schädigungsmechanismen, Werkstoffprüfung*: Springer-Verlag; 2013.
87. Risse A. *Fertigungsverfahren der Mechatronik, Feinwerk- und Präzisionsgerätetechnik*: Springer-Verlag; 2012.
88. Michaeli W, Bührig-Polaczek A. *Handbuch Urformen*: Carl Hanser Verlag GmbH Co KG; 2013.
89. Herfurth K. *Urformen*. Dubbel: Springer; 2005. p. S4-S23.
90. Samad MA, Sinha SK. Mechanical, thermal and tribological characterization of a UHMWPE film reinforced with carbon nanotubes coated on steel. *Tribology international*. 2011;44(12):1932-41.
91. Norris JA, Stabile KJ, Jinnah RH. An introduction to tribology. *Journal of surgical orthopaedic advances*. 2008;17(1):2-5.
92. Dowson D. Bio-tribology. *Faraday discussions*. 2012;156:9-30; discussion 87-103.
93. Bartel DL, Bicknell V, Wright T. The effect of conformity, thickness, and material on stresses in ultra-high molecular weight components for total joint replacement. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1986;68(7):1041-51.

94. Bragdon CR, Jasty M, Muratoglu OK, O'Connor DO, Harris WH. Third-body wear of highly cross-linked polyethylene in a hip simulator. *The Journal of arthroplasty*. 2003;18(5):553-61.
95. Cadambi A, Engh GA, Dwyer KA, Vinh TN. Osteolysis of the distal femur after total knee arthroplasty. *The Journal of Arthroplasty*. 1994;9(6):579-94.
96. Huang C-H, Liao J-J, Cheng C-K. Fixed or mobile-bearing total knee arthroplasty. *Journal of orthopaedic surgery and research*. 2007;2(1):1.
97. Jerosch J, Heisel J. *Knieendoprothetik: Indikationen· Operationstechnik Nachbehandlung· Begutachtung*: Springer-Verlag; 2013.
98. Lewis G. Polyethylene wear in total hip and knee arthroplasties. *Journal of biomedical materials research*. 1997;38(1):55-75.
99. Muratoglu OK, Burroughs BR, Bragdon CR, Christensen S, Lozynsky A, Harris WH. Knee simulator wear of polyethylene tibias articulating against explanted rough femoral components. *Clinical Orthopaedics and Related Research (1976-2007)*. 2004;428:108-13.
100. Muratoglu OK, Ruberti J, Melotti S, Spiegelberg SH, Greenbaum ES, Harris WH. Optical analysis of surface changes on early retrievals of highly cross-linked and conventional polyethylene tibial inserts. *The Journal of arthroplasty*. 2003;18:42-7.
101. Rieker CB, Konrad R, Schön R, Schneider W, Abt NA. In vivo and in vitro surface changes in a highly cross-linked polyethylene. *The Journal of arthroplasty*. 2003;18:48-54.
102. Rostoker W, Chao E, Galante J. The appearances of wear on polyethylene—a comparison of in vivo and in vitro wear surfaces. *Journal of biomedical materials research*. 1978;12(3):317-35.
103. Tamura J, Clarke IC, Kawanabe K, Akagi M, Good VD, Williams PA, et al. Micro-wear patterns on UHMWPE tibial inserts in total knee joint simulation. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2002;61(2):218-25.
104. Wimmer MA. *Wear of the polyethylene component created by rolling motion of the artificial knee joint*: Shaker; 1999.
105. Abdelgaied A, Fisher J, Jennings LM. A comprehensive combined experimental and computational framework for pre-clinical wear simulation of total knee replacements. *Journal of the mechanical behavior of biomedical materials*. 2018;78:282-91.
106. Abdel-Jaber S, Belvedere C, Leardini A, Affatato S. Wear simulation of total knee prostheses using load and kinematics waveforms from stair climbing. *J Biomech*. 2015;48(14):3830-6.
107. Blunn GW, Walker PS, Joshi A, Hardinge K. The dominance of cyclic sliding in producing wear in total knee replacements. *Clin Orthop Relat Res*. 1991(273):253-60.
108. Dennis DA, Komistek RD. Kinematics of mobile-bearing total knee arthroplasty. *Instr Course Lect*. 2005;54:207-20.
109. Heisel C, Thomsen M, Jakubowitz E, Kretzer J. Partikelfreisetzung bei Metall-Metall-Gleitpaarungen. *Der Orthopäde*. 2008;37(7):644-9.
110. Drees P, Eckardt A, Gay RE, Gay S, Huber LC. Molekulare Signalwege der aseptischen Endoprothesenlockerung/Molecular pathways in aseptic loosening of orthopaedic endoprosthesis. 2008.
111. McEwen HM, Barnett PI, Bell CJ, Farrar R, Auger DD, Stone MH, et al. The influence of design, materials and kinematics on the in vitro wear of total knee replacements. *J Biomech*. 2005;38(2):357-65.
112. Muhs D, Wittel H, Jannasch D, Voßiek J. *Tribologie. Roloff/Matek Maschinenelemente: Normung Berechnung Gestaltung*. 2007:71-88.
113. Affatato S, Leardini W, Rocchi M, Toni A, Viceconti M. Investigation on wear of knee prostheses under fixed kinematic conditions. *Artificial organs*. 2008;32(1):13-8.

114. Muratoglu OK, Greenbaum ES, Bragdon CR, Jasty M, Freiberg AA, Harris WH. Surface analysis of early retrieved acetabular polyethylene liners: a comparison of conventional and highly crosslinked polyethylenes. *J Arthroplasty*. 2004;19(1):68-77.
115. Rostoker W. The appearances of wear on polyethylene--a comparison of in vivo and in vitro wear surfaces. *J Biomed Mater Res*. 1978;12(3):317-35.
116. Willie BM, Gingell DT, Bloebaum RD, Hofmann AA. Possible explanation for the white band artifact seen in clinically retrieved polyethylene tibial components. *J Biomed Mater Res*. 2000;52(3):558-66.
117. Wright TM. Polyethylene in knee arthroplasty: what is the future? *Clin Orthop Relat Res*. 2005;440:141-8.
118. Stratton-Powell AA, Pasko KM, Brockett CL, Tipper JL. The Biologic Response to Polyetheretherketone (PEEK) Wear Particles in Total Joint Replacement: A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res*. 2016;474(11):2394-404.
119. Wang M, Ketheesan N, Peng Z. Investigations of wear particles and selected cytokines in human osteoarthritic knee joints. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part H, Journal of engineering in medicine*. 2014;228(11):1176-82.
120. Hirakawa K, Bauer TW, Stulberg BN, Wilde AH. Comparison and quantitation of wear debris of failed total hip and total knee arthroplasty. *J Biomed Mater Res*. 1996;31(2):257-63.
121. Margevicius KJ, Bauer TW, McMahon JT, Brown SA, Merritt K. Isolation and characterization of debris in membranes around total joint prostheses. *J Bone Joint Surg Am*. 1994;76(11):1664-75.
122. Schmalzried TP, Jasty M, Harris WH. Periprosthetic bone loss in total hip arthroplasty. Polyethylene wear debris and the concept of the effective joint space. *The Journal of bone and joint surgery American volume*. 1992;74(6):849-63.
123. Willert HG, Semlitsch M. Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses. *Journal of biomedical materials research*. 1977;11(2):157-64.
124. Blaine TA, Rosier RN, Puzas JE, Looney RJ, Reynolds PR, Reynolds SD, et al. Increased levels of tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 protein and messenger RNA in human peripheral blood monocytes due to titanium particles. *J Bone Joint Surg Am*. 1996;78(8):1181-92.
125. Ingham E, Green TR, Stone MH, Kowalski R, Watkins N, Fisher J. Production of TNF-alpha and bone resorbing activity by macrophages in response to different types of bone cement particles. *Biomaterials*. 2000;21(10):1005-13.
126. Maloney WJ, James RE, Smith RL. Human macrophage response to retrieved titanium alloy particles in vitro. *Clin Orthop Relat Res*. 1996(322):268-78.
127. Merkel KD, Erdmann JM, McHugh KP, Abu-Amer Y, Ross FP, Teitelbaum SL. Tumor necrosis factor-alpha mediates orthopedic implant osteolysis. *Am J Pathol*. 1999;154(1):203-10.
128. Noordin S, Masri B. Periprosthetic osteolysis: genetics, mechanisms and potential therapeutic interventions. *Canadian journal of surgery Journal canadien de chirurgie*. 2012;55(6):408-17.
129. Nakashima Y, Sun DH, Trindade MC, Maloney WJ, Goodman SB, Schurman DJ, et al. Signaling pathways for tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6 expression in human macrophages exposed to titanium-alloy particulate debris in vitro. *J Bone Joint Surg Am*. 1999;81(5):603-15.
130. Wimhurst JA, Brooks RA, Rushton N. Inflammatory responses of human primary macrophages to particulate bone cements in vitro. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 2001;83(2):278-82.
131. Bläsius K. e. motion Knieprothesensystem. *Endoprothesenatlas KNIE*. 2008:10-1.
132. Stukenborg-Colsman C, Ostermeier S, Hurschler C, Wirth CJ. Tibiofemoral contact stress after total knee arthroplasty: comparison of fixed and mobile-bearing inlay designs. *Acta orthopaedica Scandinavica*. 2002;73(6):638-46.

133. Morra EA, Postak PD, Plaxton NA, Greenwald AS. The effects of external torque on polyethylene tibial insert damage patterns. *Clinical Orthopaedics and Related Research* (1976-2007). 2003;410:90-100.
134. Stukenborg-Colsman C, Ostermeier S, Hurschler C, Wirth CJ. Tibiofemoral contact stress after total knee arthroplasty: comparison of fixed and mobile-bearing inlay designs. *Acta Orthop Scand*. 2002;73(6):638-46.
135. McEwen HM, Fisher J, Goldsmith AA, Auger DD, Hardaker C, Stone MH. Wear of fixed bearing and rotating platform mobile bearing knees subjected to high levels of internal and external tibial rotation. *Journal of materials science Materials in medicine*. 2001;12(10-12):1049-52.
136. Hudson EA, de Paula HMC, Ferreira GMD, Ferreira GMD, Hespanhol MDC, da Silva LHM, et al. Thermodynamic and kinetic analyses of curcumin and bovine serum albumin binding. *Food chemistry*. 2018;242:505-12.
137. Bennett KG. ASTM INTERNATIONAL Designation F1877 - 05. Standard Practice for Characterization of Particles.
138. Lu C, Mai Y-W. Influence of aspect ratio on barrier properties of polymer-clay nanocomposites. *Physical review letters*. 2005;95(8):088303.
139. Hackenbroch MH. *Arthrosen: Basiswissen zu Klinik, Diagnostik und Therapie; 44 Tabellen*: Thieme; 2002.
140. Michael JW, Schlüter-Brust KU, Eysel P. Zertifizierte Fortbildung (cme)-Epidemiologie, Ätiologie, Diagnostik und Therapie der Gonarthrose. *Deutsches Arzteblatt-Arztliche Mitteilungen-Ausgabe B*. 2010;107(9):152.
141. Shanbhag AS, Bailey HO, Hwang DS, Cha CW, Eror NG, Rubash HE. Quantitative analysis of ultrahigh molecular weight polyethylene (UHMWPE) wear debris associated with total knee replacements. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2000;53(1):100-10.
142. WILLERT H-G, Bertram H, BUCHHORN GH. Osteolysis in alloarthroplasty of the hip: the role of ultra-high molecular weight polyethylene wear particles. *Clinical Orthopaedics and Related Research®*. 1990;258:95-107.
143. Willert HG, Semlitsch M. Reactions of the articular capsule to wear products of artificial joint prostheses. *Journal of biomedical materials research*. 1977;11(2):157-64.
144. Gravius S, Mumme T, Delank K, Eckardt A, Maus U, Andereya S, et al. Immunhistochemische Analyse periprothetischer Osteolysen aseptischer Hüftprothesenlockerungen. *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie*. 2007;145(02):169-75.
145. Zichner L. Periprothetische Osteolysen als Ursache für Endoprothesenlockerung. *Bisphosphonattherapie von Knochenerkrankungen*: Springer; 2001. p. 118-24.
146. Windhagen H, von Eisenhart-Rothe R. *Aktuelles aus dem Endoprothesenregister Deutschland*. Springer; 2020.
147. Deutschland E. *Jahresbericht 2020 Mit Sicherheit mehr Qualität*. 2017.
148. Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, Gavriloic J, Black J, Peoc'h M. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *JBJS*. 2000;82(4):457.
149. Grillini L, Affatato S. How to measure wear following total hip arthroplasty. *Hip International*. 2013;23(3):233-42.
150. Revell P, Al-Saffar N, Kobayashi A. Biological reaction to debris in relation to joint prostheses. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 1997;211(2):187-97.
151. Affatato S, Spinelli M, Zavalloni M, Mazzega-Fabbro C, Viceconti M. Tribology and total hip joint replacement: current concepts in mechanical simulation. *Medical engineering & physics*. 2008;30(10):1305-17.

152. Catelas I, Bobyn JD, Medley JB, Krygier JJ, Zukor DJ, Petit A, et al. Effects of digestion protocols on the isolation and characterization of metal–metal wear particles. I. Analysis of particle size and shape. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2001;55(3):320-9.
153. Catelas I, Bobyn JD, Medley JJ, Zukor DJ, Petit A, Huk OL. Effects of digestion protocols on the isolation and characterization of metal–metal wear particles. II. Analysis of ion release and particle composition. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2001;55(3):330-7.
154. Petit A, Catelas I, Antoniou J, Zukor DJ, Huk OL. Differential apoptotic response of J774 macrophages to alumina and ultra-high-molecular-weight polyethylene particles. *Journal of orthopaedic research*. 2002;20(1):9-15.
155. Sieving A, Wu B, Mayton L, Nasser S, Wooley PH. Morphological characteristics of total joint arthroplasty-derived ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) wear debris that provoke inflammation in a murine model of inflammation. *Journal of biomedical materials research Part A*. 2003;64(3):457-64.
156. Revell PA. The combined role of wear particles, macrophages and lymphocytes in the loosening of total joint prostheses. *Journal of the Royal Society Interface*. 2008;5(28):1263-78.
157. Purdue PE. Alternative macrophage activation in periprosthetic osteolysis. *Autoimmunity*. 2008;41(3):212-7.
158. Purdue PE, Koulouvaris P, Nestor BJ, Sculco TP. The central role of wear debris in periprosthetic osteolysis. *HSS Journal®*. 2006;2(2):102-13.
159. Goodman SB, Gibon E, Yao Z. The basic science of periprosthetic osteolysis. *Instructional course lectures*. 2013;62:201.
160. Green T, Fisher J, Stone M, Wroblewski B, Ingham E. Polyethylene particles of a 'critical size' are necessary for the induction of cytokines by macrophages in vitro. *Biomaterials*. 1998;19(24):2297-302.
161. Matthews JB, Besong AA, Green TR, Stone MH, Wroblewski BM, Fisher J, et al. Evaluation of the response of primary human peripheral blood mononuclear phagocytes to challenge with in vitro generated clinically relevant UHMWPE particles of known size and dose. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2000;52(2):296-307.
162. Ingram JH, Stone M, Fisher J, Ingham E. The influence of molecular weight, crosslinking and counterface roughness on TNF-alpha production by macrophages in response to ultra high molecular weight polyethylene particles. *Biomaterials*. 2004;25(17):3511-22.
163. Sieving A, Wu B, Mayton L, Nasser S, Wooley PH. Morphological characteristics of total joint arthroplasty-derived ultra-high molecular weight polyethylene (UHMWPE) wear debris that provoke inflammation in a murine model of inflammation. *Journal of Biomedical Materials Research Part A: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2003;64(3):457-64.
164. Plumlee K, Schwartz C. Investigating UHMWPE wear mechanisms by decomposing wear debris distributions. *Wear*. 2011;271(9-10):2208-12.
165. Bhambri S, Laurent M, Campbell P, Gilbertson L, Lin S, editors. *Morphology of Wear Particles of Heavily Crosslinked Polyethylene*. Transactions of the 45th Annual Meeting of the Orthopaedic Research Society; 1999.
166. Landry ME, Blanchard CR, Mabrey JD, Wang X, Agrawal CM. Morphology of in vitro generated ultrahigh molecular weight polyethylene wear particles as a function of contact conditions and material parameters. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official*

- Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials. 1999;48(1):61-9.
167. Räsänen P, Paavolainen P, Sintonen H, Koivisto A-M, Blom M, Ryyänen O-P, et al. Effectiveness of hip or knee replacement surgery in terms of quality-adjusted life years and costs. *Acta orthopaedica*. 2007;78(1):108-15.
168. Muratoglu OK, Rubash HE, Bragdon CR, Burroughs BR, Huang A, Harris WH. Simulated normal gait wear testing of a highly cross-linked polyethylene tibial insert. *The Journal of arthroplasty*. 2007;22(3):435-44.
169. Carmignato S, Spinelli M, Affatato S, Savio E. Uncertainty evaluation of volumetric wear assessment from coordinate measurements of ceramic hip joint prostheses. *Wear*. 2011;270(9-10):584-90.
170. Hall R, Unsworth A, Craig P, Hardaker C, Siney P, Wroblewski B. Measurement of wear in retrieved acetabular sockets. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 1995;209(4):233-42.
171. Smith S, Unsworth A. A comparison between gravimetric and volumetric techniques of wear measurement of UHMWPE acetabular cups against zirconia and cobalt-chromium-molybdenum femoral heads in a hip simulator. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 1999;213(6):475-83.
172. Schappo H, Gindri IM, Cubillos PO, Maru MM, Salmoria GV, Roesler CR. Scanning electron microscopy and energy-dispersive X-ray spectroscopy as a valuable tool to investigate the ultra-high-molecular-weight polyethylene wear mechanisms and debris in Hip implants. *The Journal of Arthroplasty*. 2018;33(1):258-62.
173. Utzschneider S, Paulus A, Datz J-C, Schroeder C, Sievers B, Wegener B, et al. Influence of design and bearing material on polyethylene wear particle generation in total knee replacement. *Acta biomaterialia*. 2009;5(7):2495-502.
174. Stojilovic N, Ehrman J, Bender E, Tokash J, Ramsier R, Kovacik M. Analysis of prosthetic knee wear debris extracted from synovial fluid. *Applied surface science*. 2006;252(10):3760-6.
175. Suñer S, Bladen CL, Gowland N, Tipper JL, Emami N. Investigation of wear and wear particles from a UHMWPE/multi-walled carbon nanotube nanocomposite for total joint replacements. *Wear*. 2014;317(1-2):163-9.
176. Minoda Y, Kobayashi A, Iwaki H, Miyaguchi M, Kadoya Y, Ohashi H, et al. Polyethylene wear particle generation in vivo in an alumina medial pivot total knee prosthesis. *Biomaterials*. 2005;26(30):6034-40.
177. Mueller-Rath R, Kleffner B, Andereya S, Mumme T, Wirtz DC. Measures for reducing ultra-high-molecular-weight polyethylene wear in total knee replacement: a simulator study/Reduzierter UHMWPE-Abrieb im Rahmen der Knieendoprothetik: eine Simulatorstudie. *Biomedical Engineering/Biomedizinische Technik*. 2007;52(4):295-300.
178. Medhekar V, Thompson RW, Wang A, McGimpsey WG. Modeling the oxidative degradation of ultra-high-molecular-weight polyethylene. *Journal of applied polymer science*. 2003;87(5):814-26.
179. Toohey KS, Blanchet TA, Heckelman DD. Effect of accelerated aging conditions on resultant depth-dependent oxidation and wear resistance of UHMWPE joint replacement bearing materials. *Wear*. 2003;255(7-12):1076-84.
180. Besong A, Tipper J, Ingham E, Stone M, Wroblewski B, Fisher J. Quantitative comparison of wear debris from UHMWPE that has and has not been sterilised by gamma irradiation. *The Journal of bone and joint surgery British volume*. 1998;80(2):340-4.
181. Wang L, Isaac G, Wilcox R, Jones A, Thompson J. Finite element analysis of polyethylene wear in total hip replacement: A literature review. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part H: Journal of Engineering in Medicine*. 2019;233(11):1067-88.
182. Streicher R. Sterilization and long-term aging of medical-grade UHMWPE. *Radiation Physics and Chemistry*. 1995;46(4-6):893-6.

183. Jerosch J, Fuchs S, Schmidt T, Reichelt R. Rasterelektronenmikroskopische Untersuchungen morphologischer Veränderungen am Werkstoff ultrahochmolekulares Polyethylen (UHMWPE) nach verschiedenen Bearbeitungsschritten-Scanning Electron Microscopic Studies of Morphological Changes in UHMWPE Induced by Various Forms of Machining. *Biomedizinische Technik/Biomedical Engineering*. 1996;41(5):138-42.
184. Bracco P, Bellare A, Bistolfi A, Affatato S. Ultra-high molecular weight polyethylene: influence of the chemical, physical and mechanical properties on the wear behavior. A review. *Materials*. 2017;10(7):791.
185. Edidin A, Jewett C, Kalinowski A, Kwarteng K, Kurtz S. Degradation of mechanical behavior in UHMWPE after natural and accelerated aging. *Biomaterials*. 2000;21(14):1451-60.
186. Edidin A, Herr M, Villarraga M, Muth J, Yau S, Kurtz S. Accelerated aging studies of UHMWPE. I. Effect of resin, processing, and radiation environment on resistance to mechanical degradation. *Journal of Biomedical Materials Research: An Official Journal of The Society for Biomaterials, The Japanese Society for Biomaterials, and The Australian Society for Biomaterials and the Korean Society for Biomaterials*. 2002;61(2):312-22.
187. Baker D, Hastings R, Pruitt L. Compression and tension fatigue resistance of medical grade ultra high molecular weight polyethylene: the effect of morphology, sterilization, aging and temperature. *Polymer*. 2000;41(2):795-808.
188. F-16 AS. Standard Practice for Characterization of Particles. 2016.
189. Institution BS. BS ISO 17853: 2011 wear of implant materials–polymer and metal wear particles–isolation and characterization. British Standards Institute London; 2011.

# DANKSAGUNG

Hiermit möchte ich mich bei all denen bedanken, die mich bei meinem experimentellen Dissertationsvorhaben unterstützt haben.

In erster Linie möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Dipl.-Ing. Volkmar Jansson und meinen Betreuern Prof. Dr. med. Bernd Wegener und Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Paulus für die Idee und die Überlassung des Themas danken. Ebenso bedanke ich bei Priv.-Doz. Dr. med. Julian Fürmetz für seine Betreuung.

Bei Priv.-Doz. Dr. med. Alexander Paulus möchte ich mich insbesondere für die kollegiale und freundschaftliche Atmosphäre bedanken, die stets unermüdlich war und auch nach studentisch oder beruflich bedingten Pausen nicht weniger wurde.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Crispin, der mich in der statistischen Auswertung der Ergebnisse unterstützt hat.

Zudem danke ich Herrn Kraxenberger für die regelmäßige Unterstützung bei allen Fragestellungen im Labor und allen weiteren technischen Problemen.

Besonderer Dank gebührt meinen Eltern und meiner Schwester, die mit der größten denkbaren Rückendeckung all meine Vorhaben kritisch hinterfragen und dennoch immer bedingungslos unterstützen.

Ein abschließender Dank gebührt meinem Verlobten, der die Liebe zur wissenschaftlichen Arbeit in mir hervorbrachte und von dem ich wissenschaftlich, nicht nur während meiner Dissertation, viel lernen durfte.

Diese Arbeit ist meiner verstorbenen Oma gewidmet. Ohne dich Omi, wäre ich nie Ärztin geworden und mit Abschluss dieser Arbeit weiß ich, du könntest stolzer nicht sein.

# EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG

Klietz, Marie-Luise

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt,

dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

„Einfluss der Lagerungsdauer und Lagerungsmethodik von Testserum aus dem Kniegelenksimulator auf die Partikelanalyse“

selbständig 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.

Münster, 18.04.2022

Marie-Luise Klietz

---

Ort, Datum

Unterschrift Doktorand