



ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ
ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ
ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΟ ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΣΠΟΥΔΩΝ

«ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ ΤΩΝ ΟΣΤΩΝ»

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΟΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ : ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΓΕΩΡΓΙΟΣ Π. ΛΥΡΙΤΗΣ

ΕΡΓΑΣΤΗΡΙΟ ΕΡΕΥΝΑΣ ΠΑΘΗΣΕΩΝ ΜΥΟΣΚΕΛΕΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ «Θ.ΓΑΡΟΦΑΛΙΔΗΣ»

ΔΙΕΥΘΥΝΤΡΙΑ : ΚΑΘΗΓΗΤΡΙΑ Ι. ΔΟΝΤΑ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΓΕΩΡΓΑΚΟΠΟΥΛΟΣ ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

«ΑΣΗΠΤΗ ΧΑΛΑΡΩΣΗ ΙΣΧΙΟΥ»

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ: ΠΑΠΑΪΩΑΝΝΟΥ ΝΙΚΟΛΑΟΣ
ΑΝ. ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ ΟΡΘΟΠΑΙΔΙΚΗΣ

ΑΘΗΝΑ 2015

Βιογραφικό σημείωμα

ΓΕΩΡΓΑΚΟΠΟΥΛΟΣ Ν. ΠΑΝΑΓΙΩΤΗΣ

Ειδικευόμενος ορθοπαιδικής χειρουργικής και τραυματολογίας

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ 2015

1. ΠΡΟΣΩΠΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Όνομα : Γεωργακοπουλος Ν. Παναγιώτης

Ημερομηνία γέννησης: 10 Απριλίου , 1983

Τόπος γέννησης: Νίκαια, Αττική, Ελλάς

Εθνικότητα : Ελληνική

Διεύθυνση: Αφροδίτης 27, Δάσος Χαϊδαρίου, τ.κ.12462, Αττική, Ελλάδα

Επαγγελματική Διεύθυνση: Γενικό Νοσοκομείο Νικαίας - Πειραιώς, “Άγιος Παντελεήμων”, Ορθοπαιδική Κλινική, Φαναριωτών 3-5, τ.κ. 18454, Νίκαια, Αττική, Ελλάδα

Τηλεφωνο: +302114056736, +306983297587

e-mail: panayiotos_georgakopoulos@yahoo.gr,
panayiotos@gmail.com

2. ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Δευτεροβάθμια Εκπαίδευση:

1995-2001: 5^ο Γυμνάσιο και 3^ο Λύκειο Χαϊδαρίου, Αττικής

Βαθμός: Άριστα 19.1 / 20

Πανεπιστημιακή εκπαίδευση:

Οκτώβριος 2001 - Ιούλιος 2007: Πανεπιστήμιο Αθηνών, Ιατρική Σχολή

Βαθμός: Λείαν Καλώς 7.5 / 10

Μετεκπαιδευτικά σεμινάρια:

Μάρτιος 2014: AO Advanced Trauma Course - AO Ελλάδαος

Απρίλιος 2014: Βασικές δεξιότητες στην Ορθοπαιδική Χειρουργική – Βασιλικό Κολλέγιο των Χειρουργών, Εδιμβούργο, Ηνωμένο Βασίλειο

Ιούνιος 2014: Αντιμετώπιση Τραύματος Υποστήριξη Ζωής (ATLS) πιστοποίηση

Ξένες Γλώσσες:

Αγγλικά: Certificate of Proficiency in English (CPE), University of Cambridge.

Γαλλικά: Diplôme d'Etudes en Langue Française (DELFF),

Diplomas A1, A2, B1, B2.

Χρήση Υπολογιστών:

ECDL CORE CERTIFICATE:

1) Basic Concepts of IT 2) File managing / MS Windows XP 3) Word Processing / MS Word 4) Spreadsheets / MS Excel 5) Database / MS Access 6) Presentations / MS PowerPoint 7) Information and Communication / MS Internet Explorer, MS Outlook

3.ΕΡΓΑΣΙΑ ΣΤΗΝ ΠΡΩΤΟΒΑΘΜΙΑ ΠΕΡΙΘΑΛΨΗ

Νοέμβριος 2007- Νοέμβριος 2008:

Στα πλαίσια της στρατιωτικής θητείας υπηρεσία στη χειρουργική κλινική του 412 Γενικού Νοσοκομείου Ξάνθης και στη συνέχεια ως ιατρός στρατιωτικής μονάδος.

Απρίλιος 2009 - Ιούλιος 2010:

- Τρίμηνη εκπαίδευση στο “Βοστανείο” Γενικό Νοσοκομείο Μυτιλήνης, Ν.Λέσβου
- Αγροτικός Ιατρός στο Π.Ι. Στύψης Κ.Υ. Καλλονής , Ν.Λέσβου

4. ΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ

Οκτώβριος 2010- Ιούλιος 2011: Ειδικευόμενος Γενικής Χειρουργικής, Γενικό Νοσοκομείο Θήβας, Νομός Βοιωτίας.

- Συμμετοχή σε επεμβάσεις Γενικής Χειρουργικής
- Πραγματοποίηση μικροεπεμβάσεων σε εξωτερικούς ασθενείς
- Εφημερίες στο ΤΕΠ του νοσοκομείου

Νοέμβριος 2011- Νοέμβριος 2012: Ειδικευόμενος Ορθοπαιδικής, Γενικό Νοσοκομείο Άμφισσας, Ν.Φωκίδος

- Συμμετοχή και πραγματοποίηση ορθοπαιδικών επεμβάσεων
- Εφημερίες στο ΤΕΠ του νοσοκομείου
- Συμμετοχή στις εκπαιδευτικές και ερευνητικές δραστηριότητες της κλινικής

21/12/2012 – σήμερα: Ειδικευόμενος Ορθοπαιδικής Χειρουργικής, Γενικό Νοσοκομείο Νικαίας - Πειραιά "Άγιος Παντελεήμων" :

- Συμμετοχή και πραγματοποίηση ορθοπαιδικών επεμβάσεων
- Εφημερίες στο ΤΕΠ του νοσοκομείου
- Συμμετοχή στο Ε.Ι. Οστεοπόρωσης
- Συμμετοχή στις εκπαιδευτικές και ερευνητικές δραστηριότητες της κλινικής

5. ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΗ ΚΑΙ ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΔΡΑΣΤΗΡΙΟΤΗΤΑ

Οκτώβριος 2004 - Φεβρουάριος 2007: Εργαστήριο Έρευνας Χειρουργικής, 1η Προπαιδευτική Χειρουργική Κλινική, Ιπποκράτειο Γενικό Νοσοκομείο Αθηνών, Ιατρική Σχολή ΕΚΠΑ.

- Συμμετοχή στην ερευνητική ομάδα του εργαστηρίου, δημιουργία βάσης δεδομένων μετεγχειρητικής παρακολούθησης Ηπατοκυτταρικού Καρκίνου.
- Διοργάνωση 1ου Διεθνούς Συμποσίου Χειρουργικής Ήπατος-Χοληφόρων-Παγκρέατος (Ίδρυμα Ιατροβιολογικών Ερευνών, Ιούλιος 2006)

Νοέμβριος 2011- Νοέμβριος 2012: Γ.Ν.Ν. Άμφισσας. Συμμετοχή στις ερευνητικές δραστηριότητες της Ορθοπαιδικής κλινικής.

- Προφορική Ανακοίνωση στο 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας με τίτλο: “Τα μακροχρόνια αποτελέσματα της χρήσης αυτομετάγγισης στην ολική αρθροπλαστική του γόνατος. Προοπτική μελέτη”
- Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Μεταγγισιοθεραπείας με τίτλο: “Η περιεγχειρητική χρήση της ερυθροποιητίνης στην ολική αρθροπλαστική του ισχίου. Μία προοπτική τυχαιοποιημένη μελέτη ”

21/12/2012 – **σημερα:** Γ.Ν.Νικαίας-Πειραιώς «Άγιος Παντελεήμων»

- Αναρτημένη Ανακοίνωση στο 69ο Συνέδριο της ΕΕΧΟΤ (Οκτώβριος 2013) με τίτλο: “Μελέτη in vitro ευαισθησίας στελεχών staphylococcus (spp) που απομονώθηκαν σε ορθοπαιδικά τραύματα ”

6. ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΙΩΝ

- Ιατρικός Σύλλογος Πειραιά
- Ελληνική Εταιρία Χειρουργικής Ορθοπαιδικής και Τραυματολογίας (ΕΕΧΟΤ)
- Βρετανικός Ιατρικός Σύλλογος (GMC)

Περίληψη

Η ολική αρθροπλαστική του ισχίου είναι η περισσότερο διαδεδομένη και αποδεδειγμένα αποτελεσματική μέθοδος χειρουργικής αντιμετώπισης μιας σειράς παθήσεων και τραυματικών καταστάσεων που έχουν ως κοινή τους κατάληξη την καταστροφή της αρθρώσεως του ισχίου. Κατά την τεχνική αυτή οι πάσχουσες οστικές αρθρικές επιφάνειες της κοτύλης και της κεφαλής του μηριαίου απομακρύνονται και αντικαθίστανται με τεχνητά μέλη, τις προσθέσεις, που υποκαθιστούν την λειτουργία της άρθρωσης. Κύρια αιτία αποτυχίας μιας αρθροπλαστικής ισχίου στις περιπτώσεις που δεν συνυπάρχει κλινικά ή εργαστηριακά διεγνωσμένη λοίμωξη στην περιοχή, είναι το φαινόμενο που ονομάζουμε άσηπτη χαλάρωση υλικών. Η άσηπτη χαλάρωση των υλικών συνοδεύεται από οστεόλυση και παρατηρείται ακτινολογικά με αραίωση του οστού πέριξ των προσθετικών υλικών ή υποχώρηση των υλικών κοντά στις θέσεις αραίωσης. Κλινικά υπάρχει πόνος, δυσχέρεια βάδισης και ακόμα και η φυσιολογική φόρτιση στο πάσχον σκέλος μπορεί να οδηγήσει σε κάταγμα περιπροθετικά. Τα αίτια αποτυχίας μιας ολικής αρθροπλαστικής ισχίου με το φαινόμενο της άσηπτης χαλάρωσης και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται σε αυτό, είναι το αντικείμενο της παρούσας μελέτης.

Αίτια χαλάρωσης και μηχανισμοί

Τα προεγχειρητικά στοιχεία του ασθενούς που μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα της επέμβασης, ποικίλλουν. Πιο συγκεκριμένα, συστηματικά νοσήματα όπως ο διαβήτης, αγγειοπάθειες και ρευματολογικά νοσήματα που προσβάλλουν τα φυσιολογικά αγγεία έχουν άμεσο αντίκτυπο στην

μετεγχειρητική πορεία του ασθενούς. Διαταραχή της αγγείωσης σημαίνει διαταραχή της αιμάτωσης και άρα υποξία και διαταραχή της οστικής ανακατασκευής με αποτέλεσμα μεγαλύτερα ποσοστά άσηπτης χαλάρωσης στην κατηγορία αυτή των ασθενών. Επιπλέον νοσήματα των οστών όπως η οστεοπόρωση, διαταραχές της μετάλλωσης και λοιπές παθήσεις είναι αποδεδειγμένα αρνητικοί προγνωστικοί παράγοντες όσον αφορά την μακροχρόνια διατήρηση των υλικών μιας αρθροπλαστικής. Πέρα από τον ασθενή, η επιλογή των υλικών που θα χρησιμοποιηθούν προεγχειρητικά, φαίνεται πως έχει εξίσου μεγάλο αντίκτυπο στην επιβίωση των προθέσεων. Χαρακτηριστικά όπως διαστάσεις και σχήμα, επηρεάζουν την κατανομή των φορτίων και την αναδιαμόρφωση του πέριξ αυτών οστίτη ιστού. Περισσότερα ή λιγότερα αρθρούμενα τμήματα αναλόγως διαστάσεων και υλικού, εμφανίζουν φθορά με διαφορετικούς ρυθμούς και μηχανικές ιδιότητες που επηρεάζουν αντίστοιχα την λειτουργία και διαμόρφωση του υποκειμένου οστού. Ιδιαίτερως δε η αλληλεπίδραση μεταξύ υλικού και οστού στις ζώνες επαφής και μετάβασης από την πρόθεση στον οργανικό ιστό, συγκεντρώνει τη μεγαλύτερη προσοχή και φαίνεται να διαδραματίζει τον κυριότερο ρόλο στην επιβίωση της αρθροπλαστικής καθώς εκεί γίνεται η στήριξη και εκεί εμφανίζεται η οστεόλυση που οδηγεί σε χαλάρωση και αποτυχία διατήρησης του υλικού. Κακή χειρουργική τεχνική σε πολλές περιπτώσεις, μπορεί να οδηγήσει σε πρώιμη αποτυχία. Χαρακτηριστική είναι η μελέτη αλλά και η κοινή εμπειρία πως χειρουργοί με μεγάλο όγκο περιστατικών σε εξειδικευμένα κέντρα πετυχαίνουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης των αρθροπλαστικών με λιγότερα περιστατικά άσηπτης χαλάρωσης και μικρότερο αριθμό επανεπεμβάσεων αναθεώρησης ως προς το σύνολο των ασθενών. Το εύρος

του χειρουργικού τραύματος με την γενική έννοια, ο διεγχειρητικός αγγειακός τραυματισμός, η σύνοδη ισχαιμία και κάκωση των παρακείμενων ιστών σε συνάρτηση με τους χειρουργικούς χρόνους είναι οι παράγοντες που ενοχοποιούνται περισσότερο για την ερμηνεία των στατιστικών δεδομένων. Επιπλέον η σχέση οστού και υλικού όσον αφορά την απόσταση μεταξύ προσθέσεων και οστικών δοκίδων, το κενό δηλαδή που καλείται να καλύψει ο οργανισμός καθώς και το αν η στήριξη της προσθέσεως γίνεται σε φλοιώδες ή σπογγώδες οστόν, φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Ακόμα περισσότερο, η πιθανή παρουσία μικροβιακού φορτίου είτε με το σχηματισμό βιοφίλμ πέριξ του υλικού, είτε με την παρουσία τοξινών και λοιπών μικροβιακών πρωτεϊνών που λειτουργούν ως αντιγονικοί ενεργοποιητές και διεγείρουν το ανασοποιητικό και την τοπική φλεγμονή, έχουν επίσης ρόλο σε μια χαλάρωση ακόμα και αν θεωρείται άσηπτη, δηλαδή χωρίς εργαστηριακά και κλινικά στοιχεία λοιμώξεως. Μελέτες επίσης έχουν δείξει άμεσο συσχετισμό της χρήσης με την επιβίωση της αρθροπλαστικής. Νέοι άνθρωποι με υψηλά επίπεδα δραστηριότητας παρουσιάζουν γρήγορη φθορά υλικών όπως το πολυαιθυλένιο και μεγαλύτερα ποσοστά άσηπτης χαλάρωσης σε σχέση με μεγαλύτερες ηλικίες που συνήθως έχουν συγκριτικά μειωμένη κινητικότητα. Αν και μέχρι κάποιο σημείο η φόρτιση φαίνεται να επηρεάζει θετικά τον σχηματισμό νέου οστού, φόρτιση πέρα από κάποια όρια οδηγεί σε πρώιμης φθορά και αποτυχία της αρθροπλαστικής.

Γενικά οι μηχανικές θεωρίες όσον αφορά την άσηπτη χαλάρωση των υλικών δίνουν έμφαση στις δυνάμεις φόρτισης και καταπόνησης μεταξύ προσθέσεως και οστού ενώ μελέτες δείχνουν σημαντική συσχέτιση μεταξύ πιθανής πρώιμης μετακίνησης από την αρχική θέση και τελικής αποτυχίας της

προθέσεως. Βιολογικές θεωρίες από την άλλη μεριά, δίνουν έμφαση στην αλληλεπίδραση υλικού και οστού υπό την οπτική της αντίδρασης του οργανισμού απέναντι στο ξένο σώμα. Στις θεωρίες αυτές μεγάλη έμφαση δίνεται στα σωματίδια-προϊόντα αποδόμησης του υλικού και την αντίστοιχη κυτταρική και χυμική απάντηση που προκαλούν με αντανάκλαση στην βιολογία του υποκειμένου οστού. Συνολικά διαφαίνεται πως η αλληλεπίδραση μηχανικών και βιολογικών παραγόντων διαμορφώνει το μικροπεριβάλλον μιας προσθέσεως και καθορίζει την ποιότητα της ενσωμάτωσης και την μακροβιότητά της. Από μελέτες αποτυχημένων υλικών έχει παρατηρηθεί μεταξύ προθέσεως και οστού ενδιάμεσος ινώδης ιστός του οποίου το πάχος είναι αντιστρόφως ανάλογο με την σταθερότητα που επετεύχθει περιπροσθετικά και συσχετίζεται με πρώιμη χαλάρωση των υλικών. Η ινώδης αυτή μεμβράνη θεωρείται επιπλέον απότοκος αλλά και ενισχυτής στη συνέχεια της φλεγμονώδους αντίδρασης του οργανισμού. Η αντίδραση του οργανισμού στο υλικό της προσθέσεως φαίνεται να εμπλέκει κατά κύριο λόγο τα μονοπάτια της εγγενούς μη ειδικής ανοσολογικής απαντήσεως σε ένα ξένο σώμα στα πλαίσια μιας χρόνιας φλεγμονής. Αντικείμενό αυτής είναι τα προϊόντα που προέρχονται από την αποδόμηση του υλικού της προσθέσεως τα οποία αναλόγως τον τύπο του εμφυτεύματος μπορεί να ποικίλουν από ιόντα μετάλλων σε τμήματα κεραμικού και μικροσωματίδια πολυαιθυλενίου. Την αποδόμηση του υλικού ακολουθεί η προσπάθεια φαγοκυττάρωσης των εν λόγω απορριμάτων από τα μακροφάγα κύτταρα και η συνακόλουθη ενεργοποίηση του ανοσοποιητικού μέσω κυτοκινών και χυμιοτακτικών μορίων. Εκτός των μακροφάγων, ινοβλάστες, μεσεγχυματικά κύτταρα, οστεοβλάστες και λεμφοκύτταρα που συγκεντρώνονται τοπικά παράγουν μια

πλειάδα προφλεγμονωδών κυτοκινών και παραγόντων όπως ο TNF- α , IL-1, IL-6, M-CSF, RANKL και άλλοι. Χυμοτακτικά μόρια επιπλέον προσελκύουν και άλλους τύπους κυττάρων όπως πολυμορφοπύρρηνα λευκοκύτταρα, μονοκύτταρα μακροφάγα και οστεοβλάστες σε μεγάλο αριθμό από γειτονικούς ιστούς αλλά και από τη συστηματική κυκλοφορία. Τα συρρέοντα μακροφάγα συντήκονται και σχηματίζουν πολυπύρρηνα γιγαντοκύτταρα τύπου ξένου σώματος που έχουν εντοπιστεί σε μεγάλο αριθμό στο χώρο πέριξ των υλικών. Η συνέχεια της φλεγμονώδους αντίδρασης οδηγεί στην ενεργοποίηση των οστεοκλαστών με αποτέλεσμα αυξημένη οστική απορρόφηση περιπροθετικά.

Κατευθύνσεις αντιμετώπισης

Πρώτο πεδίο έρευνας είναι η επιστήμη των υλικών καθώς οι τεχνητές προθέσεις αντιπροσωπεύουν τουλάχιστον την μια πλευρά του προβλήματος. Σε αυτή την κατεύθυνση γίνονται προσπάθειες για ανάπτυξη υλικών με ενισχυμένες ιδιότητες οστεοενσωμάτωσης και οστεοεπαγωγής, δηλαδή υλικά που θα αποκτούν άμεση επαφή με τον οστίτη ιστό και θα προάγουν την οστεοβλαστική ανάπτυξή του. Από την άλλη πλευρά, η εξέλιξη ανθεκτικότερων υλικών μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα πιο αργή φθορά και μειωμένο αριθμό μικροσωματιδίων. Τέλος, ένας ακόμα τομέας όπου στρέφονται οι προσπάθειες για την πρόληψη της άσηπτης χαλάρωσης των υλικών είναι οι φαρμακευτικές θεραπείες. Με την καλύτερη κατανόηση του μεταβολισμού των οστών και την επιτυχία ιδίως των νεότερων αντιστεοπορωτικών φαρμάκων στην αντιστροφή της οστικής απορρόφησης και τη βελτίωση της οστικής παραγωγής, εύλογα γεννιέται το ερώτημα για την επίδραση των παραγόντων αυτών στην περιπροσθετική οστεόλυση και την βελτίωση της ποιότητας του υποκειμένου οστού.

Συνοψίζοντας, η άσηπτη χαλάρωση των υλικών μετά από μία αρθροπλαστική είναι ένα μείζον ορθοπαιδικό πρόβλημα. Παρόλα αυτά, η πρόοδος που έχει συντελεστεί τα τελευταία χρόνια δημιουργεί αισιοδοξία για βελτίωση της προληψης και περιορισμό της συχνότητάς της.

Περιεχόμενα

Βιογραφικό σημείωμα	liii
Περίληψη	ix
Περιεχόμενα	xv
Πρόλογος	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
Εισαγωγή	1
1. Το ισχίο	1
2. Η ολική αρθροπλαστική – επιδημιολογικά στοιχεία	2
3. Η άσηπτη χαλάρωση	<i>Error! Bookmark not defined.</i>
1. Η ιστορία της ολικής αρθροπλαστικής ισχίου και το φαινόμενο της άσηπτης χαλάρωσης των υλικών	7
1.1 Τα πρώτα βήματα	7
1.2 Η συμβολή του Charnley	9
1.3 Η σύγχρονη εποχή	11
2. Αίτια της άσηπτης χαλάρωσης και παράγοντες κινδύνου	16
2.1 Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή	16
2.1.1 Η προεγχειρητική διάγνωση	16
2.1.2 Δείκτης μάζας σώματος και παχυσαρκία	18
2.1.3 Επίπεδο δραστηριότητας και φθορά των φορτιζομένων επιφανειών	19
2.1.4 Γενετικοί παράγοντες	21
2.2 Παράγοντες που σχετίζονται με την πρόθεση	23
2.2.1 Ο ρόλος του σχεδιασμού	23
2.2.2 Η φθορά του πολυαιθυλενίου	24
2.2.3 Τα πιθανά ζεύγη υλικών	26
2.3 Παράγοντες που σχετίζονται με την επέμβαση	27
2.3.1 Νοσοκομείο και χειρουργός	27
2.3.2 Τοποθέτηση της πρόθεσης και εξισορρόπηση των μαλακών μορίων	28
2.3.3 Σταθερότητα πρόθεσης και μικροκίνηση	29

2.3.4 Τσιμέντο και τεχνικές	29
3. Παθοφυσιολογία της άσηπτης χαλάρωσης	31
3.1 Φυσιολογική στερέωση των προθέσεων	32
3.1.1 Στερέωση με τσιμέντο	32
3.1.2 Στερέωση χωρίς τσιμέντο	34
3.2 Ο ρόλος του ανοσοποιητικού	35
3.3 Χημειοταξία και φλεγμονώδης απόκριση σε προϊόντα φθοράς	38
3.3.1 Η συσσώρευση των χημειοκινών	39
3.3.2 Η συγκέντρωση των κυττάρων	41
3.4 Ο ρόλος των κυτοκινών	43
3.4.1 Κυτοκίνες και οστική απορρόφηση	43
3.4.2 Οι κυτοκίνες στην άσηπτη χαλάρωση	44
3.5 Ο ρόλος των κυττάρων στην άσηπτη χαλάρωση	47
3.5.1 Ο ρόλος των μακροφάγων	47
3.5.2 Ο ρόλος των ινοβλαστών	49
3.5.3 Τα λεμφοκύτταρα	50
3.5.4 Οι οστεοβλάστες	50
3.5.5 Οι οστεοκλάστες	51
3.6 Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και άσηπτη χαλάρωση	52
4. Επιφάνειες και υλικά	55
4.1 Συνδυασμοί υλικών με πολυαιθυλένιο	55
4.1.1 Μέταλλο με πολυαιθυλένιο	55
4.1.2 Κεραμικό με πολυαιθυλένιο	56
4.2 Πολυαιθυλένιο	57
4.2.1 Συμβατικό πολυαιθυλένιο	57
4.2.2 Υψηλής διασύνδεσης πολυαιθυλένιο	58
4.2.3 Οι τεχνικές αποστείρωσης	59
4.3 Προθέσεις μέταλλο με μέταλλο	61
4.3.1 Ιόντα μετάλλων	63
4.3.2 Προϊόντα φθοράς μετάλλων και άσηπτη χαλάρωση	65
4.4 Κεραμικές προθέσεις	66
4.4.1 Γενικά χαρακτηριστικά	66
4.4.2 Συνηθέστεροι τύποι	67

4.4.3 Πλεονεκτήματα	68
4.4.4 Μειονεκτήματα	69
Συμπεράσματα	70
Βιβλιογραφία	72

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η Ολική Αρθροπλαστική Ισχίου (ΟΑ) είναι μία από τις πιο επιτυχημένες ορθοπαιδικές επεμβάσεις που πραγματοποιούνται σήμερα. Η συχνότητα είναι τέτοια που εκτιμάται ότι μόνο στις Ηνωμένες Πολιτείες γίνονται πάνω από 300.000 αρθροπλαστικές ισχίου κάθε χρόνο. Με την ολική αρθροπλαστική τα πάσχοντα τμήματα των αρθρικών επιφανειών του ισχίου αντικαθίστανται με συνθετικά υλικά αποκαθιστώντας την κινηματική λειτουργία της αρθρώσεως. Για τον κατάλληλο υποψήφιο, η ΟΑ μπορεί να είναι μια επέμβαση που αλλάζει την ζωή του ασθενούς καθώς ανακουφίζει από τον πόνο, επαναφέρει την κινητική λειτουργία και βελτιώνει την ποιότητα ζωής.

Στην ολική αρθροπλαστική του ισχίου υπάρχουν πιθανές επιπλοκές που είναι αιτίες κινητικής δυσλειτουργίας και αντιμετωπίζονται με νέα αναθεωρητική επέμβαση. Η πιο συχνή από αυτές, η άσηπτη χαλάρωση των υλικών μιας αρθροπλαστικής είναι το θέμα που μέσω της παρουσίας διπλωματικής μου δόθηκε η ευκαιρία να μελετήσω διεξοδικά ως προς την αιτιολογία, τους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς και τους τρόπους αντιμετώπισης. Για την αμέριστη βοήθειά του στην πορεία αυτή θα ήθελα να ευχαριστήσω τον αν. καθηγητή κ. Νικόλαο Παπαϊωάννου χωρίς την καθοδήγηση του οποίου το έργο αυτό δεν θα μπορούσε να ολοκληρωθεί. Επιπλέον θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον καθηγητή κ. Γεώργιο Λυρίτη για τη δυνατότητα που μου έδωσε να συμμετάσχω στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα σπουδών και την πολύτιμη κριτική του όσον αφορά την κατεύθυνση και τον προσανατολισμό της παρούσης μελέτης. Ιδιαίτερος τέλος, θα επιθυμούσα να εκφράσω τις θερμές μου ευχαριστίες στο υπόλοιπο ερευνητικό και διδακτικό προσωπικό

του Εργαστηρίου Έρευνας Μυοσκελετικών Παθήσεων για την πολύτιμη
αρωγή τους σε κάθε στάδιο της παρούσας μελέτης.

ΑΣΗΠΤΗ ΧΑΛΑΡΩΣΗ ΙΣΧΙΟΥ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1. Το ισχίο

Το ισχίο είναι σφαιροειδής άρθρωση. Η μηριαία κεφαλή (σφαίρα) αρθρώνεται με την κοτύλη (υποδοχή) επιτρέποντας την ομαλή κίνηση σε πολλαπλά επίπεδα. Κάθε πάθηση που επηρεάζει κάποια από τις δύο αυτές δομές μπορεί να οδηγήσει σε επιδείνωση της λειτουργίας της αρθρώσεως με αποτέλεσμα παραμόρφωση, πόνο και απώλεια κίνησης. Η πιο συχνή πάθηση που επηρεάζει το ισχίο με αυτόν τον τρόπο είναι η οστεοαρθρίτις. Άλλες παθολογικές καταστάσεις που μπορεί να φθείρουν την άρθρωση του ισχίου είναι διάφορες μορφές ιδιοπαθούς φλεγμονώδους αρθρίτιδας (ρευματοειδής αρθρίτιδα, ψωριασική αρθρίτιδα), η αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου, διαταραχές της παιδικής ηλικίας όπως η νόσος Legg-Calve-Perthes και η επιφυσιολίσθηση, αλλά βεβαίως και τραυματισμοί, νεοπλασίες, λοιμώξεις και ιδιοπαθής νέκρωση των οστών.

2. Η ολική αρθροπλαστική-επιδημιολογικά

στοιχεία

Η ολική αρθροπλαστική του ισχίου (ΟΑ), δηλαδή η αντικατάσταση των προσβεβλημένων αρθρικών επιφανειών του ισχίου με τεχνητές αρθρούμενες μεταξύ τους προθέσεις, είναι η πιο αποτελεσματική και ασφαλής μέθοδος για την αντιμετώπιση της σοβαρής εκφυλιστικής, μετατραυματικής ή από άλλες αιτίες, καταστροφής της άρθρωσης του ισχίου. Εκτιμάται ότι περισσότερο από 1.000.000 επεμβάσεις πραγματοποιούνται κάθε χρόνο σε παγκόσμιο επίπεδο. Η συχνότητα της ολικής αρθροπλαστικής αυξήθηκε κατά την περίοδο 1990-2002 στις ΗΠΑ από 47 / 100.000 σε 69 / 100.000¹. Σε μια παρόμοια μελέτη στη Δανία αναφέρεται αυξημένο ποσοστό ολικών αρθροπλαστικών από 101 / 100.000 σε 131 / 100.000 κατά την περίοδο 1996-2002². Επιπλέον, μελλοντικές προβλέψεις αναμένουν περαιτέρω αύξηση της ανάγκης για ολικές αρθροπλαστικές ισχίου. Πιστεύεται ότι η ΟΑ μπορεί με αξιοπιστία να ανακουφίσει τον πόνο στην άρθρωση του ισχίου και να βελτιώσει τη λειτουργικότητα στην πλειονότητα των ασθενών, για μια περίοδο 15 έως 20 χρόνια μετά την επέμβαση ή και περισσότερο. Με αυτά τα δεδομένα και καθώς η ολική αρθροπλαστική σταδιακά εφαρμόζεται σε νεότερους και περισσότερο ενεργούς πληθυσμούς, η αναμενόμενη διάρκεια ζωής της ολικής αρθροπλαστικής δεν θα είναι αρκετή και ως εκ τούτου ο αριθμός των αναθεωρητικών χειρουργικών επεμβάσεων θα αυξηθεί. Η κατά Kaplan-Meier εκτίμηση της δεκαετούς επιβίωσης μιας αρθροπλαστικής χωρίς αναθεώρηση, για νεότερους ασθενείς κυμαίνεται από 72% στη Φιλανδία έως 86% στη Σουηδία³. Ως εκ τούτου, 14% έως 28% αυτών των ασθενών κατά

μέσο όρο δεν θα μπορούν να έχουν 10ετή επιβίωση χωρίς αναθεώρηση. Στατιστικά, ο κύριος λόγος για την σε βάθος χρόνου αποτυχία της ολικής αρθροπλαστικής είναι άσηπτη χαλάρωση που συνοδεύεται από οστεόλυση. Οι λοιμώξεις και η πρώιμη αστάθεια της ολικής αρθροπλαστικής απειλούν περισσότερο την πρώτη μετεγχειρητική περίοδο σε σχέση με τη μεταγενέστερη⁴. Για το λόγο αυτό, η προαναφερθείσα αύξηση του ποσοστού των πρωτογενών ολικών αρθροπλαστικών συνδέεται στενά με την αύξηση της ζήτησης για αναθεωρητικές επεμβάσεις. Η συχνότητα των αναθεωρήσεων των ολικών αρθροπλαστικών ισχίου στις ΗΠΑ αυξήθηκε από 9,5 στις 100.000 σε 15.2 / 100.000 μεταξύ 1990 και 2002 και οι προβλέψεις για το 2030 είναι ακόμη πιο εντυπωσιακές¹. Λαμβάνοντας υπόψη αυτά τα δεδομένα, η έρευνα σχετικά με την παθοφυσιολογία της άσηπτης χαλάρωσης και της οστεόλυσης είναι υψίστης σημασίας και απόλυτα επιβεβλημένη.

3.Η άσηπτη χαλάρωση

Παρά την επιτυχία των σύγχρονων προθέσεων και των φερουσών το βάρος επιφανειών, περίπου το 10% των ολικών αρθροπλαστικών εξακολουθούν να αποτυγχάνουν εντός 10 ετών⁵. Συνηθέστερες αιτίες είναι η λοίμωξη, το εξάρθρημα, το κάταγμα και η σταδιακή χαλάρωση των υλικών. Βελτιώσεις στη χειρουργική τεχνική και το σχεδιασμό των προθέσεων επέτρεψαν να μειωθούν τα ποσοστά της σήψης, της εξάρθρωσης και του κατάγματος. Ωστόσο η άσηπτη χαλάρωση με την ακτινολογική εικόνα της περιπροθετικής οστεόλυσης, παραμένει σύμφωνα με τις καταγραφές του Ηνωμένου Βασιλείου η πιο συχνή αιτία, καθώς ευθύνεται για το 63% όλων των χειρουργικών επεμβάσεων αναθεώρησης⁶. Η χαλάρωση της προθέσεως συνοδεύεται από

πόνος και αναπηρία που απαιτούν αναθεωρητική χειρουργική επέμβαση η οποία με τη σειρά της συσχετίζεται με 3-8 φορές μεγαλύτερη ενδονοσοκομειακή θνητότητα, χειρότερο λειτουργικό αποτέλεσμα, παρατεταμένη παραμονή στο νοσοκομείο και υψηλότερο οικονομικό κόστος σε σχέση με την αρχική επέμβαση^{5,7-9}. Ας δούμε όμως τι ακριβώς είναι η άσηπτη χαλάρωση.

Στην επικρατούσα ορολογία ο όρος "άσηπτη χαλάρωση" χρησιμοποιείται για να υποδηλώσει την μηχανική αστάθεια μεταξύ προθέσεως και οστού απουσία λοιμώξεως, δηλαδή σε περιβάλλον ελεύθερο παθογόνων μικροοργανισμών. Η διάγνωση της άσηπτης χαλάρωσης του ισχίου επομένως περιλαμβάνει δύο προϋποθέσεις. Την μηχανική αστάθεια και τον αποκλεισμό λοιμώξεως. Η εμφάνιση της νόσου γίνεται συνήθως με πόνο για τον οποίο προσέρχεται ο ασθενής, που επιδεινώνεται με την φόρτιση του ισχίου κατά τη βάδιση και το βαθύ κάθισμα. Αφού άλλες αιτίες πόνου (π.χ. φλεγμονή των μαλακών μορίων) αποκλειστούν από την κλινική εξέταση, ακολουθεί ο ακτινολογικός έλεγχος. Οι απλές ακτινογραφίες μπορούν κατ' αρχήν να αποκλείσουν την παρουσία κατάγματος ή εξάρθρωματος του ισχίου. Στη συνέχεια ακολουθεί λεπτομερής παρατήρησή τους όσον αφορά την παρουσία ακτινοδιαυγάσεων ενδεικτικών οστικής αραίωσης (οστεόλυσης) γύρω από την κοτυλιαία και την μηριαία πρόθεση και σύγκρισή τους με προηγούμενες μετεγχειρητικές ακτινογραφίες όσον αφορά τη θέση και πιθανή μετακίνηση της προθέσεως από την αρχική εστία τοποθέτησης¹⁰. Αυτά είναι τα δύο πιο σημαντικά στοιχεία που επιβεβαιώνουν ακτινολογικά την κλινική υποψία της μηχανικής αστάθειας-χαλάρωσης της προθέσεως και μπορούν περαιτέρω να επιβεβαιωθούν με μεγαλύτερη ακρίβεια με την υπολογιστική ή και τη

μαγνητική τομογραφία^{11,12} Για μια πρόθεση που έχει χαλαρώσει και εμφανίζει οστεόλυση, η παρουσία λοιμώξεως πρέπει να αποκλειστεί. Η ταχύτητα καθίζησης ερυθρών αιμοσφαιρίων (ΤΚΕ), η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP) και ο αριθμός των λευκοκυττάρων (ιδίως των ουδετεροφίλων πολυμορφοκυττάρων) του αίματος είναι οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι εργαστηριακοί δείκτες για την διάγνωση και την παρακολούθηση μιας μικροβιακής φλεγμονής ενώ και άλλοι παράγοντες όπως η ιντερλευκίνη-6 έχουν επίσης προταθεί¹³. Διαχρονικά σταθερές φυσιολογικές τιμές των εργαστηριακών δεικτών παράλληλα με την απουσία κλινικών συμπτωμάτων φλεγμονής αποκλείουν την πιθανότητα λοιμώξεως. Στις περιπτώσεις που υπάρχει διαγνωστική αμφιβολία μπορεί να ακολουθήσει το σπινθηρογράφημα οστών τριών φάσεων αλλά και νεώτερες πιο εξεζητημένες τεχνικές όπως αρthroγραφία με ραδιοϊσότοπα (RNA), σπινθηρογράφημα με ραδιοσημασμένα (με ίνδιο ή τεχνητό) αυτόλογα λευκοκύτταρα, FDG-PET και ο συνδυασμός SPECT/CT των οποίων το όφελος (η σχετική βελτίωση σε ευαισθησία και ειδικότητα) σε σχέση με το κόστος τους βρίσκονται υπό διερεύνηση¹⁴⁻¹⁸.

Επιπλέον, περισσότερο επεμβατικές μέθοδοι μπορούν επίσης να χρησιμοποιηθούν για αποδείξουν την παρουσία ή όχι λοίμωξης σε μια δύσκολη διαγνωστικά περίπτωση. Διαγνωστική παρακέντηση της πάσχουσας αρθρώσεως με βιοχημική εξέταση και καλλιέργεια δείγματος αρθρικού υγρού μπορεί να αποκλείσει την παρουσία λοίμωξης όταν αυτό είναι ελεύθερο μικροοργανισμών και τα λευκά του αιμοσφαίρια είναι χαμηλά (<3000/μl με ουδετερόφιλα πολυμορφοκυτταρική <80%) ενώ τέλος, η χειρουργική λήψη ιστικών δειγμάτων και η καλλιέργειά τους αποτελεί σταθερή διαδικασία σε κάθε επέμβαση αναθεώρησης της αρthroπλαστικής ακόμη και όταν δεν

υπάρχει κανένα άλλο στοιχείο λοιμώξεως¹⁹⁻²¹. Μόλις η μηχανική χαλάρωση της προθέσεως και η απουσία λοιμώξεως επιβεβαιωθούν, τότε η διάγνωση της άσηπτης χαλάρωσης της αρθροπλαστικής είναι τεκμηριωμένη.

Εν απουσία λοιμώξεως, το βασικό ερώτημα όσον αφορά την χαλάρωση μιας αρθροπλαστικής είναι με ποιόν μηχανισμό διαβρώνεται ο ισχυρός δεσμός μεταξύ του εμφυτεύματος και του υποκειμένου οστού. Έχει υποτεθεί ότι η άσηπτη χαλάρωση της ολικής αρθροπλαστικής ισχίου είναι το αποτέλεσμα ενός επιβλαβούς αθροίσματος μηχανικών και βιολογικών παραμέτρων που οδηγούν στην καταστροφή του δεσμού μεταξύ του εμφυτεύματος και του υποκειμένου οστού. Μέχρι σήμερα, μια ποικιλία παραγόντων που σχετίζονται με τον ξενιστή, το εμφύτευμα και την χειρουργική επέμβαση, έχουν χρησιμοποιηθεί για να εξηγήσουν την εμφάνιση της άσηπτης χαλάρωσης και της οστεόλυσης. Ορισμένοι από αυτούς τους παράγοντες είναι ήδη αποδεκτοί από την επιστημονική κοινότητα, κάποιοι αποτελούν αντικείμενο εντατικής έρευνας, ενώ άλλοι κινούνται στη σφαίρα των υποθέσεων χωρίς να βασίζονται σε συγκεκριμένα κλινικά ή ερευνητικά στοιχεία. Ο τρόπος με τον οποίο αυξάνουν τον κίνδυνο της άσηπτης χαλάρωσης μπορεί να είναι άμεσος ή έμμεσος προκαλώντας καταστάσεις που εκείνες με την σειρά τους άμεσα αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης άσηπτης χαλάρωσης. Για παράδειγμα, σαφώς αναγνωρισμένος είναι ο ρόλος της χειρουργικής εμπειρίας που έχει ως αποτέλεσμα την σταθερή και γεωμετρικά σωστή τοποθέτηση του εμφυτεύματος. Κακή τοποθέτηση συνδέεται στενά με πρώιμη εμφάνιση άσηπτης χαλάρωσης²². Επιπλέον, παράγοντες που προκαλούν απώλεια οστού οδηγούν σε περιπροθετική αραίωση-οστεόλυση που διευκολύνει τη διαδικασία της αποσταθεροποίησης του εμφυτεύματος,.

1. Η Ιστορία της ολικής αρθροπλαστικής ισχίου και το φαινόμενο της άσηπτης χαλάρωσης των υλικών

Για να κατανοήσουμε τις σύγχρονες αντιλήψεις γύρω από την ολική αρθροπλαστική του ισχίου και την εξέλιξη της μέσα από την διαρκή προσπάθεια να περιοριστεί το φαινόμενο της άσηπτης χαλάρωσης των υλικών, είναι σημαντικό να κάνουμε μια ανασκόπηση της ιστορίας της. Η ιστορία της ολικής αρθροπλαστικής του ισχίου μπορεί να χωριστεί σε τρεις διαφορετικές εποχές με επίκεντρο τις καινοτομίες του ανθρώπου που θεωρείται ο πατέρας της ολικής αρθροπλαστικής, του Sir John Charnley. Οι συνεισφορές του Charnley στην ΟΑ από το 1954 έως το 1974 αποτελούν τις σημαντικότερες εξελίξεις του τελευταίου αιώνα στην ορθοπαιδική χειρουργική.

1.1 Τα πρώτα βήματα

Ο αυξημένος επιπολασμός της φυματίωσης στον 18^ο αιώνα, που προκάλούσε αγκύλωση των αρθρώσεων, έγινε αιτία για πολλές καινοτόμες προσπάθειες αποκατάστασης της κινητικότητας του ισχίου. Η πρώτη οστεοτομία του μηριαίου οστού για δυσκαμψία ισχίου αναφέρεται το 1826 από τον John Rhea Barton, ο οποίος για να διατηρηθεί η κίνηση στη συνέχεια κινητοποιούσε την οστεοτομία για 20 ημέρες μετά τη χειρουργική επέμβαση. Ο ασθενής του αναφέρεται ότι διατήρησε μια λειτουργική "άρθρωση" μέχρι το θάνατό του από πνευμονική φυματίωση, 10 χρόνια μετά.

Από τη δεκαετία του 1840, το ενδιαφέρον στράφηκε στην τοποθέτηση ενός

υλικού μεταξύ των δύο οστών που συμμετέχουν στην άρθρωση. Αρχικά χρησιμοποιήθηκαν ιστοί από τον ίδιο τον ασθενή, όπως περιτονία μυός και δέρμα, αλλά και μια ποικιλία ξένων υλικών, όπως φύλλα χρυσού, ουροδόχος κύστη χοίρου, πλάκες από ασήμι, κομμάτια ξύλο και φύλλα από καουτσούκ²³.

Το 1923 ο Smith-Peterson τοποθέτησε ένα γυάλινο καλούπι στο ισχίο ενός ασθενούς. Αυτό αποδείχθηκε πάρα πολύ εύθραυστο, αλλά το 1938 μετά από υπόδειξη του οδοντιάτρου του, χρησιμοποίησε Βιτάλλιο, ένα κράμα κοβαλτίου-χρωμίου, ως παρένθετο υλικό. Η μέθοδος αυτή ήταν ίσως η πρώτη κλινικά επιτυχής προσπάθεια, πρόδρομος της σύγχρονης ολικής αρθροπλαστικής που απέδειξε ότι η κοτύλη μπορούσε να ανεχθεί ένα ξένο σώμα κατά τη βάδιση^{24,25}.

Το 1831, ο James Syme, ένας χειρουργός από το Εδιμβούργο, πιστώνεται με την πρώτη δημοσίευση για εκτομή της κεφαλής του μηριαίου ως θεραπεία για την αγκύλωση του ισχίου. Η διαδικασία αυτή έγινε δημοφιλής το 1928 από έναν χειρουργό της Οξφόρδης, τον Girdlestone, και η επέμβαση εξακολουθεί να φέρει το όνομά του μέχρι σήμερα. Το 1940, οι Bohlman και Moore αφαίρεσαν έναν όγκο από το ανώτερο τμήμα του μηριαίου οστού και εισήγαγαν την πρώτη μεταλλική πρόθεση. Η επέμβαση έγινε στην Νότια Καρολίνα των Ηνωμένων Πολιτειών και η οπίσθια προσπέλαση που χρησιμοποιήθηκε έμεινε στην ιστορία ως «Νότια» (Southern) ένα όνομα που φέρει ακόμα και σήμερα. Το 1948, οι αδελφοί Judet στην Γαλλία αντικατέστησαν τη μηριαία κεφαλή με μία πλαστική πρόθεση από μεθακρυλικό μεθύλιο, αλλά θραύση και χαλάρωση προκάλεσαν πρόωρη αποτυχία και η διαδικασία δεν είχε συνέχεια.

Κατά τη δεκαετία του 1950, εισήχθησαν πάνω από 50 τύποι προθέσεων. Ο

τύπος του μικρού στελέχους αντικαταστάθηκε από τον ενδομυελικό μακρύ στυλεό, ο οποίος έδωσε μεγαλύτερη σταθερότητα και οι μη μεταλλικές προθέσεις από μεταλλικές που είχαν μεγαλύτερη αντοχή. Οι περισσότεροι τύποι προθέσεων μοιράζονται παρόμοια σχεδιαστικά χαρακτηριστικά με αυτές που αναπτύχθηκαν από τους F.R.Thompson το 1950 και Moore το 1952²⁶. Οι προθέσεις αυτές παρουσίαζαν μειονεκτήματα λόγω του συνεχούς πόνου από την κίνηση της πρόθεσης μέσα στο μηριαίο αλλά και τη συνέχιση της πρωτογενούς νόσου μέσα στην κοτύλη²⁷.

1.2 Η συμβολή του του Charnley

Το 1954, ο John Charnley άρχισε να ερευνά το φαινόμενο της λίπανσης που ευθύνεται για την χαμηλή τριβή στις φυσιολογικές αρθρώσεις. Στο παρελθόν είχε παρατηρηθεί ότι οι κριγμοί που ακούγονταν στις τεχνητές αρθρώσεις δεν εμφανίζονταν στις φυσιολογικές. Προηγούμενες ερευνες το απέδιδαν στην υδροδυναμική λίπανση (όπου μεγάλη ποσότητα υγρού μεσολαβεί στη ζώνη επαφής και λιπαίνει) από το αρθρικό υγρό. Ο Charnley σκέφτηκε ότι αυτό δεν θα μπορούσε να συμβαίνει όταν το ισχίο φέρει βάρος καθώς τότε η πίεση αυξάνεται και εκτοπίζει το αρθρικό υγρό από την επιφάνεια επαφής.

Υπενθύμιζοντας ότι ο αρθρικός χόνδρος παραμένει λείος και ομαλός, ακόμη και αφού έχει σκουπιστεί από το αρθρικό υγρό, κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η οριακή λίπανση (λεπτή μεμβράνη λιπαντικού υγρού στα όρια της αρθρικής επιφανείας) ήταν υπεύθυνη για την χαμηλή αντίσταση τριβής της άρθρωσης του ισχίου. Στη συνέχεια υπέθεσε ότι ένα υλικό όπως το πολυτετραφθοροαιθυλένιο (Teflon), το οποίο έχει ικανότητα αυτο-λίπανσης, θα ήταν ένα κατάλληλο υποκατάστατο για τον κατεστραμμένο χόνδρο και

επεδιώξε τη χρήση του με θεαματικά (πρώτα) αποτελέσματα.

Αρχικά, και οι δύο επιφάνειες επαφής έγιναν από Teflon, το οποίο αντικατέστησε τον κατεστραμμένο αρθρικό χόνδρο. Μετά από 12 μήνες, ωστόσο, εμφανίστηκε μηχανική χαλάρωση όταν η κεφαλή του μηριαίου έχασε την αιμάτωση και έγινε νεκρωτική και οι δύο επιφάνειες από τεφλόν έχασαν την δυνατότητα ολίσθησης και κόλλησαν μεταξύ τους, προκαλώντας έτσι κίνηση και φθορά μεταξύ της ενωμένης πλέον πλαστικής άρθρωσης και του οστού της κοτύλης.

Για να υπάρχει χαμηλή τριβή εντός μιας τεχνητής άρθρωσης, η επιφάνεια επαφής του μετάλλου της μηριαίας κεφαλής με την πλαστική υποδοχή της κοτύλης πρέπει να ελαχιστοποιηθεί με τη μείωση του μεγέθους της μηριαίας κεφαλής. Ομοίως, για να είναι σταθερή η πλαστική υποδοχή μέσα σε μια κοτύλη πρέπει να μεγιστοποιηθεί η εξωτερική διαμέτρος του κοτυλιαίου κυπελλίου. Οι αρχές αυτές οδήγησαν τον Charnley να αρχίσει τις εργασίες του με μικρότερης διαμέτρου μηριαία κεφαλή και τσιμέντο ως ρευστό κονίαμα το οποίο θα έδινε σταθερότητα γύρω από τις προθέσεις²⁸. Καθώς τα αποτελέσματα με τεφλόν ήταν απογοητευτικά, εισήγαγε αντί αυτού το πολυαιθυλένιο υψηλού μοριακού βάρους που αποδείχθηκε εξαιρετικά ανθεκτικό στη φθορά. Η πρώτη υψηλού μοριακού βάρους πολυαιθυλενίου κοτυλιαία πρόθεση, εισήχθη σε ανθρώπινο ισχίο το Νοέμβριο του 1962. Ποσοστό επιτυχίας 90% στην αρχική σειρά ασθενών οδήγησε τον Charnley στο να συνεχίσει τη διαδικασία, αναζητώντας παράλληλα την αιτία της αποτυχίας του υπολοίπου 10%. Η χημική αντίδραση του οργανισμού που οδηγούσε σε απόρριψη του τσιμέντου ήταν η αρχική υποψία του, αλλά το ποσοστό μειώθηκε στο 5% όταν εφαρμόστηκε συσκευασία του τσιμέντου σε

θάλαμο με αποστειρωμένο αέρα, γεγονός που έδειξε ότι η μόλυνση ήταν η κύρια αιτία.

1.3 Η σύγχρονη εποχή

Αν και η επέμβαση του Charnley, στηριζόμενη σε ξεκάθαρες αρχές, ήταν μια εκπληκτική επιτυχία για τους πάσχοντες από αρθρίτιδα του ισχίου, η χρήση της περιορίστηκε σε χειρουργούς οι οποίοι είχαν εκπαιδευτεί από τον ίδιο τον Charnley. Άλλοι χειρουργοί σε όλο τον κόσμο ανέπτυξαν επίσης δικές τους προθέσεις ολικής αρθροπλαστικής. Ο Maurice Muller από Ελβετία ανέπτυξε ένα πλαστικό κυπέλλιο κοτύλης με μία μηριαία κεφαλή διαμέτρου 32 χιλιοστών από κράμα χρωμίου – κοβαλτίου - μολυβδενίου, το οποίο χρησιμοποιήθηκε εκτενώς μεταξύ του 1966 και των αρχών της δεκαετίας του 1980. Ο Peter Ring άρχισε να χρησιμοποιεί προθέσεις μετάλλου με μέταλλο χωρίς τσιμέντο το 1964, αλλά η χρήση τους δεν έγινε ποτέ δημοφιλής επειδή η χαμηλή αντοχή των υλικών οδήγησε σε αποτυχία λόγω της ένωσης των αρθρικών επιφανειών.

Οι αρχικές προθέσεις του Charnley έτειναν να κυριαρχήσουν στις αρχές του 1970, αλλά με αυστηρή μετεγχειρητική παρακολούθηση των ασθενών εντοπίστηκε ακτινολογική εικόνα χαλάρωσης του υλικού στην επιφάνεια της επαφής του οστού με το τσιμέντο. Συνεχιζόμενη παρακολούθηση έδειξε ότι αυτό ήταν ένα εξελισσόμενο πρόβλημα, με μεγάλη απορρόφηση οστού γύρω από την πρόθεση, περιορίζοντας τις δυνατότητες για θεραπεία. Αυτή η απώλεια του οστού αρχικά αποδόθηκε στο ακρυλικό τσιμέντο και έγινε γνωστή ως νόσος εκ τσιμέντου.

Η αναζήτηση για μια εναλλακτική μέθοδο στερέωσης οδήγησε τους ερευνητές

στην έννοια της χωρίς τσιμέντο στερέωσης της πρόθεσης στο οστό. Νέες προθέσεις σχεδιάστηκαν με σκοπό την πρώιμη σταθεροποίηση στο οστό κατά την στιγμή της επέμβασης. Πορώδες φινίρισμα της επιφάνειας της πρόθεσης δημιουργήθηκε για να επιτρέπει στο οστό να αναπτύσσεται επί της πρόθεσης και να εισχωρεί στους πόρους μέσα σε αυτή. Αρχικά διαδόθηκαν δύο τύποι πορώδους επικάλυψης. Ο ένας από πλέγμα ινών τιτανίου που αναπτύχθηκε από τους Harris, Galante και τους συνεργάτες τους, και ο άλλος από χάντρες κοβαλτίου-χρωμίου που αναπτύχθηκε από τους Engh, Bobyn, Hungerford και τους συνεργάτες τους. Αργότερα, χρησιμοποιήθηκε πλάσμα τιτανίου ψεκαζόμενο επί της προθέσεως.

Κατά τη διάρκεια της δεκαετίας του 1970, αναπτύχθηκε η έννοια της σπονδυλωτής-αρθρούμενης προθέσεως. Η μηριαία πρόθεση χωρίστηκε σε δύο διακριτά μέρη που συναρμολογούνταν από τον χειρουργό κατά τη διάρκεια της επέμβασης. Ένα μηριαίο στέλεχος, στο οποίο προστίθετο μια ξεχωριστού μεγέθους μηριαία κεφαλή. Αυτό έδωσε την δυνατότητα στο χειρουργό να μεταβάλλει τη διάμετρο της μηριαίας κεφαλής για να ταιριάζει με το επιλεγμένο κυτέλλιο της κοτύλης καθώς και την ικανότητα να ελέγχει το μήκος του αυχένα της μηριαίας προθέσεως για την σωστή αποκατάσταση του μήκους του σκέλους του ασθενούς. Η κοτυλιαία πρόθεση χωρίστηκε επίσης σε δύο τμήματα. Ένα μεταλλικό περίβλημα το οποίο στερεωνόταν στο οστό της κοτύλης του ασθενούς (συχνά στηριζόμενο με καρφιά, πτερύγια, ή κοχλίες) και μία εσωτερική επένδυση από πολυαιθυλένιο υψηλού μοριακού βάρους, το οποίο στερεωνόταν στο κέλυφος με κάποιο μηχανισμό κλειδώματος. Ακόμη και η αρχική πρόθεση του Charnley τροποποιήθηκε προς αυτή την κατεύθυνση με την δημιουργία της πρόθεσης Charnley Elite, η

οποία είχε ρυθμιζόμενη μηριαία κεφαλή. Παράλληλα, υπήρξε μια τάση προς την αύξηση του μεγέθους της μηριαίας κεφαλής, από τα 22 χιλιοστά της αρχικής Charnley, έως τα 32χιλ. προκειμένου να αυξηθεί το εύρος της κίνησης του ισχίου και να μειωθεί η συχνότητα των εξάρθρημάτων. Αυτή η αύξηση στο μέγεθος της μηριαίας κεφαλής σε συνδυασμό με το σπονδυλωτό κυπέλλιο επρόκειτο να έχουν απρόβλεπτα αποτελέσματα.

Μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του 1980, έγινε φανερό ότι η χρήση της πρώτης γενιάς των ατσίμεντων προθέσεων δεν εξάλειψε την νόσο εκ τσιμέντου.

Πράγματι, η μαζική απορρόφηση του οστού γύρω από τα υλικά συνέχισε να συμβαίνει σε μεγαλύτερη συχνότητα και όγκο από όσο συνέβαινε στις αρχικές προθέσεις του Charnley. Η μακροπρόθεσμη (άνω των 15 ετών) αποτυχία των κοτυλαίων κυπελλίων που χρησιμοποιούσαν τσιμέντο οδήγησε στην ιδέα του λεγόμενου υβριδικού ισχίου, η οποία ενσωμάτωνε ατσίμεντη στερέωση της κοτύλης και μηριαίο στέλεχος που χρησιμοποιούσε τσιμέντο²⁹. Μερικά ατσίμεντα μηριαία στελέχη εισήγαγαν όμως ένα νέο πρόβλημα, πόνο στο μηρό ο οποίος δεν εμφανιζόταν με τις μηριαίες προθέσεις που χρησιμοποιούσαν τσιμέντο. Ο πόνος αυτός αποδόθηκε στο περιφερικό άκρο του άκαμπτου μηριαίου στελέχους που ερχόταν σε άμεση επαφή με τον φλοιό του μηριαίου κατά την κίνηση και φόρτιση και προκάλεσε δυσαρέσκεια για τις ατσίμεντες μηριαίες προθέσεις.

Τεράστια έρευνα στη συνέχεια κατευθύνθηκε προς την παθοφυσιολογική και ιστολογική ανάλυση της οστικής απώλειας. Γρήγορα έγινε φανερό ότι η λεγόμενη νόσος εκ τσιμέντου ήταν στην πραγματικότητα νόσος εκ σωματιδίων. Κάθε ξένο υλικό σπάζοντας σε μικρά σωματίδια εισερχόμενα στο περιβάλλον μεταξύ προθέσεως και οστού προκαλούσε απορρόφηση οστού

από τον οργανισμό. Το αποτέλεσμα ήταν ακτινολογική εικόνα οστικής απώλειας και κλινικά συμπτώματα πόνου που προκαλούνταν από τη χαλάρωση των προθέσεων. Το σωματιδιακό υλικό μπορούσε να προέρχεται από το τσιμέντο ή το υλικό της πρόθεσης, αλλά η πιο κοινή πηγή ήταν το πολυαιθυλένιο υψηλού μοριακού βάρους³⁰.

Μέχρι τα τέλη της δεκαετίας του 1980, η φθορά του πολυαιθυλενίου από την φορτιζόμενη επιφάνεια αναγνωρίστηκε ως η κύρια αιτία χαλάρωσης και μακροπρόθεσμης αποτυχίας της ολικής αρθροπλαστικής του ισχίου³¹.

Μείωση του πάχους του πολυαιθυλενίου κάτω από ένα κρίσιμο επίπεδο βρέθηκε να αυξάνει τα προϊόντα φθοράς και σε αυτό είχαν συμβάλει η αύξηση του μεγέθους της μηριαίας κεφαλής και η μείωση του πάχους του πολυαιθυλενίου που είχε γίνει προκειμένου να χωράει στο μεταλλικό κέλυφος του κυπελλίου ο μηχανισμός κλειδώματος.

Με τον προσδιορισμό του υψηλού μοριακού βάρους πολυαιθυλενίου ως τον κύριο παράγοντα που συμβάλλει στην άσηπτη χαλάρωση και κλινική αποτυχία των προθέσεων, ερευνητές στη δεκαετία του 1990 στράφηκαν στην εύρεση εναλλακτικών υλικών όσον αφορά τις φέρουσες επιφάνειες για την μείωση ή την εξάλειψη της δημιουργίας προϊόντων φθοράς. Βελτιωμένες διαδικασίες παραγωγής επανέφεραν στο προσκήνιο τις μέταλλο με μέταλλο αρθρώσεις^{32,33} αν και υπήρχαν και συνεχίζουν να υπάρχουν ανησυχίες σχετικά με τους κινδύνους από τα μεταλλικά ιόντα στο αίμα και τους ιστούς^{34,35}. Επίσης πλέον χρησιμοποιούνται και κεραμικά υλικά με σκοπό να μειώσουν τα προϊόντα φθοράς, με κύρια ανησυχία στην περίπτωση τους τον αυξημένο κίνδυνο κατάγματος^{36,37}. Επιπλέον μια προσπάθεια να ενισχυθεί το πολυαιθυλένιο με ίνες άνθρακα κατέληξε σε θεαματική κλινική αποτυχία.

Σταδιακά έγινε επίσης γνωστό ότι διαφορετικοί μέθοδοι αποστείρωσης και αποθήκευσης του πολυαιθυλενίου μετά την παρασκευή του, έχουν επίδραση επί της φθοράς. Έτσι ξεκίνησε και βρίσκεται σε ευρεία χρήση η δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών (cross-linking) μεταξύ των αλυσίδων του πολυαιθυλενίου με υποβολή σε ιονίζουσα ακτινοβολία κατά την αποστείρωσή του ως ενίσχυση κατά της φθοράς.

2. Αίτια της άσηπτης χαλάρωσης και παράγοντες κινδύνου

Το μονοπάτι προς την εμφάνιση της άσηπτης χαλάρωσης και της τελικής μηχανικής αποτυχίας των υλικών φαίνεται πως έχει στον πυρήνα του την οστική απώλεια μέσω διαδικασιών φλεγμονής. Εν τούτοις η πορεία κάθε ολικής αρθροπλαστικής ισχίου δεν είναι ίδια. Πολλαπλοί παράγοντες μεσολαβούν και επηρεάζουν την πορεία μιας αρθροπλαστικής και την αντίδραση του ίδιου του ασθενούς σε αυτήν τη διαδικασία. Αυτοί μπορούν να υποδιαιρεθούν σε παράγοντες που αφορούν τον ασθενή, τη χειρουργική τεχνική καθώς και παράγοντες που σχετίζονται με την πρόθεση. Αν και δεν έχουν αναγνωρισθεί όλα τα αίτια που διαμορφώνουν την πορεία μιας ολικής αρθροπλαστικής ισχίου προς την κατεύθυνση της άσηπτης χαλάρωσης των υλικών, παρακάτω θα συζητηθούν μερικές από αυτές τις παραμέτρους που έχουν μελετηθεί ³⁸.

2.1 Παράγοντες που σχετίζονται με τον ασθενή

2.1.1 Η προεγχειρητική διάγνωση

Η πιο συχνή ένδειξη για ολική αρθροπλαστική είναι η ιδιοπαθής οστεοαρθρίτις. Εντός της ομάδας των ασθενών με αυτή τη διάγνωση μεγαλύτερο κίνδυνο χαλάρωσης της κοτυλιαίας πρόθεσης έχουν εκείνοι που εμφανίζουν ατροφικού τύπου οστεοαρθρίτιδα ³⁹. Η ανατομία του εγγύς μηριαίου οστού του ασθενούς μπορεί επίσης να επηρεάσει την επιβίωση της

προθέσεως, με εκείνους που έχουν μεγαλύτερο σταθερής διαμέτρου μηριαίο αυλό εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο άσηπτης χαλάρωσης της μηριαίας προθέσεως.³⁹

Επίσης υψηλότερα ποσοστά χαλάρωσης εμφανίζονται στους ασθενείς οι οποίοι έχουν υποβληθεί σε αρθροπλαστική λόγω μετατραυματικής αρθρίτιδας ή οστεονέκρωσης σε σχέση με αυτούς που πάσχουν από πρωτοπαθή οστεοαρθρίτιδα. Ωστόσο υπάρχουν επιφυλάξεις ότι αυτό μπορεί να συσχετίζεται με υψηλότερα επίπεδα δραστηριότητας και αυξημένη φθορά της φέρουσας επιφανείας, πέραν της προεγχειρητικής διάγνωσης^{40,41}.

Επιπλέον κάποιες προεγχειρητικές διαγνώσεις φέρουν μια πιθανή αύξηση του κινδύνου αποτυχίας της προθέσεως λόγω προηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής. Οι ασθενείς που λαμβάνουν συστηματικά κορτικοστεροειδή έχουν βρεθεί να έχουν υψηλότερο κίνδυνο αναθεώρησης⁴². Μη-στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) έχουν ενοχοποιηθεί για μειωμένη επούλωση των οστών και ασθενείς που λαμβάνουν ΜΣΑΦ έχουν υψηλότερα ποσοστά επανεγχείρησης, μολονότι η χρήση τους μπορεί να αιτιολογείται από το μετεγχειρητικό άλγος σε κακή τοποθέτηση της προθέσεως, χωρίς να συμβάλλουν τα ίδια στην αποτυχία της⁴².

Μικρότερη επιβίωση της πρόθεσης είναι αναμενόμενη σε ασθενείς με φλεγμονώδεις αρθροπάθειες και ιστορικό χρήσης κορτικοστεροειδών, ωστόσο σε κάποιες μελέτες δεν βρέθηκε διαφορά στην επιβίωση της ΟΑ των ασθενών με ρευματοειδή αρθρίτιδα και εκείνων με οστεοαρθρίτιδα⁴³ ενώ σε άλλες ο κίνδυνος της αναθεώρησης των μηριαίων στυλεών λόγω άσηπτης χαλάρωσης ήταν χαμηλότερος στην πρώτη ομάδα σε σχέση με την δεύτερη με την επιβίωση της κοτυλαίας πρόθεσης να είναι παρόμοια στις δυο ομάδες⁴⁴.

Υψηλότερα ποσοστά αναθεώρησης της κοτύλης λόγω άσηπτης χαλάρωσης αναφέρει η βιβλιογραφία και σε ασθενείς με αρχική διάγνωση την αναπτυξιακή δυσπλασία του ισχίου^{45,46}. Επιπλέον τα ποσοστά αποτυχίας της κοτυλιαίας πρόθεσης εμφανίζονται υψηλότερα σε νεότερους ασθενείς και σε εκείνους που υπάρχει μεγαλύτερη κάλυψη του κοτυλιαίου κυπελλίου με μοσχεύματα⁴⁷. Αν και ο ρόλος αυτών των παραγόντων δεν είναι απολύτως σαφής, πιθανώς να σχετίζονται με τα επίπεδα δραστηριότητας ή με μηχανικούς παράγοντες που επηρεάζουν την στήριξη της προθέσεως.

2.1.2 Δείκτης μάζας σώματος και παχυσαρκία

Το 2009 μελέτη της υγείας του πληθυσμού της Αγγλίας έδειξε ότι τα τελευταία 16 χρόνια έχει σημειωθεί αύξηση του ποσοστού των ατόμων που είναι παχύσαρκοι. Το ποσοστό αυξήθηκε για τους άνδρες από 13% το 1993 σε 22% το 2009 και για τις γυναίκες από 16% το 1993 σε 24% το 2009⁴⁸. Ο μέσος Δείκτης Μάζας Σώματος (ΔΜΣ) ενός ασθενή που υφίσταται ολική αρθροπλαστική στο ισχίο έχει αυξηθεί στην Αγγλία τα τελευταία 5 χρόνια από 27,4 σε 28,4. Ομοίως, το ποσοστό των ασθενών που χαρακτηρίζονται ως παχύσαρκοι ή νοσηρά παχύσαρκοι έχει αυξηθεί από 29% το 2004 σε 37%. Ιστορικά, η παχυσαρκία έχει κριθεί ως σχετική αντένδειξη για την ολική αρθροπλαστική του ισχίου⁴⁹ καθώς η συνισταμένη δύναμη που ασκείται στο ισχίο είναι ευθέως ανάλογη με το σωματικό βάρος με αποτέλεσμα η παχυσαρκία να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την αποτυχία της προθέσεως. Επιπλέον συνδέεται με υψηλότερη συχνότητα εμφάνισης περιεγχειρητικών επιπλοκών όπως καρδιαγγειακά και αναπνευστικά επεισόδια^{50, 51} φλεβική θρόμβωση, λοίμωξη τραύματος⁵² και εξαρθρώσεις⁵³.

Ωστόσο, παρά την αύξηση του μηχανικού φορτίου σε αυτούς τους ασθενείς δεν έχει αποδειχθεί σταθερή αύξηση στην οστεόλυση ή στη φθορά των φορτιζομένων επιφανειών^{54,55}.

2.1.3 Επίπεδο δραστηριότητας και φθορά των φορτιζομένων επιφανειών

Το επίπεδο δραστηριότητας του ασθενούς συσχετίζεται θετικά με την οστεόλυση. Η σύνδεση αυτή θεωρείται ότι γίνεται διαμέσου της παραγωγής προϊόντων φθοράς από την φορτιζόμενη επιφάνεια. Οι ασθενείς οι οποίοι επιδεικνύουν μέτρια προς έντονη σωματική δραστηριότητα έχουν τετραπλάσιες πιθανότητες από τους λιγότερο ενεργούς για χαλάρωση της κοτυλιαίας προθέσεως⁵⁶. Μια πρόσφατη μελέτη με πενταετή έως δεκαετή παρακολούθηση έδειξε ότι το 24% των ασθενών που είχαν υψηλά επίπεδα δραστηριότητας ανέπτυξαν οστεόλυση στο μηριαίο περιπροθετικά και είχαν υψηλότερα ποσοστά αναθεώρησης⁵⁷.

Παραδοσιακά ο ρυθμός φθοράς του πολυαιθυλενίου έχει αναφερθεί ως συνάρτηση του χρόνου. Τα αποτελέσματα από πειράματα με εργαστηριακή προσομοίωση της λειτουργίας του τεχνητού ισχίου έχουν δείξει ότι ο αριθμός των κύκλων φόρτισής του είναι ανάλογος με το ρυθμό φθοράς της επιφανείας της προθέσεως⁵⁸. Επι του ζώντος οργανισμού όμως υπάρχει μεγάλη ποικιλία στους ρυθμούς φθοράς μεταξύ ατόμων με διαφορετικά επίπεδα δραστηριότητας⁵⁹. Έτσι, αρκετά εργαλεία αξιολόγησης έχουν αναπτυχθεί για τη μέτρηση των επιπέδων δραστηριότητας σε πληθυσμούς που έχουν υποβληθεί σε αρθροπλαστική⁶⁰ και μελέτες έδειξαν ότι η φθορά σε ασθενείς είναι πράγματι συνάρτηση της δραστηριότητάς τους⁶¹. Αν και δεν υπάρχουν

σαφείς οδηγίες που να περιγράφουν τα επιτρεπτά επίπεδα δραστηριότητας μετά από ολική αρθροπλαστική, το ποσοστό των ασθενών που συμμετέχουν σε αθλητικές δραστηριότητες μετά από ολική αρθροπλαστική ποικίλει μεταξύ 52-83%⁶²⁻⁶⁴. Γενικά μετά από μια ολική αρθροπλαστική οι ασθενείς συμβουλεύονται να συμμετέχουν σε δραστηριότητες χαμηλής έντασης όπως το περπάτημα, η κολύμβηση και η ποδηλασία. Ορισμένοι βεβαίως ασθενείς επιθυμούν να συμμετάσχουν σε περισσότερο ανταγωνιστικά αθλήματα. Η αύξηση της συμμετοχής σε αθλητικές δραστηριότητες και οι υψηλότερες μετεγχειρητικές προσδοκίες μπορούν να εξηγηθούν εν μέρει από την αύξηση του αριθμού των νέων ασθενών που υποβάλλονται σε ολική αρθροπλαστική. Το 42% των ανδρών και το 31% των γυναικών που υποβλήθησαν σε ολική αρθροπλαστική ισχίου στην Αγγλία το 2009 ήταν κάτω από την ηλικία των 65 ετών. Έπιπλέον τελευταία μεγάλος αριθμός ασθενών ηλικίας άνω των 65 ετών επιθυμεί να συμμετέχει σε υψηλής ενέργειας δραστηριότητες⁵⁷.

Αρκετές έρευνες έχουν αναδείξει τη σχέση μεταξύ των επιπέδων φθοράς του πολυαιθυλενίου και της εμφάνισης της οστεόλυσης που συνοδεύει την άσηπτη χαλάρωση των υλικών. Μάλιστα έχει προταθεί και η έννοια του κατωτάτου ορίου φθοράς (συνήθως ορίζεται ως 0,1 του χιλιοστού / έτος) κάτω από το οποίο οστεόλυση συμβαίνει πολύ σπάνια. Παρόλο που έχουν γίνει προσπάθειες να ποσοτικοποιηθεί η σχέση μεταξύ φθοράς και οστεόλυσης μέχρι τώρα δεν έχουν βρεθεί τα απαραίτητα στατιστικά στοιχεία για να το υποστηρίξουν. Σε κάποιες μελέτες όμως, ο κίνδυνος για εμφάνιση οστεόλυσης φαίνεται να αυξάνεται γραμμικά με την φθορά του

πολυαιθυλενίου, από τα πολύ χαμηλά επίπεδα φθοράς, μέχρι τα υψηλότερα^{65,66}.

2.1.4 Γενετικοί παράγοντες

Μέσα σε ένα δεδομένο εθνικό πληθυσμό η αλληλουχία του DNA μεταξύ των ατόμων είναι κατά 99,5% ταυτόσημη. Ωστόσο η υπάρχουσα μεταβλητότητα εντός του γενετικού υλικού είναι αρκετή για να δημιουργήσει φαινοτυπική μεταβλητότητα εντός του πληθυσμού. Οι παραλλαγές εμφανίζονται περίπου ανά 1000 ζεύγη νουκλεοτιδίων και ευθύνονται για τον γενετικό πολυμορφισμό. Ο πιο κοινός τύπος γενετικής ποικιλομορφίας είναι η μεταβολή ενός μόνο νουκλεοτιδίου στην αλληλουχία του DNA και πιστεύεται ότι υπάρχουν περίπου 10 εκατομμύρια πολυμορφισμοί αυτού του τύπου στο ανθρώπινο γονιδίωμα. Έτσι, ο ατομικός κίνδυνος για τις κοινές ασθένειες πιστεύεται ότι επηρεάζεται από το άθροισμα πολλών γενετικών παραλλαγών, που κάθε μια τους προκαλεί μικρές αλλαγές στην βιολογική λειτουργία και στο φαινότυπο⁶⁷. Όσον αφορά την ολική αρθροπλαστική, φαίνεται ότι οι ασθενείς γενετικά διαφέρουν ως προς την οστεόλυση που αναπτύσσουν σε απάντηση των προϊόντων φθοράς. Κάποιοι εμφανίζουν μικρή οστική απορρόφηση παρά την παρουσία αισθητής φθοράς της προθέσεως ενώ άλλοι υφίστανται έντονη οστεόλυση με ελάχιστη φθορά των υλικών⁶⁵. Η αντίδραση των μακροφάγων κυττάρων in-vitro στη διέγερσή τους με σωματίδια φθοράς επίσης ποικίλλει μεταξύ ατόμων⁶⁸, ενώ τα μονοκύτταρα κύτταρα που λαμβάνονται από ασθενείς με προδιάθεση στην οστεόλυση εμφανίζουν μεγαλύτερη απόκριση σε κυτοκίνες σε σχέση με άλλους ασθενείς⁶⁹. Η διαφορά αυτή μεταξύ των ασθενών αποδίδεται σε γενετική βάση.

Παραλλαγές των γονιδίων που κωδικοποιούν φλεγμονώδεις κυτοκίνες έχουν συσχετισθεί με αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση οστεόλυσης⁷⁰. Μελέτες έδειξαν μια συσχέτιση μεταξύ αλλαγών σε περιοχή του DNA που σχετίζεται με την έκφραση του παράγοντα νέκρωσης όγκων TNF (dbSNP rs361525) και τον κίνδυνο της οστεόλυσης μετά από ολική αρθροπλαστική⁷¹. Ασθενείς με οστεόλυση είχαν περίπου διπλάσιες πιθανότητες να φέρουν τη συγκεκριμένη παραλλαγή σε σχέση με τα άτομα που δεν εμφάνιζαν οστεόλυση⁷². Επιπλέον γενετική παραλλαγή εντός των γονιδίων που κωδικοποιούν τον υποδοχέα ανταγωνιστού της ιντερλευκίνης-1 (IL-1RN) και της IL-6 συνδέεται επίσης με οστεόλυση⁷³ ενώ και παρόμοιοι συσχετισμοί έχουν εντοπιστεί σε διαφορετικούς πληθυσμούς⁷⁴⁻⁷⁶.

Μια ακόμα κατηγορία γονιδίων διαφορές εντός των οποίων συνδέονται με την οστεόλυση είναι και αυτά που ρυθμίζουν τον κύκλο της ανακατασκευής των οστών. Η μεταφορά της παραλλαγής rs288326 dbSNP στο γονίδιο που κωδικοποιεί την πρωτεΐνη Fgfr3, μία ρυθμιστική γλυκοπρωτεΐνη εντός του Wnt μονοπατιού σηματοδότησης της οστεογένεσης⁷⁷, συνδέεται με την ευαισθησία για αυξημένη οστεόλυση αλλά και ανάπτυξη έκτοπης οστεοποίησης μετά από ολική αρθροπλαστική⁷⁸. Μελέτες έχουν επίσης δείξει συσχετίσεις μεταξύ της άσηπτης χαλάρωση και παραλλαγών στα γονίδια που κωδικοποιούν την μεταλλοπρωτεΐνάση 1, τον υποδοχέα της βιταμίνης D⁷⁶, την λεκτίνη δεσμεύσεως της μαννόζης⁷⁹ και την οδό RANK / OPG⁸⁰.

Πρόσφατες μελέτες ακόμα υποστηρίζουν ότι πολλά γονίδια εκφράζονται με διαφορετικό τρόπο στα κύτταρα και τους ιστούς που έρχονται σε επαφή με τα προϊόντα φθοράς⁸¹⁻⁸³ καταδεικνύοντας έτσι την περιορισμένη κατανόηση μας

για το φάσμα των μεσολαβητών που εμπλέκονται στην παθογένεια της οστεόλυσης. Περαιτέρω έρευνα απαιτείται για την κατανόηση του γενετικού υποβάθρου της άσηπτης χαλάρωσης⁸⁴ με σκοπό την ανάπτυξη των εργαλείων ελέγχου για την πρόληψη ή τη θεραπεία και την τελική μείωση της ανάγκης για επεμβάσεις αναθεώρησης με τον ανάλογο περιορισμό της νοσηρότητας και της θνησιμότητας.

2.2 Παράγοντες που σχετίζονται με την πρόθεση

2.2.1 Ο ρόλος του σχεδιασμού

Στοιχεία που αφορούν τον σχεδιασμό της προθέσεως παίζουν σημαντικό στην ανάπτυξη της άσηπτης χαλάρωσης μιας αρθροπλαστικής. Οι ρυθμιζόμενες προθέσεις εμφανίζουν πλεονεκτήματα καθώς επιτρέπουν την διεγχειρητική προσαρμογή των αρθρικών επιφανειών, του εύρους κινήσεως και του μήκους της προθέσεως. Ωστόσο, οι πρόσθετες συνδέσεις που περιέχουν μεταξύ των υλικών δημιουργούν περισσότερες από δύο επιφάνειες επαφής στις οποίες μπορεί να υπάρχει παραγωγή προϊόντων φθοράς. Οι συνδέσεις αυτές συνήθως περιλαμβάνουν τις επαφές μεταξύ του μηριαίου στελέχους, της κεφαλής της μηριαίας πρόθεσης, της εσωτερικής επένδυσης της κοτύλης και του κυπελλίου. Σε όλες αυτές υπάρχει τριβή και φθορά και πιο σύνθετα συστήματα έχουν μερικές επιφάνειες ακόμα. Η επικάλυψη υδροξυαπατίτη που χρησιμοποιείται επιπλέον σε πολλές προθέσεις ενώ σκοπεύει στο να αποτρέψει την χαλάρωση λόγω σωματιδίων φθοράς, πετυχαίνοντας καλύτερη οστεοενσωμάτωση με σφράγιση του χώρου μεταξύ εμφυτεύματος και οστού^{85,86}, μπορεί να είναι και αυτή επίσης πηγή

σωματιδίων φθοράς αμφισβητώντας το όποιο πιθανό πλεονέκτημα της^{87,88}. Προθέσεις με μικρότερες επιφάνειες έχουν σχεδιαστεί με σκοπό τη μείωση της απώλειας του οστού κατά την επέμβαση και του φαινομένου της οστικής αραίωσης εξ υποκλοπής φορτίου μέσω του μηριαίου στυλεού⁸⁹. Η επιλογή της διαμέτρου της κεφαλής είναι επίσης ένας σημαντικός παράγοντας. Η χρήση μεγαλύτερων κεφαλών έχει φανεί ότι μειώνει τον κίνδυνο εξάρθρατος, αλλά αυξάνει την ογκομετρική φθορά σε συνδυασμό με την λεπτότερη εσωτερική επένδυση του κυπελλίου που απαιτείται για να φιλοξενήσει μια μεγαλύτερη μηριαία κεφαλή⁹⁰.

2.2.2 Η φθορά του πολυαιθυλενίου

Το ζεύγος μετάλλου με πολυαιθυλένιο παραμένει ο χρυσός κανόνας για την ολική αρθροπλαστική ισχίου. Ωστόσο, τα προϊόντα φθοράς του πολυαιθυλενίου θεωρούνται από μόνα τους ικανά να προκαλέσουν οστεόλυση⁹¹. Εξαιτίας αυτού, η διαδικασία κατασκευής και αποστείρωσης του πολυαιθυλενίου έχει εξελιχθεί με την πάροδο του χρόνου με σκοπό τη βελτίωση των χαρακτηριστικών του και τη μείωση του ρυθμού φθοράς του. Οι κλασικές προθέσεις χρησιμοποιούσαν μη συνδεδεμένο υψηλού μοριακού βάρους πολυαιθυλένιο (UHMWPE) που είχε αποστειρωθεί με ακτινοβολία. Η αποστείρωση με ιονίζουσα ακτινοβολία που αναπτύχθηκε στη συνέχεια με σκοπό τη δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ των αλυσίδων του πολυμερούς, θεωρήθηκε πως βελτιώνει την αντίσταση στη φθορά του υλικού αλλά επίσης ενισχύει το σχηματισμό ελεύθερων ριζών. Οι ελεύθερες ρίζες προκαλούν τη γρήγορη οξειδωση του UHMWPE με την πάροδο του χρόνου και μειώνουν την αντίσταση στη φθορά του.

Αρκετές τεχνικές παραγωγής πολυαιθυλενίου έχουν αναπτυχθεί προκειμένου να μειωθεί η παραγωγή ελευθέρων ριζών. Η αποστείρωση σε περιβάλλον χωρίς οξυγόνο φαίνεται πως παράγει περισσότερους δεσμούς και μειώνει την παραγωγή ελεύθερων ριζών⁹². Επιπλέον, χρησιμοποιείται ακτινοβολήση εντός ενός αδρανούς αερίου και συσκευασία σε κενό αέρος με σκοπό τη μείωση της οξειδωσης μέχρι την τοποθέτηση αλλά δεν μπορεί να εμποδίσει την οξειδωση που συμβαίνει in vivo. Συγκρίνοντας τα ποσοστά φθοράς του UHMWPE που παράγεται με τη χρήση διαφορετικών συνδυασμών μεθόδων παραγωγής και τεχνικών αποστείρωσης⁹³ βρέθηκε ότι τα μικρότερα ποσοστά φθοράς επιτεύχθηκαν σε αποστείρωση χυτού πολυαιθυλενίου με ακτινοβολία εντός ενός αδρανούς αερίου.

Το υψηλά διασυνδεδεμένο (H-XLPE) πολυαιθυλενίο κλινικά παρουσίασε μειωμένους συντελεστές φθοράς σε βραχυπρόθεσμες μελέτες^{94,95} με αμφίβολα μακροπρόθεσμα αποτελέσματα⁹⁶. Επιπλέον εξελίξεις στις τεχνικές επεξεργασίας του πολυαιθυλενίου, όπως η ενίσχυσή του με βιταμίνη E ως αντιοξειδωτικό, δοκιμάζονται επί του παρόντος για την περαιτέρω μείωση της οξειδωσης in vivo και τη βελτιστοποίηση της απόδοσής του ως προς τη φθορά χωρίς να θίγονται οι άλλες μηχανικές του ιδιότητες. Από την άλλη πλευρά, η απόκριση των μακροφάγων στην οστεόλυση φαίνεται να επηρεάζεται από το μέγεθος, τη σύσταση και τον αριθμό των σωματιδίων φθοράς^{97,98} κάτι που ποικίλλει ανάλογα με το ποσοστό των διασυνδεδεμένων αλυσίδων (cross-linked) του υλικού. Μολονότι η διασύνδεση του XLPE μειώνει τη συνολική ποσότητα των προϊόντων φθοράς σε σχέση με το συμβατικό UHMWPE, το μέγεθος των σωματιδίων που παράγονται είναι μικρότερο και ο αριθμός των σωματιδίων μεγαλύτερος κάτι που ίσως ενισχύει το οστεολυτικό

τους δυναμικό in-vivo. Επίπροσθέτως, ενώ η διασταυρούμενη σύνδεση έχει αυξημένη αντοχή στη φθορά, υπάρχει μια μείωση στην μηχανική καταπόνηση που μπορεί να οδηγήσει σε θραύση εκ κοπώσεως του υλικού⁹⁹.

2.2.3 Τα πιθανά ζεύγη υλικών

Μολονότι το μέταλλο με πολυαιθυλένιο είναι ο συνηθέστερος συνδυασμός στην ολική αρθροπλαστική, υπάρχει μια μακρά ιστορία χρήσης και άλλων υλικών όπως μέταλλο με μέταλλο, κεραμικό με κεραμικό και κεραμικό με πολυαιθυλένιο. Οι μέταλλο με μέταλλο προθέσεις έχουν μειωμένους συντελεστές φθοράς σε σύγκριση με τις αποτελούμενες από μέταλλο με πολυαιθυλένιο. Στη βιβλιογραφία αναφέρεται 77% 20-ετή επιβίωση του μετάλλου με μέταλλο σε σύγκριση με το 73% που πετυχαίνει η πρόθεση του Charnley¹⁰⁰. Οι μέταλλο με μέταλλο προθέσεις έχουν επίσης το πλεονέκτημα ότι επιτρέπουν μεγαλύτερης διαμέτρου αρθρούμενες επιφάνειες με καλύτερη σταθερότητα ενώ παράλληλα είναι αυτογυάλιστες, δηλαδή διατηρούν λεία την επιφανειά τους. Μολονότι ο ογκομετρικός ρυθμός φθοράς του μετάλλου με μέταλλο είναι χαμηλός, τα σωματίδια που παράγονται είναι πολύ μικρά (στην κλίμακα των νανομέτρων) και ο αριθμός τους πολύ μεγάλος¹⁰¹. Τα σωματίδια αυτά κυκλοφορούν ευρέως μέσα στο σώμα και οι συστηματικές τους επιπτώσεις παραμένουν αδιευκρίνηστες. Σε τοπικό επίπεδο πάλι, η απελευθέρωση μετάλλων φαίνεται πως μπορεί να προκαλέσει κάποια αντίδραση στον περιβάλλοντα ιστό που ονομάζεται βλάβη σχετιζόμενη με άσηπτη λεμφοκυτταρική αγγειίτιδα (ALVAL) και κάποιου είδους φλεγμονώδεις μάζες^{102,103}. Επίσης μπορεί να εμφανιστούν αντιδράσεις υπερευαισθησίας¹⁰².

Κεραμικά με πολυαιθυλένιο και κεραμικά με κεραμικά έχουν χαμηλότερα ποσοστά φθοράς και άσηπτης χαλάρωσης σε σχέση με τις προθέσεις από μέταλλο και πολυαιθυλένιο, σύμφωνα με μακροχρόνιες μελέτες^{104,105}.

Τα σωματίδια φθοράς των κεραμικών είναι και αυτά στην κλίμακα των νανομέτρων αλλά το σύνολο του όγκου τους είναι μικρότερο από εκείνο του συνδυασμού μετάλλου με μέταλλο. Η επιβίωσή τους φαίνεται ισάξια ή και καλύτερη του ανταγωνισμού¹⁰⁶, ωστόσο περιπτώσεις οστεόλυσης έχουν επίσης αναφερθεί¹⁰⁷. Από την άλλη μεριά, έχουν μεγαλύτερο κόστος και ενέχουν κάποιο κίνδυνο κατάγματος λόγω της ψαθυρότητάς τους. Κακή τοποθέτηση μπορεί να οδηγήσει σύντομα σε καταστροφή του υλικού από πρόσκρουση ή ταινιοειδούς κατανομής φθορά. Υπάρχουν επίσης αναφορές για έντονους κριγμούς κατά τη βάδιση που αφορούν κυρίως τις κεραμικό με κεραμικό προθέσεις¹⁰⁸.

2.3 Παράγοντες που σχετίζονται με την επέμβαση

Ανεξαρτήτως του σχεδιασμού της προθέσεως και των χρησιμοποιούμενων υλικών, η χειρουργική τεχνική και οι σχετιζόμενοι παράγοντες επηρεάζουν σημαντικά την επιβίωση μιας ολικής αρθροπλαστικής. Τα δεδομένα από τα εθνικά μητρώα καταγραφής στοιχειοθετούν επαρκώς τις παρακάτω παραμέτρους.

2.3.1 Νοσοκομείο και χειρουργός

Ο τύπος του νοσοκομείου και ο χειρουργός που αναλαμβάνει τη διαδικασία μπορούν να επηρεάσουν την τελική επιβίωση της ολικής αρθροπλαστικής. Ο χαμηλός όγκος περιστατικών σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο για

αναθεώρηση¹⁰⁹. Ακόμα, σύμφωνα με το νορβηγικό μητρώο αρθροπλαστικής, τα χαμηλότερα ποσοστά αναθεώρησης βρέθηκαν μεταξύ των χειρουργών με τον υψηλότερο αριθμό χειρουργειών¹¹⁰. Επιπλέον, τα πανεπιστημιακά νοσοκομεία είχαν υψηλότερα ποσοστά αναθεώρησης από κεντρικά και περιφερειακά νοσοκομεία. Αυτό μπορεί να αποδοθεί στο χαμηλότερο αριθμό επεμβάσεων ανά χειρουργό ή την πιθανή συγκέντρωση περισσότερων ασθενών υψηλού κινδύνου και επιπλεγμένων περιστατικών. Σε γενικές γραμμές πάντως η επιβίωση της προθέσεως συσχετίζεται αρνητικά με την αριθμητικά μικρή χειρουργική εμπειρία⁴⁶. Ακόμα, ο βαθμός στον οποίο επιτυγχάνεται η διατήρηση ασήπτων συνθηκών στον χώρο του χειρουργείου είναι καθοριστικός γιατί πέρα από το ενδεχόμενο λοιμώξεως, βακτηριακά προϊόντα όπως βιομεμβράνες και ενδοτοξίνες περιπροθετικά έχουν συσχετιστεί με ενεργοποίηση των μηχανισμών που οδηγούν σε άσηπτη χαλάρωση των υλικών¹¹¹.

2.3.2 Τοποθέτηση της πρόθεσης και εξισορρόπηση των μαλακών μορίων

Ανεπαρκής ευθυγράμμιση κατά την τοποθέτηση μπορεί να αλλάξει την γεωμετρία μεταξύ των τμημάτων της προθέσεως με αποτέλεσμα να αυξήσει τις δυνάμεις που αναπτύσσονται στις επιφάνειες επαφής και ολίσθησης και έτσι να επέλθει ταχύτερα φθορά των υλικών. Η εξισορρόπηση των μαλακών ιστών είναι επίσης σημαντική στη μείωση της πιθανότητας εξάρθρωσης της μηριαίας κεφαλής. Ακόμα και υπεξάρθρωμα της μηριαίας κεφαλής κατά τη φάση της αιώρησης προκαλεί επαφή σε μη αναμενόμενες ακραίες θέσεις με αποτέλεσμα την έξαρση της φθοράς¹¹². Τέλος, η πλήρης εξάρθρωση μπορεί

να βλάψει την επιφάνεια επαφής της μηριαία κεφαλής διαταράσσοντας την ομαλότητά της με αποτέλεσμα την μετά την ανάταξη αύξηση του ρυθμού φθοράς αμφοτέρων των αρθρουμένων επιφανειών.

2.3.3 Σταθερότητα πρόθεσης και μικροκίνηση

Η σταθερότητα της πρόθεσης επηρεάζει ριζικά την εμφάνιση της άσηπτης χαλάρωσης. Κίνηση μεταξύ της προθέσεως και του οστού συμβάλλει στο σχηματισμό περιπροθετικής ινώδους μεμβράνης στη θέση των οστικών δοκίδων¹¹³. Σε μελέτες φαίνεται ότι σε περιβάλλον μηχανικής αστάθειας προϊόντα φθοράς εισχωρούν και αποτρέπουν το σχηματισμό οστού περιπροθετικά¹¹⁴. Επιπλέον, η κίνηση της πρόθεσης δημιουργεί τοπικές διαφορές πίεσεως στο αρθρικό υγρό που ενισχύουν τη μεταφορά σωματιδίων φθοράς στον περιπροθετικό χώρο.

2.3.4 Τσιμέντο και τεχνικές

Βελτιώσεις στην επιβίωση των προθέσεων έχουν συνδεθεί με σημαντικές προόδους στην τεχνική τοποθέτησης του τσιμέντου¹¹⁵. Στις τεχνικές πρώτης γενεάς το τσιμέντο τοποθετούνταν με τα χέρια, χωρίς προετοιμασία των οστών και χωρίς συμπίεση ή ενδομυελικό επιπωματισμό. Στα μέσα της δεκαετίας του '70 εισήχθησαν οι τεχνικές δεύτερας γενεάς οι οποίες περιελάμβαναν προετοιμασία του αυλού με διακοπτόμενη (παλμική) πλύση και ανάδρομη εισαγωγή του τσιμέντου υπο πίεση για την απομάκρυνση του αίματος καθώς και χρήση ενδομυελικού επιπωματισμού για να περιοριστεί το μέγεθος της στήλης του τσιμέντου. Δεκαετίες μελέτες έδειξαν ότι οι τεχνικές 2^{ης} γενιάς είχαν συχνότητα εμφάνισης χαλάρωσης στο μηρό από 3% έως

7%^{116,117} που αποτελούσε μεγάλη βελτίωση σε σύγκριση με το 30% που ήταν περίπου η επίπτωση στην δεκαετία για την πρώτη γενιά^{118,119}. Οι τεχνικές τρίτης γενιάς αναπτύχθηκαν στη συνέχεια περιλαμβάνοντας ανάμιξη του τσιμέντου σε κενό αέρος με σκοπό τη μείωση των πόρων, την αύξηση της αντοχής σε κόπωση¹²⁰ και την τοποθέτηση του υπό πίεση για περαιτέρω βελτίωση της συναρμογής με το οστό. Τετάρτης γενιάς τεχνικές έχουν πλέον προσθέσει άπω και εγγύς επικεντρωτήρες της μηριαίας προθέσεως για την κατεύθυνση του στελέχους με τέτοιο τρόπο που η θέση του να επιτρέπει την βέλτιστη και ομοιογενή κατανομή του τσιμέντου. Σε μια αξιολόγηση του σουηδικού μητρώου αρθροπλαστικής εξετάζοντας 160.000 περιστατικά αναφέρεται ότι η εξέλιξη των τεχνικών τοποθέτησης τσιμέντου από την 1^η έως την 3^η γενιά μέσα σε μια περίοδο 20 ετών, κατάφερε να μειώσει τη συχνότητα των αναθεωρητικών επεμβάσεων λόγω άσηπτης χαλάρωσης των υλικών¹¹⁵.

3. Παθοφυσιολογία της άσηπτης χαλάρωσης

Μια συνολική θεώρηση του φαινομένου συμπεριλαμβάνει τους μηχανικούς και βιολογικούς παραγόντες που εμπλέκονται στην παθοφυσιολογία της άσηπτης χαλάρωσης¹²¹. Οι μικροκινήσεις που προκύπτουν στην επιφάνεια μεταξύ οστού και εμφυτεύματος κατά τους επαναλαμβανόμενους κύκλους βάδισης επάγουν οστική απορρόφηση που εμφανίζεται πριν από την επίδραση των προϊόντων φθοράς. Τα κενά που μπορεί να υπάρχουν μεταξύ εμφυτεύματος και οστού σε περιβάλλον αυξημένης μικροκίνησης όπου η οστεοενσωμάτωση αποτυγχάνει, γρήγορα γεμίζουν με ινώδη μεμβράνη. Επαναλαμβανόμενες φορτίσεις της μεμβράνης κατά τη διάρκεια της βάδισης επάγουν πολλαπλασιασμό των ινοβλαστών και συνθέτουν ένα ινώδες καλούπι γύρω από το εμφύτευμα ως αντίδραση στις μηχανικές καταπονήσεις. Σε μεταγενέστερο στάδιο, η υπερτροφική μεμβράνη διευκολύνει τη διασπορά προϊόντων φθοράς, κυτοκινών και ενζύμων από το χώρο της άρθρωσης στον χώρο μεταξύ οστού και προθέσεως συνδέοντας ουσιαστικά μηχανικούς και βιολογικούς παράγοντες¹²². Από την ιστοπαθολογική μελέτη δειγμάτων των περιπροθετικών μεμβρανών και του ψευδοθυλακικού ιστού εντοπίζονται οι εμπλεκόμενοι κυτταρικοί πληθυσμοί και τα κυτταροδραστικά μόρια και γίνεται προσπάθεια να ερμηνευτούν οι εμπλεκόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί¹²³. Φαίνεται ότι το μηχανικό περιβάλλον επάγει τη διαφοροποίηση των μεσεγχυματικών βλαστικών κυττάρων μέσω μηχανοευαίσθητων γονιδίων και με τον τρόπο αυτό μπορεί να οδηγήσει σε υπερβολικό σχηματισμό

ινώδους ιστού¹²⁴. Η μηχανική πίεση λειτουργεί ως ερέθισμα για τα μακροφάγα και υπάρχει σημαντική αύξηση στην έκφραση TNF-α, IL-1 και IL-6 από αυτά όταν υποβάλλονται σε πίεση παράλληλα με έκθεση σε προϊόντα φθοράς πολυαιθυλενίου¹²⁵. Συνεπώς, οι μηχανικές συνθήκες μπορούν να τροποποιήσουν τον πολλαπλασιασμό και την έκφραση των γονιδίων μιας ομάδας κυττάρων. Επιπλέον έχει αποδειχθεί ότι υψηλή πίεση του αρθρικού υγρού μπορεί να προκαλέσει νέκρωση των οστών¹²⁶. Μεγάλη ποσότητα αρθρικού υγρού συντίθεται από μακροφάγα και ινοβλάστες εντός της τεχνητής άρθρωσης, ως απόκριση σε φλεγμονώδη εκκριτικά ερεθίσματα που παράγονται με τη σειρά τους ως απάντηση στα προϊόντα φθοράς. Η ενδοαρθρική πίεση εξαρτάται από τον όγκο του αρθρικού υγρού, τη θέση της άρθρωσης και την ικανότητα αποστράγγισης του αρθρικού χώρου. Άλλοι παράγοντες που είναι σημαντικοί στην παθοφυσιολογία του φαινομένου περιλαμβάνουν τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ του εμφυτεύματος και των γύρω ιστών όσον αφορά την ιστική ομοιόσταση, τη σύνθεση του αρθρικού υγρού, το είδος της λίπανσης, το συγκεκριμένο μοτίβο κίνησης-φόρτισης, και τη γενετική προδιάθεση του ατόμου για άσηπτη χαλάρωση.

3.1 Φυσιολογική στερέωση των προθέσεων

3.1.1 Στερέωση με τσιμέντο

Τα εμφυτεύματα στερεώνονται στο οστό με οστικό ακρυλικό τσιμέντο (πολυμεθυλμεθακρυλικό - PMMA). Μελέτες σε πτωματικά εμφυτεύματα περιγράφουν τη φυσιολογική αντίδραση τριών φάσεων του ξενιστή σε αυτά. Τα τοξικά μονομερή του PMMA και η εξώθερμη αντίδραση πολυμερισμού

τους, προκαλούν μια περιμετρική νέκρωση των οστικών δοκίδων στο σημείο της επαφής τους με το τσιμέντο. Μετά από τρεις εβδομάδες και έως και δύο ετη μετεγχειρητικά, έχει πλέον ολοκληρωθεί η παραγωγή του οστού. Η διαδικασία αυτή είναι αποτέλεσμα της τοπικής διέγερσης με την απελευθέρωση αυξητικών παραγόντων από τη θεμέλια ουσία και τους ενεργοποιημένους οστεοκλάστες. Θραύσματα και νεκρωμένο οστούν απορροφούνται από μακροφάγα και οστεοκλάστες και αντικαθίστανται από ένα πλέγμα ακανόνιστα προσανατολισμένων οστικών δοκίδων στην περιοχή επαφής οστού και τσιμέντου. Μετά τα δύο χρόνια ακολουθεί η ανακατασκευή των νέων οστικών δοκίδων οι οποίες διαχωρίζονται από την επιφάνεια του τσιμέντου από μία ινώδη μεμβράνη πάχους 0,1-1,5 χιλιοστών¹²⁷.

Σε τμήματα εγγύς μηριαίου οστού που μελετήθηκαν ενώ περιείχαν την σταθερά τοποθετημένη με τσιμέντο μηριαία πρόθεση, το οστό είχε αναδιαμορφωθεί και ένας εσωτερικός, δευτερογενής νεοφλοιός είχε σχηματιστεί με εσωτερική ανάπτυξη οστού από το νεοφλοιό προς την επιφάνεια του τσιμέντου. Ο νεοφλοιός ήταν συνδεδεμένος με τον εξωτερικό φλοιό με οστικές δοκίδες. Ελάχιστη ποσότητα ινώδους ιστού μεσολαβούσε μεταξύ του οστού και του τσιμέντου στα σταθερά εμφυτεύματα¹²⁸. Αντιθέτως όπου υπήρχε αποσταθεροποίηση του εμφυτεύματος από το τσιμέντο τα θραύσματα του τσιμεντένιου περιβλήματος και η σχετιζόμενη ανάπτυξη ινώδους ιστού οδηγούσαν σε χαλάρωση. Με βάση αυτά, φαίνεται ότι το σταθερό, ακέραιο και σκληρό περίβλημα τσιμέντου μαζί με την φυσιολογική ανάπτυξη των οστών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για μια σταθερή και ασυμπτωματική πρόθεση.

3.1.2 Στερέωση χωρίς τσιμέντο

Ένας δεύτερος τρόπος στερέωσης των προθέσεων βασίζεται στη χρήση ειδικών χαρακτηριστικών σχεδιασμού και τεχνολογιών που επιτρέπουν την ανάπτυξη οστού στην επιφάνεια του εμφυτεύματος. Σύμφωνα με αυτά συχνά χρησιμοποιούνται βιοϋλικά και επικαλύψεις στις προθέσεις με σκοπό να προκαλέσουν και να καθοδηγήσουν την ανάπτυξη και διείσδυση οστού. Στο τέλος όμως η επιτυχής στερέωση μιας πρόθεσης χωρίς τσιμέντο εξαρτάται κυρίως από την δυνατότητα της αναδιαμόρφωσης του ήδη υπάρχοντος οστού.

Η αρχική σταθεροποίηση των εμφυτευμάτων στα οστά εξαρτάται από το σχήμα τους (π.χ. σφήνα) και την πρώιμη μηχανική σταθεροποίηση (συναρμογή δια της πίεσεως ή δια της τριβής). Η αρχική σταθερότητα είναι σημαντική για την επίτευξη της δευτερογενούς σταθεροποίηση μέσω της ανάπτυξης του οστού. Η τραχιά επιφάνεια του εμφυτεύματος πρέπει να έρθει σε άμεση επαφή με το φλοιό, καθώς κενά πάνω από 1-2 χιλιοστά πολύ μεγάλα για να καλυφθούν. Η μικροκίνηση στην επιφάνεια οστού-εμφυτεύματος αν και είναι αρχικά μεγαλύτερη, μειώνεται σε λιγότερο από 40 περίπου μικρά όσο το οστό αναπτύσσεται στην επιφάνεια του εμφυτεύματος. Σύμφωνα με πτωματικές μελέτες, η εσωτερική ανάπτυξη του οστού στις πορώδεις επιφάνειες φτάνει μέχρι το 50% του διαθέσιμου χώρου αλλά οι τιμές ποικίλουν ανάλογα με την ποιότητα του οστού, τον τύπο του εμφυτεύματος και της επιφανείας της προθέσεως¹²⁹. Η διαδικασία αυτή επιπλέον εξαρτάται από την ικανότητα αναδιαμόρφωσης του οστού, δηλαδή από το σχηματισμό των οστικών πολυκυτταρικών μονάδων (BMU) που παράγουν νέο φλοιώδες και δοκιδώδες οστού. Δεν είναι ξεκάθαρο ακόμα ποια είναι η ελάχιστη

μικροκινήση στην επιφάνεια των οστών που αποτρέπει την ανάπτυξη οστού. Σε προσομοίωση αναρρίχησης σκαλοπατιών, η μικροκινήση της πρόθεσης είναι συνήθως μέχρι 280 μm¹³⁰, το οποίο είναι κοντά στα 100-400 μικρά που είναι το μέγεθος του πόρου που χρησιμοποιείται συνήθως στις πορώδεις επικαλύψεις των εμφυτευμάτων και επιτρέπει την εσωτερική ανάπτυξη οστού. Γενικά, η καλύτερη ενσωμάτωση του εμφυτεύματος είναι αυτή που επιτυγχάνεται σε άμεση επαφή με συμπαγές, φλοιώδες οστό το οποίο περιέχει τα χαρακτηριστικά Αβερσιανά κανάλια. Σε άλλα σημεία της προθέσεως, η πορώδης επιφάνεια μπορεί να βρίσκεται σε επαφή με σπογγώδες οστό το οποίο δημιουργεί προσεκβολές επι της αδρής επιφανείας του εμφυτεύματος¹²⁹.

3.2 Ο ρόλος του ανοσοποιητικού

Η άσηπτη χαλάρωση και η σύνοδη οστεόλυση φαίνεται πως είναι το αποτέλεσμα μιας χρόνιας φλεγμονώδους νόσου που προκαλείται από την έκθεση του περιπροθετικού ιστού σε μαζικές ποσότητες σωματιδίων φθοράς. Για το λόγο αυτό διερευνάται ο ρόλος του ανοσοποιητικού συστήματος που μοιάζει να είναι κεφαλαιώδης στο φαινόμενο αυτό σύμφωνα με τα μέχρι τώρα δεδομένα.

Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτελείται από δύο στενά συσχετιζόμενα τμήματα: το εγγενές και το προσαρμοζόμενο ανοσοποιητικό σύστημα. Το πρώτο αποτελείται από υποδοχείς που αναγνωρίζουν παθογόνα προκαλώντας ταχεία μη ειδική απάντηση του οργανισμού μετά την αναγνώρισή τους. Το προσαρμοζόμενο ανοσοποιητικό σύστημα εστιάζει στην

παραγωγή μιας εξειδικευμένης απόκρισης σε ένα μοναδικό αντιγόνο, σχετίζεται με τα T και B λεμφοκύτταρα και αποτελεί τη δεύτερη γραμμή ανοσίας του ξενιστή. Να σημειωθεί ότι υπάρχουν βιοχημικά μονοπάτια που πυροδοτούν την ανοσολογική απόκριση αλλά και άλλα που λειτουργούν ρυθμιστικά καταστέλλοντας τις διαδικασίες της φλεγμονής. Η ανοσολογική απόκριση ενεργοποιείται μετά την αναγνώριση παθογόνων παραγόντων από υποδοχείς. Ένα ακέραιο παθογόνο είτε είναι σωματίδιο ή μικροοργανισμός μπορεί να έχει έναν αριθμό παραγόντων που επάγουν την ενεργοποίηση πολλαπλών υποδοχέων ταυτόχρονα. Αντιστρόφως, διαφορετικοί υποδοχείς μπορεί να αναγνωρίσουν το ίδιο μόριο¹³¹. Όλο και περισσότερες ενδείξεις υπάρχουν ότι η ενεργοποίηση των υποδοχέων είναι ένα σημαντικό μέρος της αντίδρασης του οργανισμού έναντι των προϊόντων φθοράς¹³². Αυτό μπορεί να εξηγηθεί από την προσκόλληση ανοσολογικά δραστικών ουσιών (λιποπολυσακχαρίτες, θραύσματα βακτηρίων, συστατικά του συμπληρώματος) στα σωματίδια των προϊόντων φθοράς. Ερευνητές απέδειξαν ότι οι υποδοχείς προσκολλώνται στα σωματίδια και ενεργοποιούνται αυξάντας σημαντικά την βιολογική απόκριση¹³³. Επιπλέον, τα σωματίδια που προέρχονται από μια ολική αρθροπλαστική επικαλύπτονται άμεσα από πρωτεΐνες του ορού δημιουργώντας ένα σύμπλοκο πρωτεΐνης-σωματιδίου που διεγείρει αλληλουχίες σημάτων κινδύνου ανεξάρτητα από το αν υπάρχει ενδοτοξίνη¹³⁴. Εμπλοκή των πρωτεϊνών TLRs οδηγεί σε ενεργοποίηση της οδού σηματοδότησης του NF- κβ (nuclear factor kappa enhancer for activated b-cells) με επακόλουθη έκφραση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, ενισχύοντας σθεναρά την ανοσοαπόκριση¹³⁵. Με τον ίδιο τρόπο επίσης άλλοι υποδοχείς (π.χ. πρωτεΐνες υποδοχείς NLRs)

μπορεί να συμμετέχουν στην ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης που σχετίζεται με τα προϊόντα φθοράς¹³⁶. Μερικοί από αυτούς είναι δομικά συστατικά στο κυτταροπλασματικό σύμπλεγμα πρωτεϊνών που ονομάζεται "φλεγμονόσωμα", το οποίο θεωρείται σημαντικό τμήμα της φλεγμονώδους απόκρισης. Με την κατάλληλη διέγερση, οι ιντερλευκίνες IL-1 και IL-18 σχηματίζονται από τα ανενεργά πρόδρομα μόρια τους σε βιολογικά δραστικές, οι οποίες στη συνέχεια απελευθερώνονται από το φλεγμονόσωμα¹³⁷. Από κλινικής απόψεως, έχουν ανιχνευθεί λιποπολυσακχαρίτες σε περιπροθετικούς ιστούς ασθενών χωρίς να υπάρχουν άλλα στοιχεία λοίμωξης¹³⁸. Επιπλέον, σε πολλούς ασθενείς οι οποίοι υποβλήθηκαν σε αναθεώρηση ολικής αρθροπλαστικής λόγω άσηπτης χαλάρωσης βρέθηκαν θετικές καλλιέργειες ή στοιχεία βακτηρίων που ανιχνεύθηκαν με PCR¹³⁹. Τέλος, σε μια άλλη μελέτη, διαπιστώθηκε ότι η έκταση της οστεόλυσης συσχετίζεται θετικά με τον αριθμό των θετικών καλλιεργειών που προκύπτουν μετά από επεξεργασία με υπερήχους¹⁴⁰. Γενικά, η συμμετοχή του προσαρμοζόμενου ανοσοποιητικού συστήματος στην απόκριση του ξενιστή στα προϊόντα φθοράς εξακολουθεί να είναι αντικείμενο διαμάχης παρά το γεγονός ότι αρκετές αναφορές έχουν περιγραφεί λεμφοκύτταρα σε περιπροθετικούς ιστούς που προέρχονται από ασθενείς με άσηπτη χαλάρωση υλικών¹⁴¹. Βεβαίως αυξημένες συγκεντρώσεις κοβαλτίου και χρωμίου στον ορό ασθενών με πρόθεση μετάλλου σε μέταλλο έχουν συσχετιστεί θετικά με αυξημένο ποσοστό των HLA DR + CD8 + T-λεμφοκυττάρων¹⁴². Η εξήγηση που προτάθηκε είναι ότι τα μακροφάγα μπορεί να δεσμεύουν μεταλλικά ιόντα σαν αντιγόνα οδηγώντας σε ενεργοποίηση των T-λεμφοκυττάρων. Επιπλέον θεωρήθηκε ότι υπάρχουν αλληλουχίες

αναγνώρισης αντιγόνου όταν βρέθηκαν T λεμφοκύτταρα σε περιπροθετικές μεμβράνες¹⁴³. Σε αυτά ανιχνεύθηκαν αλληλουχίες του υποδοχέα των T-κυττάρων που υποδήλωναν παρουσία ταυτόσημου αντιγόνου και επιπλέον αλληλουχίες μεταγραφής των γονιδίων που κωδικοποιούν τους παράγοντες IL-2 και IFN-γ, κάτι που υποδεικνυε ικανή δραστηριότητα ενός αριθμού λεμφοκυττάρων. Επιπλέον, υπήρχε μεταγραφή της IFN-γ που συσχετίστηκε με την έκταση της οστικής απώλειας.

3.3 Χημειοταξία και φλεγμονώδης απόκριση σε προϊόντα φθοράς

Η βιολογική αντίδραση σε πολυμερή, κεραμικά και μεταλλικά προϊόντα φθοράς μιας αρθροπλαστικής είναι μια μη ειδική αντίδραση ξένου σώματος που καταλήγει σε χρόνια φλεγμονή για όσο υπάρχει το ξένο σώμα που αποτελεί το διεγερτικό ερέθισμα. Ειδικού τύπου αντίδραση υπερευαισθησίας σε ειδικό αντιγόνο με μεσολάβηση των λεμφοκυττάρων, έχει βρεθεί για ένα μικρό ποσοστό των περιπτώσεων κυρίως σε μέταλλο με μεταλλο προθέσεις. Παρακάτω αναπτύσσονται οι φλεγμονώδεις διεργασίες που σχετίζονται με τα προϊόντα φθοράς με έμφαση στην τοπική και συστηματική κυτταρική σηματοδότηση μέσω των χημειοκινών.

Τα μακροφάγα που βρίσκονται ήδη στους γύρω ιστούς είναι τα πρώτα κύτταρα που εμπλέκονται στη σχετιζόμενη με τα σωματίδια φλεγμονή και ξεκινούν την κυτταρική κινητοποίηση μέσω της απελευθέρωσης των χημειοκινών¹⁴⁴. Η ενεργοποίηση των μακροφάγων μπορεί να συμβεί με φαγοκυττάρωση ή χωρίς αυτή, μόνο με την επαφή της κυτταρικής μεμβράνης με τα ελεύθερα σωματίδια¹⁴⁵. Διάφοροι υποδοχείς στην εξωτερική μεμβράνη

των μακροφάγων (π.χ. CD11b, CD14, TLR και άλλοι) εμπλέκονται στην ενεργοποίηση των μακροφάγων μετά την επαφή τους με τα τμήματα των σωματιδίων. Αυτοί οι υποδοχείς δρουν μέσω διαμεμβρανικών πρωτεϊνών και ενδοκυττάρικων οδών και έχουν ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση κυτοκινών, χημειοκινών και άλλων ουσιών που επάγουν την συγκέντρωση και ενεργοποίηση άλλων κυττάρων. Μία από τις πιο σημαντικές ενδοκυττάρειες οδούς σηματοδότησης είναι αυτή της MAP-κινάσης (Mitogen Activated Protein). Η οδός αυτή ενεργοποιεί τη μεταγραφή παραγόντων όπως ο πυρηνικός παράγοντας κάππα-B (NFκB). Αυτός με τη σειρά του ενεργοποιεί ένα σύμπλεγμα γονιδίων που έχουν σκοπό την παραγωγή προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, χημειοκινών και λοιπών παραγόντων φλεγμονής¹⁴⁶. Εκτός από τα μακροφάγα, και άλλα τοπικά κύτταρα εμπλέκονται στη φλεγμονώδη διαδικασία όπως οι ινοβλάστες, τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα, οι οστεοβλάστες, τα λεμφοκύτταρα και άλλα. Όλα αυτά παράγουν υψηλά επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και παραγόντων, όπως οι TNF, IL-1, IL-6, M-CSF, RANKL, και άλλοι.

3.3.1 Η συσσώρευση των χημειοκινών

Εκτός από τις προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, χημειοτακτικές κυτοκίνες παράγονται επίσης από διαφορετικούς τύπους κυττάρων που εμπλέκονται στην φλεγμονώδη απόκριση. Η χημειοελκτική πρωτεΐνη-1 των μονοκυττάρων (MCP-1) είναι από τις πρώτες ουσίες που απελευθερώνονται σε μεγάλη ποσότητα¹⁴⁶. Η ανασταλτική πρωτεΐνη-1 των μακροφάγων (MIP-1 ή CCL2) και η ιντερλευκίνη 8 (IL-8) εμπλέκονται επίσης σε αυτές τις διαδικασίες. Η MCP-1 είναι μία χημειοκίνη που εκκρίνεται κυρίως από μονοκύτταρα, τα

μακροφάγα και τα δενδριτικά κύτταρα. Όσον αφορά τα οστά, η MCP-1 επίσης εκφράζεται από οστεοβλάστες και οστεοκλάστες. Η MCP-1 μπορεί να συνδεθεί με διάφορους υποδοχείς (CCR2, CCR4, CCR5), αλλά συνηθέστερα με τον CCR2. Ο CCR2 έχει δύο ισομορφές: Την CCR2A και CCR2B. Τα μονοπύρρηνα κύτταρα και αγγειακά κύτταρα λείου μυός εκφράζουν την CCR2A ενώ η CCR2B εκφράζεται κυρίως από μονοκύτταρα και ενεργοποιημένα NK (natural killer) κύτταρα¹⁴⁷. Η MCP-1 ρυθμίζει τη μετανάστευση και διείσδυση των μονοκυττάρων, των δενδριτικών κυττάρων, των Τ-λεμφοκυττάρων μνήμης και των NK κυττάρων. Η παραγωγή της MCP-1 είναι υπό τον άμεσο έλεγχο του μεταγραφικού παράγοντα NFκB.

Η MIP-1 ανήκει στην ίδια υποοικογένεια χημειοκινών με την MCP-1 και εκκρίνεται κυρίως από ενεργοποιημένα μακροφάγα, Τ-λεμφοκύτταρα και άλλα κύτταρα. Έχει δύο κύριες ισομορφές: MIP-1α (CCL3) και MIP-1β (CCL4) που κωδικοποιούνται από γονίδια που βρίσκονται στο χρωμόσωμα 17¹⁴⁸.

Επαγωγείς της απελευθέρωσης του MIP-1 είναι οι IL-1, IL-7, LPS και ειδικά μόρια προσκόλλησης όπως το ICAM-1. Υψηλά επίπεδα της MIP-1α παρατηρήθηκαν σε μακροφάγα που είχαν ανακτηθεί από περιπροθετικούς ιστούς και ήρθαν σε επαφή με τιτάνιο και σωματίδια από οστικό τσιμέντο¹⁴⁹. Η απελευθέρωση της MIP-1α αυξάνει την συστηματική κινητοποίηση και συσσώρευση των μακροφάγων και έχει παρακρινική δράση για την ενίσχυση της απελευθέρωσης IL-1 και IL-6^{149,150}. Μολονότι ο MCP-1 έχει έναν ειδικό υποδοχέα τον CCR2, δρα και μέσω διαφόρων άλλων υποδοχέων όπως οι CCR1 και CCR5¹⁵¹.

Η ιντερλευκίνη-8 (IL-8) είναι ένα μέλος της οικογένειας των χημειοκινών CXC, και έχει επίσης την ονομασία CXCL8. Είναι μια χημειοκίνη πρώιμης

απόκρισης και οι κύριες κυτταρικές πηγές της είναι τα μακροφάγα, τα ενδοθηλιακά κύτταρα, τα επιθηλιακά κύτταρα, τα μεσεγχυματικά βλαστοκύτταρα και οι οστεοβλάστες. Αποτελεί έναν ισχυρό παράγοντα που διεγείρει τη χημειοταξία των ουδετερόφιλων και των μακροφάγων μονοκυττάρων και επίσης αυξάνει την κινητικότητα των οστεοκλαστών¹⁵². Τέλος, δρα επίσης ως παράγοντας αγγειογένεσης. Καθώς δεν διαθέτει συγκεκριμένο υποδοχέα, δρα μέσω υποδοχέων G πρωτεΐνης¹⁵¹. Όταν οι οστεοβλάστες διεγείρονται με σωματίδια τιτανίου, η έκφραση της IL-8 κορυφώνεται 1-2 ώρες μετά την έκθεση στα σωματίδια¹⁵³.

3.3.2 Η συγκέντρωση των κυττάρων

Υπό την επίδραση χημειοτακτικών και άλλων ανοσορυθμιστικών σημάτων, κύτταρα μεταναστεύουν στις περιοχές παραγωγής των σωματιδίων φθοράς. Μελέτες σε ποντικούς με οστική έγχυση σωματιδίων υψηλού μοριακού βάρους πολυαιθυλενίου (UHMWPE) έδειξαν αύξηση στην συστηματική συσσώρευση μακροφάγων στο σημείο έγχυσης των σωματιδίων στο εγγύς μηριαίο¹⁵⁴. Επιπλέον, παρατηρήθηκε μείωση της οστικής πυκνότητας στο σημείο αυτό. Το αποτέλεσμα υποδηλώνει ότι τα προϊόντα φθοράς διεγείρουν μία συστηματική απόκριση, μεσολαβούμενη από χημειοκίνες που απελευθερώνονται τοπικά¹⁵⁶.

Μετά από συστηματική συσσώρευση στη φλεγμονώδη θέση, τα μονοπύρρηνα μακροφάγα μπορούν να υποβληθούν σε σύντηξη δημιουργώντας πολυπύρρηνα κύτταρα τύπου "ξένου σώματος" τα οποία μπορεί να έχουν από 3 έως 50 πυρήνες. Η διαδικασία αυτή είναι πολύπλοκη και απαιτεί την συμμετοχή ειδικών κυτοκινών και άλλων παραγόντων. Η παρουσία των

γιγαντοκυττάρων τύπου ξένου σώματος έχει αποδειχθεί ευρέως στο περιβάλλον μεταξύ οστού και εμφυτεύματος¹⁵⁷. Πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα έχουν την ικανότητα να εκφράζουν τον παράγοντα ανάπτυξης TGF-β¹⁵⁸. Ο TGF-β εμπλέκεται στην νεοαγγειογένεση και έχει φανεί ότι επηρεάζει την ανάπτυξη και διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και συνεπώς την εξ'αυτών οστική απορρόφηση¹⁵⁹.

In vitro μελέτες χρησιμοποιώντας μακροφάγα μυελού των οστών απο πειραματόζωα έδειξαν ότι σωματίδια από πολυμεθυλμεθακρυλικό τσιμέντο (PMMA) διεγείρουν την έκφραση του RANKL, αυξάνουν τον αριθμό των οστεοκλαστών και επάγουν το σχηματισμό πολυπύρηννων γιγαντοκυττάρων¹⁶⁰. Επιπλέον, παρατηρήθηκε ότι τα σωματίδια PMMA ενεργοποιούν τους παράγοντες μεταγραφής NF-κB και c-jun / AP-1, οι οποίοι μεσολαβούν στην οστεοκλαστογενετική επίδραση του RANKL.

Συνοψίζοντας όλα τα παραπάνω, η αλληλουχία φαίνεται να είναι ως εξής.

Μετά την επαφή με τα προϊόντα φθοράς, τοπικά μακροφάγα ενεργοποιούνται και απελευθερώνουν προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, χημειοκίνες και άλλους παράγοντες. Η απελευθέρωση MCP-1, MIP-1 και IL-8 προκαλεί τη συστηματική συσσώρευση των μακροφάγων στο σημείο της φλεγμονής, η οποία με τη σειρά της ενισχύει τη φλεγμονώδη διαδικασία με την απελευθέρωση των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών που έχουν παρακρινείς και αυτοκρινείς λειτουργίες. Η σύντηξη των μακροφάγων προκαλεί την τοπική απελευθέρωση του TGF-α από τα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα τύπου ξένου σώματος που διευκολύνει την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Περαιτέρω απελευθέρωση κυτοκινών (TNF-α, IL-1, RANKL και άλλες) από τα τοπικά μακροφάγα, τους ινοβλάστες και τα

οστεοπρογεννητορικά κύτταρα συντηρεί την φλεγμονή και προωθεί την ανάπτυξη και τη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών.

3.4 Ο ρόλος των κυτοκινών

3.4.1 Κυτοκίνες και οστική απορρόφηση

Ο πλήρης κατάλογος των κυτοκινών που υποστηρίζουν την οστεοκλαστογένεση ή ενισχύουν τη δράση των οστεοκλαστών είναι εκτεταμένος και περιλαμβάνει τους παράγοντες TNF α , IL-1, IL-6, IL-7, M-CSF, IL-11, IL-17, MIP-1 α / β , IP-10 (IFN- γ -induced protein 10), MIG (IFN induced monokine), BMP2, BMP 7 και VEGF. Κυτοκίνες που λειτουργούν ρυθμιστικά αναστέλλοντας την οστεοκλαστογένεση είναι οι IFN γ , IFN β , IL-4, IL-10, IL-13 και IL-18. Επιπλέον, κάποιοι παράγοντες παίζουν διπλό ρόλο: χαμηλές συγκεντρώσεις του TGF- β διεγείρουν τον σχηματισμό οστεοκλαστών και υψηλές συγκεντρώσεις τον αναστέλλουν. Ωστόσο, καμία από τις ανωτέρω αναφερθείσες κυτοκίνες δεν φαίνεται να είναι απολύτως απαραίτητη για την ανάπτυξη των οστεοκλαστών¹⁶¹. Το πιο σημαντικό σύστημα παραγόντων που ελέγχει το σχηματισμό των οστεοκλαστών και την λειτουργία τους φαίνεται να είναι αυτό του RANK/RANKL/OPG¹⁶². Τα μεσεγχυματικά κύτταρα (οστεοβλάστες, στρωματικά κύτταρα, ινοβλάστες) καθώς και τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα ελέγχουν την οστεοκλαστογένεση με την παραγωγή του παράγοντα-αγωνιστή για τον υποδοχέα-ενεργοποιητή του πυρηνικού παράγοντα κάρπια B (RANKL: Receptor Activator for NK β - Ligant)¹⁶³, ο οποίος αφού παραχθεί εντοπίζεται εδραζόμενος στην κυτταρική μεμβράνη αλλά και σε διαλυτή μορφή. Η σύνδεση του RANKL με τον

υποδοχέα RANK που εκφράζεται στους προ-οστεοκλάστες ή στα μακροφάγα, παρουσία του M-CSF, οδηγεί σε κυτταρική σύντηξη και σχηματισμό των ωρίμων για οστική απορρόφηση οστεοκλαστών. Επιπλέον, μεσεγχυματικά κύτταρα παράγουν οστεοπροτεγερίνη (OPG), η οποία είναι ένας διαλυτός υποδοχέας ανταγωνιστής του RANK που δεσμεύει το RANKL και ενεργεί για να περιορίσει και να ρυθμίσει τη λειτουργία του. Το σύστημα RANKL / RANK / OPG φαίνεται να αποτελεί την τελική οδό στην οστεοκλαστογένεση και πολλές από τις προαναφερθείσες κυτοκίνες που επάγουν ή αναστέλλουν την οστεοκλαστογένεση δρούν ρυθμίζοντας τα επίπεδα του RANKL και της OPG¹⁶⁴. Υπό την παρουσία χαμηλών επιπέδων του M-CSF, το RANKL φαίνεται να είναι επαρκής και αναγκαία συνθήκη για την πλήρη διαφοροποίηση των προδρόμων κυττάρων των οστεοκλαστών σε ώριμους οστεοκλάστες.

3.4.2 Οι κυτοκίνες στην άσηπτη χαλάρωση

Καθώς τα μονοπύρνα μακροφάγα και τα γιγαντιαία κύτταρα ξένου σώματος (FBGCs) είναι μακράν ο πιο κυρίαρχος τύπος κυττάρου στον περιπροθετικό ιστό, το ενεργοποιημένο από προϊόντα φθοράς μακροφάγο έχει θεωρηθεί από καιρό ότι διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στην ανάπτυξη της άσηπτης χαλάρωσης. Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι τα μακροφάγα που εκτέθηκαν *in vitro* σε σωματίδια από προϊόντα φθοράς, ενεργοποιούνται για να παράγουν μια μεγάλη ποικιλία από προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες, χημειοκίνες και αυξητικούς παράγοντες όπως TNF, IL-1, IL-6, IL-8, MCP-1, MIP-1 α/β , VEGF, M-CSF και GM-CSF, ιδιαιτέρως δε, εάν τα σωματίδια είναι μολυσμένα με βακτηριακά προϊόντα¹⁶⁵⁻¹⁶⁷. Επίσης, το σχήμα, το μέγεθος, ο αριθμός και η

σύνθεση των βιοϋλικών από τα οποία προέρχονται τα προϊόντα φθοράς φαίνεται να έχει επίδραση στην ποσότητα και το είδος των κυτοκινών που παράγονται. Η συνακόλουθη ενεργοποίηση των μακροφάγων από αυτά πιθανώς μεσολαβείται από διάφορους τύπους μεμβρανικών υποδοχέων, π.χ. TLR (Toll-like receptors)¹⁶⁸⁻¹⁷⁰ και πιθανώς περιλαμβάνει επίσης την ενεργοποίηση και δράση του μεταγραφικού παράγοντα NF-κΒ^{132,135}.

Η απλή διέγερση των καλλιιεργειών μονοκυττάρων / μακροφάγων από προϊόντα φθοράς δεν είναι επαρκής για να οδηγήσει στην οστεοκλαστογένεση και το σχηματισμό γιγαντοκυττάρων ξένου σώματος, πιθανότατα λόγω της έλλειψης RANKL σηματοδότησης. Περαιτέρω in vitro μελέτες χρησιμοποιώντας και άλλους τύπους κυττάρων των περιπροσθετικών ιστών έχουν αποδείξει ότι με την παρουσία προϊόντων φθοράς οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες επάγουν την παραγωγή RANKL από ινοβλάστες και οστεοβλάστες περιπροσθετικών ιστών και καταστέλλουν τον σχηματισμό και την λειτουργία των οστεοβλαστών^{171,172}.

Σε συνέπεια με τα in vitro ευρήματα, πολυάριθμες μελέτες από περιπροσθετικούς ιστούς και ψευδοαρθρικό υγρό δείχνουν επίσης αυξημένη παραγωγή μεγάλης ποικιλίας προ-φλεγμονωδών κυτοκινών, χημειοκινών και αυξητικών παραγόντων όπως TNF, IL-1, IL-6, IL-8, M-CSF, GM-CSF, MCP-1, MIP-1 καθώς και αυξημένη αναλογία RANKL / OPG που ευνοεί το σχηματισμό ωρίμων οστεοκλαστών^{166,167,173}. Το ψευδοαρθρικό υγρό που έχει ληφθεί σε συνθήκες άσηπτης χαλαρώσεως εμφυτευμάτων επάγει αποτελεσματικά το σχηματισμό των οστεοκλαστών σε κυτταρικές καλλιέργειες ενώ η OPG μειώνει τη δράση αυτή^{174,175}. Μελέτες σε ζωικά μοντέλα έχουν εστιάσει περαιτέρω στο ρόλο των προ-φλεγμονωδών κυτοκινών και του

RANKL στην άσηπτη χαλάρωση. Φαίνεται ότι τα προϊόντα φθοράς αυξάνουν την φλεγμονή και την αναλογία RANKL / OPG με αποτέλεσμα την οστεόλυση¹⁶⁶. Αυτή η αντίδραση μπορεί να προληφθεί ή να μειωθεί με την αναστολή της σηματοδότησης του TNFα (το RANK ανήκει στην οικογένεια του TNF) χρησιμοποιώντας αντισώματα κατά του TNF ή διαγράφοντας το γονίδιο του υποδοχέα TNF¹⁷⁶. Ομοίως, η παρεμπόδιση της σηματοδότησης του RANK με ανταγωνιστή του, ή με την OPG, ή με εξάλειψη του γονιδίου του σε γενετικά τροποποιημένα ποντίκια, εμπόδισε την ανάπτυξη οστεόλυσης από προϊόντα φθοράς^{177,178}.

Με βάση τα παραπάνω μπορεί να υποθεθεί μια ακολουθία γεγονότων: Τα σωματίδια από προϊόντα φθοράς ενεργοποιούν τα μακροφάγα και ιδίως εάν είναι επικαλυμμένα με μικροβιακά προϊόντα ή άλλες ξένες ουσίες. Οι TLR και άλλοι υποδοχείς της εγγενούς ανοσίας μπορεί να διαδραματίζουν κάποιο ρόλο σε αυτό. Τα ενεργοποιημένα μακροφάγα παράγουν προ-φλεγμονώδεις χημειοκίνες, κυτοκίνες και αυξητικούς παράγοντες που προκαλούν, μέσω της τοπικής ενεργοποίησης του ενδοθηλίου και της χημειοταξίας, περαιτέρω στρατολόγηση μονοκυττάρων και προ-οστεοκλαστών στους περιπροθετικούς ιστούς. Οι προφλεγμονώδεις κυτοκίνες και σε κάποιο βαθμό τα ίδια τα σωματίδια, οδηγούν στην παραγωγή του RANKL από μεσεγχυματικά κύτταρα και ταυτόχρονα καταστέλλουν την παραγωγή OPG και τον οστικό σχηματισμό. Έτσι, δημιουργείται ένα περιβάλλον που ευνοεί την οστεοκλαστογένεση, την οστική απορρόφηση και τελικά την χαλάρωση της προθέσεως. Καθώς το σύστημα RANK/RANKL/OPG φαίνεται να αντιπροσωπεύει την τελική κοινή οδό στην οστεόλυση, η αναστολή του προβάλλει ως ορθολογικό μέσο για την πρόληψή της.

3.5 Ο ρόλος των κυττάρων στην άσηπτη χαλάρωση

Ιστολογικές και ανοσοϊστοχημικές μελέτες σε περιπρωθετικούς ιστούς έχουν δείξει ότι στη χαλάρωση των υλικών παρουσία οστεόλυσης, το κυτταρικό προφίλ των γύρω ιστών εξαρτάται από τη μέθοδο στερέωσης της προθέσεως, δηλαδή αν έχει χρησιμοποιηθεί τσιμέντο ή όχι. Στους ιστούς που είχαν επαφή με τσιμέντο τα κύτταρα ήταν πιο άφθονα και συχνά αποτελούνταν από αγγειούμενο ινώδη ιστό με πολλά μακροφάγα και αρκετά T λεμφοκύτταρα. Στα χωρίς τσιμέντο εμφυτεύματα, ο ιστός ήταν λιγότερο πυκνός, με μικρότερο κυτταρικό περιεχόμενο και περισσότερο ινώδες στοιχείο. Εκτός από το μεγάλο αριθμό ινοβλαστών, τα μακροφάγα ήταν επίσης άφθονα αλλά υπήρχε και αυξημένος αριθμός όλων των υποομάδων των T-λεμφοκυττάρων¹⁷⁹.

3.5.1 Ο ρόλος των μακροφάγων

Τα μακροφάγα περιλαμβάνουν μία ετερογενή ομάδα κυττάρων που παίζει σημαντικό ρόλο τόσο στην ενεργοποίηση της ανοσολογικής απόκρισης όσο και στην ομοιόσταση του ιστού. Προέρχονται από μονοκύτταρα τα οποία προκύπτουν από προγονικά κύτταρα του μυελού των οστών. Μετά την ωρίμανση εντός του μυελού, τα μονοκύτταρα απελευθερώνονται στην κυκλοφορία, στη συνέχεια εισέρχονται στους ιστούς και διαφοροποιούνται σε ιστικά μακροφάγα (M0) που ζούν για αρκετούς μήνες. Παρουσία του καταλλήλου ερεθίσματος ενεργοποιούνται είτε από μικροβιακούς ή άλλους παράγοντες (προφλεγμονώδης ενεργοποίηση μακροφάγων M1), είτε από την

IL-4, IL-13 κ.α. που προέρχονται από τοπικά ιστιοκύτταρα και T-λεμφοκύτταρα (M2 αντιφλεγμονώδης διαμόρφωση μακροφάγων), είτε από άλλα σήματα (M2 ομοιάζοντα ανοσορυθμιστικά μακροφάγα). Η καταστολή της σηματοδότησης των κυτοκινών (SOCS1) αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της διαφορικής ενεργοποίησης των μακροφάγων και επηρεάζει την συνολική ισορροπία της λειτουργίας τους στους ιστούς¹⁸⁰.

Τα μακροφάγα θεωρούνται τα πλέον ισχυρά ιστικά φαγοκύτταρα γύρω από την ολική αρθροπλαστική και εκεί πιστεύεται ότι μπορούν να φαγοκυττώσουν ακόμη και μη οψωνινοποιημένα σωματίδια όπως πολυαιθυλένιο, μέταλλο ή πολυμεθυλμεθακρυλικό τσιμέντο. Μετά τη φαγοκυττάρωση των σωματιδίων φθοράς, τα μακροφάγα ενεργοποιούνται για να παράγουν προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και ενορχηστρώνουν το μικροπεριβάλλον τους προς την διαφοροποίηση των οστεοκλαστών και την οστεόλυση. Τα μακροφάγα έχουν τη δική τους περιορισμένη ικανότητα επαναρρόφησης οστού, αλλά το πιο σημαντικό είναι ότι αποτελούν την κυτταρική δεξαμενή για την παραγωγή πολυπύρηνων γιγαντοκυττάρων (MGCs). Από αυτά, ο πολυπύρηνος οστεοκλάστης που προέρχεται από M0 μακροφάγα είναι ο πιο σημαντικός ως προς την οστική απορρόφηση. Η επαγωγή των πολυπύρηνων μονοκυττάρων γίνεται από αιμοποιητικούς αυξητικούς παράγοντες όπως IL-3, GM-CSF και IL-4. Ο ρόλος των μορίων προσκόλλησης στο σχηματισμό πολυπύρηνων κυττάρων έχει επίσης αναφερθεί και περιλαμβάνει κυρίως το μόριο προσκόλλησης ICAM-1 / CD54 και τον υποδοχέα CR3 (CD11b / CD18) που εκφράζονται αμφότερα από τα πολυπύρηννα γιγαντοκύτταρα¹⁸¹. Η ανοσοϊστοχημική ανάλυση ιστών από ολικές αρθροπλαστικές με άσηπτη χαλάρωση έχει δείξει ότι σε αυτούς εκφράζονται υψηλά επίπεδα του ICAM-1

και του υποδοχέα του CD11b από γιγαντοκύτταρα και φαγοκύτταρα που περιέχουν μέταλλα και προϊόντα φθοράς πολυαιθυλενίου.

3.5.2 Ο ρόλος των ινοβλαστών

Περίπου το 30% της περιπροθετικής μεμβράνης αποτελείται από ινοβλάστες και τα κύτταρα αυτά παρουσιάζουν πολύ υψηλό ρυθμό πολλαπλασιασμού όταν ενεργοποιηθούν¹⁸². Οι ινοβλάστες είναι κύτταρα τα οποία ενδημούν στους ιστούς και έχουν την ικανότητα να συνθέτουν και να αναδιαμορφώνουν την εξωκυττάρια θεμέλια ουσία. Με αυτόν τον τρόπο δημιουργούν την τοπική αρχιτεκτονική του ιστού και αναπτύσσουν ένα περιβάλλον στο οποίο μπορεί να συμβεί η απαραίτητη ρύθμιση της ομοιόστασης σε περίπτωση φλεγμονής ή επιδιόρθωσης¹⁸³. Με τον τρόπο αυτό μπορούν να επηρεάζουν σημαντικά την τύχη της προθέσεως διότι ελέγχουν το διακόπτη για την επίλυση της μετεγχειρητικής φλεγμονής και το σχηματισμό της ινώδους κάψας που σχηματίζεται κατά την αρχική περίοδο μετά την εγχείρηση¹⁸⁴. Οι ινοβλάστες που κατοικούν στα επιφανειακά στρώματα του περιπροσθετικού ιστού είναι από τα πρώτα κύτταρα που έρχονται σε επαφή με τα υλικά των προθέσεων. Στη συνέχεια, αλληλεπιδράσεις τους με τα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος όπως τα μακροφάγα, μπορούν να καθορίσουν τη συνολική αντοχή των περιπροθετικών ιστών στα προϊόντα φθοράς. Οι ινοβλάστες επηρεάζουν σημαντικά τον βαθμό της περιπροθετικής φλεγμονής αφού η υπερβολική έκφραση παραγόντων προσκόλλησης, χημειοκινών, κυτοκινών και των υποδοχέων τους, μπορεί να αυξήσει την ένταση και τη διάρκειά της.

3.5.3 Τα λεμφοκύτταρα

Εντοπισμένες περιαγγειακές διηθήσεις λεμφοκυττάρων αλλά και διάχυτα λεμφοκύτταρα έχουν ταυτοποιηθεί σε δείγματα περιπρωθετικών ιστών τόσο σε μέταλλο με μέταλλο όσο και σε άλλα εμφυτεύματα¹⁴¹. Τα T λεμφοκύτταρα αποτελούν βασικούς παράγοντες στη διαδικασία της τοπικής και συστηματικής οστικής απώλειας που σχετίζεται με τη φλεγμονή¹⁸⁵. Επιπλέον, η άμεση διακυτταρική επαφή μεταξύ ενεργοποιημένων T λεμφοκυττάρων κυττάρων και προ-οστεοκλαστών είναι κρίσιμη για την ωρίμανση τους σε οστεοκλάστες μέσω του RANKL και των άλλων προφλεγμονωδών κυτοκινών. Τα κύτταρα φυσικοί φονείς (NK-λεμφοκύτταρα) της εγγενούς ανοσίας, έχειδειχθεί ότι είναι σημαντικό ποσοστό των λεμφοκυττάρων που διηθούν τους περιπρωθετικούς ιστούς στην εκ προϊόντων φθοράς φλεγμονή¹⁸⁶.

3.5.4 Οι οστεοβλάστες

Οι οστεοβλάστες είναι μεσεγχυματικά κύτταρα με πρωταρχικό ρόλο το σχηματισμό των οστών και την αναδιαμόρφωσή τους. Για να γίνει αυτό, έρχονται σε επαφή με άλλες κυτταρικές ομάδες (οστεοκλάστες, μακροφάγα, λεμφοκύτταρα, κύτταρα μυελού των οστών) και συνθέτουν μία ποικιλία κυτοκινών και χημειοκινών. Οι αλληλεπιδράσεις τους διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο σε φυσιολογικές και παθολογικές καταστάσεις.

Στην άσηπτη χαλάρωση, η αλληλεπίδραση μεταξύ των οστεοβλαστών και των άλλων κυττάρων, πιθανώς δημιουργεί ευνοϊκό περιβάλλον για την ωρίμανση τους και την καταστολή της δραστηριότητας των οστεοβλαστών. Πιθανές εξηγήσεις είναι: Είτε ορισμένοι τύποι σωματιδίων φθοράς είναι τοξικοί για τα οστεοπρογονικά κύτταρα και αναστέλλουν την ωρίμανσή τους, είτε τα

προϊόντα φθοράς καταστέλλουν τη λειτουργία των ώριμων οστεοβλαστών αναστέλλοντας την οστεογενετική τους ικανότητα. Εναλλακτικά, οι οστεοβλάστες μπορεί να φαγοκυτταρώνουν σωματίδια φθοράς και να εκφράζουν προ-φλεγμονώδεις κυτοκίνες και μόρια που επάγουν την οστεοκλαστογένεση στην επιφάνειά τους, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην αύξηση της οστικής επαναρρόφησης. Το ίδιο συμβαίνει σε περιβάλλον χρόνιας φλεγμονής που επιπλέον προκαλεί τη σύνθεση οστεοκλαστογενετικών μορίων από τους οστεοβλάστες^{187,188}. Οι οστεοβλάστες μπορούν να συμβάλλουν στην οστική επαναρρόφηση περιπροθετικά με την αλληλεπίδρασή τους με τα T λεμφοκύτταρα. Επίσης έχουν την ικανότητα να εκφράζουν ανοσοδιεγερτικά αντιγόνα που διεγείρουν άμεσα τα γύρω τους T λεμφοκύτταρα¹⁸⁹. Τα ενεργοποιημένα T λεμφοκύτταρα με τη σειρά τους, εκφράζοντας RANKL και M-CSF διεγείρουν την ωρίμανση των οστεοκλαστών και το σχηματισμό γιγαντοκυττάρων με αποτέλεσμα περιπροθετική οστεόλυση και άσηπτη χαλάρωση.

3.5.5 Οι οστεοκλάστες

Οι οστεοκλάστες είναι πολυπύρηννα κύτταρα που απορροφούν οστό και μαζί με τους οστεοβλάστες διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην οστική ομοίωση και αναδιαμόρφωση. Τα πρόδρομα κύτταρα των οστεοκλαστών προέρχονται από τον μυελό των οστών με τη μορφή των M0 μακροφάγων και κυκλοφορούν στο αίμα μέχρι την στιγμή της διείσδυσης στους ιστούς και της σύνδεσης στην επιφάνεια του οστού που ενεργοποιείται από ειδικά μονοπάτια σηματοδότησης. Ο μηχανισμός αναγνώρισης ενός συγκεκριμένου σημείου επί της επιφάνειας του οστού δεν είναι γνωστός, αλλά οι ιντεγκρίνες είναι αυτές

που μεσολαβούν στη συγκόλληση των προ-οστεοκλαστών επι του οστού. Αφού έχουν λάβει θέση, οι προ-οστεοκλάστες, ενώνονται σε πολυπύρηννα κύτταρα υπό την επίδραση των παραγόντων σύντηξης και μετά ωριμάζουν σε ένα συγκεκριμένο περιβάλλον με τη βοήθεια του M-CSF και του RANKL. Οι παράγοντες TNF-α και IL-1 ενισχύουν αυτή τη διαδικασία, ενώ η οστεοπροτογερίνη (OPG) την αναστέλλει¹⁹⁰. Η αναλογία RANKL / OPG θεωρείται κύριος ρυθμιστής της οστεοκλαστογένεσης μολονότι in vitro η αλληλεπίδραση RANKL-RANK μπορεί να συμβεί και με άμεση επαφή κυττάρου με κύτταρο. Μερικοί γιγαντιαίοι οστεοκλάστες αποτελούν τον κοπτικό κώνο της βασικής πολυκυτταρικής μονάδας (BMU) στους οστεώνες οι οποίοι απορροφούνται σε διάστημα εβδομάδων. Το κενό στο υγιές οστόν γεμίζει σε λίγους μήνες από τον κώνο που αποτελείται από οστεοβλάστες. Υπό παθολογικές συνθήκες, όπως στη φλεγμονή, η αλλοίωση του συζευγμένου αυτού μηχανισμού εμποδίζει το κλείσιμο του οστικού κενού από τους οστεοβλάστες και ως εκ τούτου η αυξημένη οστεοκλαστική επαναρρόφηση συνεχίζει να δημιουργεί έλλειμμα οστού.

3.6 Αντιδράσεις υπερευαισθησίας και άσηπτη χαλάρωση

Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι μεταλλικές προθέσεις απελευθερώνουν μεταλλικά θραύσματα μετά από διάβρωση και φθορά. Αυτό έχει αποδειχθεί με μετρήσεις αυξημένων επιπέδων μεταλλικών ιόντων σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί σε ολική αρθροπλαστική ισχίου στους περιπροθετικούς ιστούς, στο ήπαρ, στο σπλήνα, σε λεμφαδένες, στον ορό αλλά και στα ούρα¹⁹¹. Τα ιόντα μετάλλων δύνανται να ενεργοποιήσουν το ανοσοποιητικό σύστημα προς μία απόκριση

περισσότερο προσαρμοσμένη παρά έμφυτη¹⁹². Τα μεγαλύτερα σωματίδια από τα προϊόντα φθοράς (από 150 nm έως 10 μm) φαγοκυτταρώνονται από κύτταρα όπως τα μακροφάγα, τα οποία παρουσιάζουν αντιγόνα στα κυκλοφορούντα Τ-λεμφοκύτταρα με αποτέλεσμα επιβραδυνόμενου τύπου αντιδράσεις υπερευαισθησίας¹⁹¹.

Οι αντιδράσεις που περιγράφονται στα μεταλλικά εμφυτεύματα περιλαμβάνουν τύπου IV ενεργοποίηση των Τ-λεμφοκυττάρων αλλά πιθανώς εμπλέκονται και άλλοι παράγοντες. Αυξημένα επίπεδα της IFN-γ και IL -6 εμφανίζονται στους ασθενείς με υπερευαισθησία στο μέταλλο της ολικής αρθροπλαστικής¹⁹². Χαμηλή IFN-γ και αυξημένα επίπεδα IL-17 υπάρχουν σε ασθενείς αλλεργικούς στο νικέλιο με συμπτωματικά εμφυτεύματα, αλλά όχι σε αλλεργικούς αλλά ασυμπτωματικούς ασθενείς¹⁹³. Οι ιστοί γύρω από μεταλλικές προθέσεις ασθενών με αντιδράσεις υπερευαισθησίας, μπορεί να έχουν αυξημένα CD3 Τ-λεμφοκύτταρα, CD4 κύτταρα, CD11 μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα με MHC II (HLA-DR) έκφραση¹⁹⁴. Ο σχηματισμός γιγαντοκυττάρων ξένου σώματος γίνεται με τη φαγοκυττάρωση των σωματιδίων από τα μακροφάγα. Τα τελευταία στη συνέχεια εκκρίνουν τις προφλεγμονώδεις κυτταροκίνες TNF-α, IL-6 και IL-1¹⁹⁴. Σε υψηλές συγκεντρώσεις τιτανίου έχουμε παραγωγή ανιόντων υπεροξειδίου στα ουδετερόφιλα ενώ τα ιόντα νικελίου σε υψηλά επίπεδα σπάνε τις κυτταρικές μεμβράνες των ουδετερόφιλων¹⁹⁵. Επιπλέον, στο τιτάνιο φαίνεται πως οι οστεοκλάστες ωριμάζουν και αναπτύσσονται, κάτι που οδηγεί σε αποικοδόμηση του, πρόσληψη και τελικά απελευθέρωση των μεταλλικών του ιόντων¹⁹⁶. Αυτό μπορεί να εξηγήσει την αύξηση σε μεταλλικά ιόντα στη συστηματική κυκλοφορία, την αυξημένη συγκέντρωση προδρόμων

οστεοκλαστών μέσω της σύνθεσης συγκεκριμένων χημειοκινών και πιθανώς να συμβάλλει στη διαφοροποίηση των οστεοκλαστών. Τα CCL17 /TARC, CCL22 /MDC, RANK-L, M-CSF και προφλεγμονώδεις κυτοκίνες είναι όλα αυξημένα στο περιπροθετικό περιβάλλον¹⁹⁷. Αυτό έχει σαν συνέπεια τη χαλάρωση της προθέσεως καθώς το υποκείμενο οστό επαναρροφάται.

4. Επιφάνειες και υλικά

Μέχρι σήμερα πολλοί διαφορετικοί συνδυασμοί υλικών έχουν προταθεί σαν αρθρούμενες φορτιζόμενες επιφάνειες στην ολική αρθροπλαστική ισχίου. Η πιο ευρέως αποδεκτή λύση αποτελείται από τη μηριαία κεφαλή που κατασκευάζεται από κράμα κοβαλτίου χρωμίου μολυβδαινίου (CoCr) και αρθρώνεται με πολυαιθυλένιο υπερυψηλού μοριακού βάρους (UHMWPE). Η χρήση του συνδυασμού αυτού έχει αποδείξει καλά αποτελέσματα σε πολύ μεγάλο αριθμό αρθροπλαστικών ισχίου σε όλο τον κόσμο τις τελευταίες τέσσερις δεκαετίες. Το 1998 μόνο εκτιμάται ότι εμφυτεύθηκαν παγκοσμίως 700.000 αρθροπλαστικές ισχίου με UHMWPE. Παράλληλα, τα μέταλλο με μέταλλο και τα κεραμικό με κεραμικό συστήματα ήταν λιγότερο από το 10% του συνόλου την ίδια χρονική περίοδο. Παρά την αναγνωρισμένη επιτυχία και την παγκόσμια αποδοχή η φθορά του UHMWPE είναι ένα μείζον εμπόδιο ικανό να περιορίσει την μακροβιότητα των συγκεκριμένων αρθροπλαστικών.

4.1 Συνδυασμοί υλικών με πολυαιθυλένιο

4.1.1 Μέταλλο με πολυαιθυλένιο

Τα μέταλλα που χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με πολυαιθυλένιο είναι κυρίως ανοξείδωτος χάλυβας, κράμα κοβαλτίου-χρωμίου ή κράματα τιτανίου. Σε γενικές γραμμές, ο ρυθμός φθοράς του πολυαιθυλενίου σε επαφή με τον ανοξείδωτο χάλυβα είναι συγκρίσιμος με εκείνον του κράματος κοβαλτίου-χρωμίου. Στο κράμα τιτανίου αντιθέτως, αν και ο ρυθμός φθοράς του πολυαιθυλενίου φαίνεται να είναι συγκρίσιμος με των άλλων μετάλλων, στην πράξη η μεγαλύτερη ευπάθεια του τιτανίου στην τριβή με ξένα σωματίδια που

έχουν παγιδευτεί ανάμεσα στις αρθρούμενες επιφάνειες, μπορεί να προκαλέσει σοβαρή και ανεξέλεγκτη φθορά. Βεβαίως σκλήρυνση της επιφάνειας του κράματος τιτανίου με διάφορες τεχνικές μπορεί να βελτιώσει σημαντικά την αντοχή του. Παρ'όλα αυτά, όταν η σκληρυμένη επιφάνεια τελικά διαπεραστεί, ακολουθεί η αναμενόμενη σοβαρή φθορά του υποκείμενου τιτανίου. Επομένως τα κράματα τιτανίου έχουν περιορισμένη κλινική χρήση ως φορτιζόμενη επιφάνεια.

Ο επικρατών συνδυασμός πολυαιθυλενίου σε κράμα κοβαλτίου χρωμίου αποτελεί το χρυσό κανόνα με τον οποίο όλοι οι υπόλοιποι συνδυασμοί αξιολογούνται. Ο μέσος ρυθμός φθοράς του πολυαιθυλενίου σε κράμα κοβαλτίου-χρωμίου τυπικώς αναφέρεται ότι είναι από 0,1 έως 0,2 χιλιοστά ανά έτος συμπεριλαμβάνοντας στις μετρήσεις και τις αρθροπλαστικές που εμφανίζουν εξαιρετικά υψηλούς ρυθμούς φθοράς από άλλες αιτίες. Έτσι στην πραγματικότητα ο εγγενής ρυθμός φθοράς του πολυαιθυλενίου με κράμα κοβαλτίου-χρωμίου υπό καθαρές συνθήκες είναι ίσως κοντά στα 0,05 χιλιοστά ανά έτος. Οι τεχνικές σκλήρυνσης που έχουν εφαρμοστεί στα κράματα κοβαλτίου-χρωμίου έχουν αμφίβολα αποτελέσματα και τα δεδομένα δεν είναι επαρκή για την αξιολόγησή τους.

4.1.2 Κεραμικό με πολυαιθυλένιο

Αλουμίνα και ζirkόνιο έχουν χρησιμοποιηθεί ευρέως σε επαφή με πολυαιθυλένιο και οι περισσότερες κλινικές μελέτες έχουν δείξει σημαντικά χαμηλότερα ποσοστά φθοράς του πολυαιθυλενίου σε σχέση με τις μεταλλικές επιφάνειες, με ρυθμό φθοράς που κυμαίνεται από 0,75 έως 0,25 χιλιοστά / έτος¹⁹⁹. Ωστόσο υπάρχουν και μελέτες που τα ποσοστά φθοράς ήταν

μεγαλύτερα²⁰⁰. Η μεγαλύτερη σκληρότητα των κεραμικών, τα καθιστά πιο ανθεκτικά από τα μέταλλα παρουσία ξένων σωμάτων μεταξύ των αρθρούμενων επιφανειών. Σε αυτήν την περίπτωση όμως φαίνεται να επιταχύνεται η φθορά του πολυαιθυλενίου. Οι διαφορές στη φθορά στις διάφορες κλινικές μελέτες, μπορεί να αντανακλούν διαφορές στην ποσότητα των ξέμων σωματιδίων. Επιπλέον σωματίδια μετάλλου μπορεί να προσκολληθούν στην επιφάνεια του κεραμικού, προκαλώντας τράχυνσή του και αύξηση της τριβής του πολυαιθυλενίου. Μέταλλο μπορεί να μεταφερθεί στο κεραμικό κατά την επαφή με μεταλλικά τμήματα ή τα ίδια τα εργαλεία κατά τη διάρκεια της χειρουργικής επέμβασης²⁰¹. Ανεξάρτητα από το υλικό της φορτιζόμενης επιφανείας που χρησιμοποιείται, πρέπει να λαμβάνεται μέριμνα ώστε να ελαχιστοποιείται ο σχηματισμός ξένων σωμάτων in vivo, όπως με την αποφυγή των πορωδών επικαλύψεων που σπάζουν και είναι επιρρεπείς στην παραγωγή σωματιδίων²⁰².

4.2 Πολυαιθυλένιο

4.2.1 Συμβατικό πολυαιθυλένιο

Μολονότι το πολυαιθυλένιο εξαιρετικά υψηλού μοριακού βάρους (UHMWPE) έχει χαμηλό συντελεστή τριβής και κατάλληλες ιδιότητες διαβροχής, υπάρχει ένα σημαντικό μειονέκτημα, το οποίο είναι η φθορά. Τα σωματίδια που παράγονται από τη φθορά του UHMWPE κατά την κυκλική φόρτιση, πιστεύεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην οστεόλυση και συνεπώς στην χαλάρωση και αποτυχία του εμφυτεύματος. Η οστεόλυση είναι το αποτέλεσμα από την εισβολή των προϊόντων φθοράς του πολυαιθυλενίου μεταξύ της

επιφανείας του εμφυτεύματος και του οστού και της ακόλουθης φλεγμονώδους απόκρισης των μακροφάγων. Το πολυαιθυλένιο μπορεί επίσης να φθαρεί σαν αποτέλεσμα της ύπαρξης ξένου σώματος εκ των προϊόντων φθοράς μεταξύ των φορτιζομένων επιφανειών. Ο ρυθμός φθοράς του πολυαιθυλενίου τουλάχιστον 0,1 χιλιοστό ανά έτος είναι το κατώτατο όριο για την ανάπτυξη οστεόλυσης. Επιπλέον, το πάχος του συμβατικού πολυαιθυλενίου δεν πρέπει να μειωθεί κάτω από 6 έως 8 χιλιοστά, αλλιώς θα επιταχυνθεί η φθορά του πολυαιθυλενίου, με συνέπεια οστεόλυση και αποτυχία του υλικού ²⁰³.

4.2.2 Υψηλής διασύνδεσης πολυαιθυλένιο

Το πολυαιθυλένιο με αυξημένο αριθμό διασταυρούμενων δεσμών μεταξύ των αλυσίδων του (υψηλής διασύνδεσης/highly cross-linked), εισήχθη για να μειώσει το ρυθμό φθοράς του συμβατικού πολυαιθυλενίου στην ολική αρθροπλαστική ²⁰⁴. Έχει τεκμηριωθεί ότι η νεαρή ηλικία, το άρρεν φύλο και το υψηλό επίπεδο δραστηριότητας αυξάνουν τον κίνδυνο της φθοράς, της οστεόλυσης και της μηχανικής αποτυχίας. Ωστόσο, οι ίδιοι παράγοντες δεν φαίνεται να έχουν το ίδιο σημαντική επίδραση όταν χρησιμοποιείται υψηλής διασύνδεσης πολυαιθυλένιο ²⁰⁵. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η φθορά μπορεί να μειωθεί κατά 42% έως 100% σε σύγκριση με εκείνη των συμβατικών πολυαιθυλενίων και πολλαπλές in vivo μελέτες υποστηρίζουν πολλά από αυτά τα αποτελέσματα. Η ετήσια γραμμική φθορά για το υψηλής διασύνδεσης πολυαιθυλένιο έχει αναφερθεί ότι είναι 45% εκείνης του συμβατικού στα 5 χρόνια μετά την εμφύτευση. Αυτό το ποσοστό φθοράς είναι πολύ πιο κάτω από το απαραίτητο όριο για την εμφάνιση οστεόλυσης.

Μακροχρόνια αποτελέσματα (10-20 ετών) για το υψηλής διασύνδεσης πολυαιθυλένιο αναφέρουν ότι τα χαμηλά ποσοστά φθοράς του προσεγγίζουν αυτά των μέταλλο με μέταλλο και κεραμικό με κεραμικό αρθροπλαστικών²⁰⁶.

4.2.3 Οι τεχνικές αποστείρωσης

Η διαδικασία αποστείρωσης έχει φανεί ότι μπορεί να επηρεάσει τις φυσικές ιδιότητες του πολυαιθυλενίου. Μερικές μάρκες πολυαιθυλενίου αποστειρώνονται χωρίς ακτινοβολία, χρησιμοποιώντας είτε οξείδιο του αιθυλενίου ή πλάσμα αερίου προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί η οξειδωση. Καθώς αυτές οι μέθοδοι δεν παράγουν ελεύθερες ρίζες στο πολυαιθυλένιο, αποφεύγεται εντελώς η άμεση και μακροχρόνια οξειδωτική αποικοδόμηση, με αποτέλεσμα διατήρηση των μηχανικών ιδιοτήτων και αντοχή στη φθορά. Ωστόσο, επειδή το οξείδιο του αιθυλενίου ή το πλάσμα αερίων δεν επάγουν τη δημιουργία διασταυρούμενων δεσμών, οι συγκεκριμένοι τύποι πολυαιθυλενίου δεν επωφελούνται από αυτό τον τρόπο βελτίωσης της αντοχής τους στη φθορά²⁰⁷. Άλλες εταιρίες εξακολουθούν να αποστειρώνουν με ακτινοβολία γάμμα το πολυαιθυλένιο, αλλά για προστασία από την οξειδωση στη συνέχεια το σφραγίζουν είτε σε ατμόσφαιρα χαμηλού οξυγόνου, είτε σε κενό, είτε σε αδρανές αέριο είτε μαζί με έναν καταναλωτή οξυγόνου. Οι τροποποιήσεις αυτές στις τεχνικές αποστείρωσης μπορεί να μειώσουν σημαντικά αλλά όχι και να καταργήσουν την οξειδωση που θα συμβεί κατά τη διάρκεια της αποστείρωσης με γάμμα ακτινοβολία και κατά την επακόλουθη αποθήκευση στο ράφι. Τα μέτρια επίπεδα διασύνδεσης των UHMWPE εμφυτευμάτων που τοποθετήθηκαν κατά τις τρεις τελευταίες δεκαετίες ήταν προϊόν των 2,5 με 4 Mrads γάμμα ακτινοβολίας που χρησιμοποιείται για την

αποστείρωση αυτών των υλικών. Η βελτίωση ως προς τη φθορά σε αυτά τα πολυαιθυλένια σε σχέση με τα μη συνδεδεμένα, κυμαίνεται από περίπου 30% έως 50%, σε σχέση με το 85% που επιτυγχάνεται με τα υψηλής διασυνδέσεως. Εργαστηριακές προσομοιώσεις έχουν αποδείξει ότι ο ρυθμός φθοράς του UHMWPE μειώνεται σημαντικά με την αύξηση του επιπέδου της ακτινοβολίας που προκαλεί την διασταυρούμενη σύνδεση. Η μεγαλύτερη βελτίωση στην αντοχή εμφανίζεται όσο η δόση της ακτινοβολίας κατά την αποστείρωση αυξάνεται από μηδέν έως 8 Mrads, με μικρότερο όφελος σε υψηλότερες δόσεις και σχεδόν κανένα πρόσθετο όφελος μετά τα 15 έως 20 Mrads. Αν και η σχέση δόσης-φθοράς ήταν η βάση για την ανάπτυξη προθέσεων με πολυαιθυλένιο υψηλής διασύνδεσης, έχουν δοκιμαστεί διαφορετικές προτάσεις όσον αφορά την κατάλληλη δόση ακτινοβολίας σε συνδυασμό με άλλες παραμέτρους επεξεργασίας για τη βελτιστοποίηση της κλινικής απόδοσης του πολυαιθυλενίου.

Η αύξηση του επιπέδου των διασταυρούμενων δεσμών προκαλεί προοδευτικά μείωση σε ορισμένες μηχανικές ιδιότητες, όπως την τελική αντοχή, την ολκιμότητα, την αντοχή στη θραύση και αντοχή σε κόπωση. Διαφορετικές απόψεις μεταξύ των κατασκευαστών ποικίλλουν. Κάποιοι αποσκοπούν στην πλήρη αποφυγή της ακτινοβολίας και αποστείρωση με άλλα μέσα προκειμένου να διατηρηθούν οι μέγιστες τιμές των μηχανικών ιδιοτήτων παρά το γεγονός ότι θα υπάρχει σημαντικά μεγαλύτερη φθορά τριβής του πολυαιθυλενίου. Από την άλλη πάλι υπάρχει προσπάθεια μεταξύ κατασκευαστών να ρυθμίσουν τη δόση της ακτινοβολίας έτσι ώστε να υπάρχει δημιουργία διασταυρούμενων αλυσίδων που μειώνουν την φθορά σε βάθος χρόνου, χωρίς να θυσιάσουν σε σημαντικό βαθμό οι ιδιότητες αντοχής του

πολυαιθυλενίου που θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε μηχανική αποτυχία της προθέσεως. Υψηλά επίπεδα διασύνδεσης σε ακτινοβολία 9,5 έως 11 Mrads (3 έως 4 φορές η τυπική δόση), παρέχουν 5% έως 10% μείωση στη φθορά με αντίστοιχη μείωση σε άλλες φυσικές ιδιότητες. Με μια μέτρια δόση 5 Mrads η αντίστοιχη μείωση της φθοράς κατά 85% από το μη συνδεδεμένο πολυαιθυλένιο θεωρείται για κάποιους επαρκής για να αποφευχθεί η οστεόλυση ακόμα και στους πιο δραστήριους ασθενείς, χωρίς να θυσιαστούν άσκοπα οι λοιπές φυσικές του ιδιότητες ^{208,209}.

4.3 Προθέσεις μέταλλο με μέταλλο

Οι πρώτες προθέσεις που συνδύαζαν μέταλλο με μέταλλο και χρησιμοποιήθηκαν ευρέως στην ολική αρθροπλαστική ισχίου ήταν με αρθρικές επιφάνειες από κράμα κοβαλτίου-χρωμίου εκατέρωθεν αλλά λόγω του σχετικά υψηλού ποσοστού πρώιμης αποτυχίας, οι πρώτης γενιάς μεταλλικές προθέσεις αντικαταστάθηκαν από την πρόσθεση Charnley (ανοξειδωτος χάλυβας με πολυαιθυλένιο) η οποία και επικράτησε. Με εξαίρεση τις περιπτώσεις πρώιμης αποτυχίας, η μακροπρόθεσμη επιβίωση αυτών των προθέσεων ήταν συγκρίσιμη με εκείνης του Charnley. Επιπλέον οι σταθεροί ρυθμοί φθοράς τους ήταν της τάξης των λίγων μικρομέτρων ανά έτος σε σύγκριση με το μέσο όρο των 100 έως 200 μm φθοράς του πολυαιθυλενίου. Με αφορμή την αυξανόμενη ευαισθητοποίηση γυρω από το πρόβλημα της εκτεταμένης οστεόλυσης που προκαλείται από τα προϊόντα φθοράς του πολυαιθυλενίου, ένας αριθμός προθέσεων μέταλλου σε μέταλλο δεύτερης γενιάς αναπτύχθηκε και μελέτες δείχνουν αναμενόμενα, πολύ

χαμηλή φθορά ανά έτος. Επιπλέον, έχουν την ιδιότητα να λειαίνουν γρατσουνιές από την επιφάνειά τους καθώς γυαλίζονται με την τριβή . Η συνολική κλινική απόδοση της δεύτερης αυτής γενιάς προθέσεων είναι συγκρίσιμη με αυτή των συμβατικών με πολυαιθυλένιο. Σε ορισμένες βέβαια κλινικές και εργαστηριακές μελέτες φάνηκε ότι οι μέταλλο με μέταλλο προθέσεις αρκετά συχνά παρουσιάζουν 10 έως 20 φορές μεγαλύτερη φθορά στα αρχικά δύο πρώτα έτη. Επιπλέον, ορισμένες πρώτης και δεύτερης γενιάς προθέσεις είχαν εκτεταμένη φθορά στην φορτιζόμενη επιφάνεια με υποχώρηση του υλικού και δημιουργία βαθουλωμάτων κάτι που πιθανώς οφείλεται σε κάποιο μηχανισμό κόπωσης - διάβρωσης. Φαίνεται ότι οι μέταλλο με μέταλλο προθέσεις πέρα από μια αυξημένη αρχική φθορά εμφανίζουν εξαιρετικά χαμηλούς σταθερούς ρυθμούς φθοράς όταν υπάρχει σωστός σχεδιασμός και όταν χρησιμοποιούνται οι κατάλληλες υψηλής ακρίβειας διαδικασίες παραγωγής²¹⁰. Στις μέταλλο με μέταλλο προθέσεις τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά έχουν επομένως ακόμα πιο σημαντικό ρόλο όσον αφορά τη φθορά σε σχέση με τους άλλους τύπους προθέσεων. Το μέγεθος της μηριαίας κεφαλής επηρεάζει αρκετά τις δυνάμεις που ασκούνται, καθώς σε μεγαλύτερα μεγέθη υπάρχει ευρύτερη κατανομή και άρα μικρότερη πίεση και τριβή ανα μονάδα επιφανείας, κάτι που σχετίζεται με λιγότερη γραμμική φθορά. Από την άλλη μεριά, μεγάλες επιφάνειες επαφής αυξάνουν τα προϊόντα φθοράς που παράγονται με αποτέλεσμα να αναζητάται η ισορροπία. Επιπλέον, μαζί με το μέγεθος της κεφαλής, η σφαιρικότητά της και η απόσταση μεταξύ κεφαλής και κυπελλίου στα χείλη του κυπελλίου επηρεάζουν τον τρόπο και την ποσότητα της λίπανσης μεταξύ των αρθρούμενων επιφανειών με αποτέλεσμα σε μικρές κεφαλές και πολύ μεγάλη

ή πολύ μικρή απόσταση μεταξύ του χείλους του κυπελλίου και της κεφαλής της μηριαίας πρόθεσης να μην διατηρείται η κατάλληλη λίπανση και με την αύξηση της τριβής να εμφανίζεται αυξημένη φθορά των επιφανειών²¹¹⁻²¹³. Σε γενικές γραμμές πάντως, μεγαλύτερες διάμετροι εμφανίζουν χαμηλότερα ποσοστά φθοράς σε σχέση με τις αντίστοιχες προθέσεις πολυαιθυλενίου^{214,215}. Επιπλέον, απο πλευράς υλικών έχει χρησιμοποιηθεί επικάλυψη νιτρικού χρωμίου για αύξηση της σκληρότητας με σημαντική μείωση της φθοράς, ωστόσο εγείρει ερωτηματικά η ανθεκτικότητα της²¹⁶.

4.3.1 Ιόντα μετάλλων

Πολυάριθμες μελέτες έχουν αναφέρει αύξηση στα επίπεδα των μεταλλικών ιόντων στον ορό, τα ούρα και το αίμα των ασθενών που φέρουν μέταλλο σε μέταλλο προθέσεις. Στις σύγχρονες μεταλλικές αρθροπλαστικές, εμφανίζονται αυξήσεις στο χρώμιο του ορού που 22, 23 και 21 φορές υψηλότερες από τα προεγχειρητικά επίπεδα στους 3, 6 και 12 μήνες μετά την εγχείρηση, αντίστοιχα. Το κοβάλτιο αντίστοιχα ήταν οκτώ επτά και έξι φορές υψηλότερο από ότι προεγχειρητικά²¹⁷. Σύγκριση των ιόντων του κιβαλτίου και χρωμίου του ορού των ασθενών με εξολοκλήρου μεταλλικές προθέσεις διαπιστώνονται πάντα μεγαλύτερα επίπεδα ιόντων σε σχέση με αυτά των μέταλλο με πολυαιθυλένιο αρθροπλαστικών. Αυξημένα επίπεδα μετάλλων συσχετίστηκαν με μείωση των κυτταροτοξικών CD8⁺ T-λεμφοκυττάρων, τα οποία εμπλέκονται στην άμυνα εναντίον ενδοκυτταρικών παθογόνων και καρκινικών κυττάρων²¹⁸. Στα δύο έτη μετά την επέμβαση αναφέρεται σημαντική μείωση στα επίπεδα κοβαλτίου σε σύγκριση με τα επίπεδα στους 6 και τους 9 μήνες. Όσον αφορά τα γεωμετρικά χαρακτηριστικά της προθέσεως, αναφέρεται ότι

υψηλότερες συγκεντρώσεις ιόντων εμφανίζονται σε ασθενείς με μικρότερη κεφαλή και κυπέλλιο, καθώς και όταν η γωνία κλίσης της κοτύλης είναι μεγαλύτερη από 45 μοίρες και η γωνία προσθίας αποκλίσεως (anteversion) ξεπερνά τις 20 μοίρες.

Τα σωματίδια-προϊόντα φθοράς από αμιγώς μεταλλικές προθέσεις είναι πολύ μικρά, της τάξεως των νανομέτρων και συγκεκριμένα μικρότερα από τα σωματίδια φθοράς του πολυαιθυλενίου (6 nm έως 1 μm). Επιπρόσθετη ανάλυση αυτών, δείχνει ότι υπάρχουν σωματίδια Co-Cr-Mo, αλλά και μεγάλος αριθμός σωματιδίων οξειδίου του χρωμίου. Σύμφωνα με υπολογισμούς τα μεταλλικά σωματίδια που παράγονται ανά έτος είναι από 13 έως και 500 φορές περισσότερα από τον αριθμό των σωματιδίων πολυαιθυλενίου σε μια τυπική πρόθεση μετάλλου με πολυαιθυλένιο. Η συνολική δραστική τους επιφάνεια είναι επομένως πολύ μεγάλη^{219,220}. Βεβαίως οι πηγές μεταλλικών σωματιδίων και ιόντων σε μια ολική αρθροπλαστική είναι πολλαπλές²²¹. Η τοξικολογική σημασία των μεταλλικών ιόντων βρίσκεται υπό διερεύνηση καθώς φαίνεται ότι μπορούν να επάγουν διαδικασίες φλεγμονής ενώ τα διαθέσιμα δεδομένα δεν μπορούν να απαντήσουν με ακρίβεια σε ερωτήσεις σχετικά με τους κινδύνους αντιδράσεων υπερευαισθησίας, τοξικότητας και καρκινογένεσης^{222,223}. Από την άλλη μεριά οι συγκεντρώσεις των ιόντων στα βιολογικά υγρά ενδεχομένως να μπορούν να χρησιμεύσουν σαν δείκτες φθοράς, καθώς η φθορά των αρθρούμενων επιφανειών στις μεταλλικές αρθροπλαστικές δεν μπορεί να διαπιστωθεί ακτινολογικά²²⁴. Σε γενικές γραμμές φαίνεται ότι ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία είναι ικανοί να απομακρύνουν τα ιόντα κοβαλτίου και χρωμίου από τον οργανισμό τους²²⁵.

4.3.2 Προϊόντα φθοράς μετάλλων και άσηπτη χαλάρωση

Ιστολογικά γύρω από τις εξολοκλήρου μεταλικές προθέσεις εμφανίζονται οι ίδιες αντιδράσεις όπως στις προθέσεις με πολυαιθυλένιο. Η μεγάλη συνολική επιφάνεια των μεταλλικών σωματιδίων φθοράς μπορεί βεβαίως να έχει τοπικές και συστηματικές επιπτώσεις καθώς αποτελεί μεταβλητή που επηρεάζει την απόκριση των μακροφάγων. Χαμηλές έως μέτριες συγκεντρώσεις μεταλλικών σωματιδίων διεγείρουν την απελευθέρωση κυτοκινών, όπως η ιντερλευκίνη-1, η ιντερλευκίνη-6, TNFα και η προσταγλανδίνη E1, που μπορεί να οδηγήσουν σε περιπροσθετική οστεόλυση και άσηπτη χαλάρωση. Σε υψηλότερες συγκεντρώσεις όμως, τα σωματίδια Co-Cr είναι κυτταροτοξικά προκαλώντας μεταβολή της φαγοκυτταρικής δράσης των μακροφάγων και οδηγώντας σε κυτταρικό θάνατο^{226,227}. Οστεόλυση μπορεί να συμβεί σε μεταλλικές προθέσεις, η συχνότητα εμφάνισης της όμως, φαίνεται να είναι συγκριτικά χαμηλή²²⁸. Όσον αφορά την τοπική αντίδραση του οργανισμού στις μεταλλικές προθέσεις, είναι δύσκολο να διευκρινιστεί αν πρόκειται για ειδική ανοσολογική αντίδραση με την αναγνώριση συγκεκριμένου αντιγόνου από τον οργανισμό. Το σίγουρο είναι ότι εμπλέκονται ευαισθητοποιημένα στα μεταλλικά ιόντα CD4⁺ T-λεμφοκύτταρα που παράγουν κυτοκίνες που προσελκύουν και ενεργοποιούν περισσότερα μακροφάγα, οδηγώντας στην απελευθέρωση επιπλέον κυτοκινών με οστεολυτική δράση, οπότε μιλάμε για T-λεμφοκυτταρική μεσολαβούμενη περιπροσθετική οστεόλυση^{229,230}. Επιπλέον, παραμένει ασαφές εάν η χαλάρωση των εμφυτευμάτων μπορεί να συνδεθεί με αυξημένη δραστηριότητα των λεμφοκυττάρων σε μεταλλικά σωματίδια-προϊόντα φθοράς ή ιόντα. Η λεμφοκυτταρική διήθηση, είναι πάντως μεγαλύτερη σε σχέση με τις

προθέσεις πολυαιθυλενίου. Η αντίδραση αυτή περιγράφεται ως βλάβη με άσηπτη λεμφοκυτταρική διήθηση με στοιχεία αγγειίτιδας (ALVAL) ή ως ανοσολογική απάντηση με λεμφοκυτταρική επικράτηση (LYDIA). Επιπλέον αναφέρεται παρουσία ψευδο-όγκων γύρω από τις μεταλλικές προθέσεις που χαρακτηρίζονται από εκτεταμένη νέκρωση πυκνού συνδετικού ιστού, μεγάλη παρουσία μακροφάγων και λεμφοκυτταρική διήθηση καθώς και παρουσία πλασματοκυττάρων και ηωσινοφίλων σε ορισμένες περιπτώσεις. Η αντίδραση αυτή μοιάζει με την ALVAL με μια πιο διάχυτη διήθηση λεμφοκυττάρων και εκτεταμένη νέκρωση του συνδετικού ιστού. Τελος, η συστηματική διάδοση των μεταλλικών προϊόντων φθοράς που έχει περιγραφεί, συμπεριλαμβανομένης της παρουσίας μεταλλικών σωματιδίων στο ήπαρ και τον σπλήνα εγείρει ερωτήματα σχετικά με την πιθανή γονοτοξικότητα²³².

4.4 Κεραμικές προθέσεις

4.4.1 Γενικά χαρακτηριστικά

Κεραμικές προθέσεις από αλουμίνα αρθρούμενες μεταξύ τους, έχουν καταδείξει τα χαμηλότερα ποσοστά φθοράς μέχρι σήμερα από οποιοδήποτε άλλο συνδυασμό. Τα κεραμικά έχουν δύο σημαντικές ιδιότητες που τα καθιστούν εξαιρετικό υλικό ως προς την τριβή και τη φθορά. Πρώτον είναι υδρόφιλα, δηλαδή επιτρέπουν την καλύτερη διαβροχή της αρθρικής επιφάνειας. Αυτό εξασφαλίζει ότι το αρθρικό υγρό κατανέμεται ομοιόμορφα σαν φιλμ σε όλη την επιφάνεια έδρασης. Δεύτερον, το κεραμικό έχει μεγαλύτερη σκληρότητα από μέταλλο και ομαλοποιείται η επιφάνεια του πιο γρήγορα κατά την χρήση. Τα παραπάνω οδηγούν σε μειωμένο συντελεστή

τριβής. Ωστόσο, εξαιτίας της σκληρότητάς τους, τα κεραμικά είναι πιο ευαίσθητα όσον αφορά το σχεδιασμό, την κατασκευή και την εμφύτευσή τους. Ταχεία φθορά συχνά συνδέεται με κακή τοποθέτηση των εμφυτευμάτων. Η μικρή ποσότητα των κεραμικών προϊόντων φθοράς που δημιουργείται είναι λιγότερο βιολογικά δραστική από τα μέταλλα ή το πολυαιθυλένιο. Επιπλέον, η συχνότητα της εμφάνισης οστεόλυσης φαίνεται να είναι ελάχιστη ή ανύπαρκτη²³³.

4.4.2 Συνηθέστεροι τύποι

Η Αλουμίνα είναι το πρώτο κεραμικό που χρησιμοποιήθηκε και χρησιμοποιείται ευρέως στην ολική αρθροπλαστική ισχίου μετά την εισαγωγή του το 1970. Ως οξείδιο αργιλίου (Al_2O_3) μπορεί να έχει πολύ χαμηλό συντελεστή τριβής και είναι επίσης πολύ ανθεκτικό στην φθορά. Έχει πιο σταθερή δομή από το πιο πρόσφατα αναπτυχθέν Ζirkόνιο και οι ιδιότητές του είναι περισσότερο προβλέψιμες. Βελτιωμένες τεχνικές κατασκευής έχουν οδηγήσει σε μικρότερο μέγεθος κόκκου και ομαλότερο φινίρισμα, συμβάλλοντας στη μείωση του κινδύνου θραύσης που εμφανιζόταν με τις προηγούμενες γενιές του υλικού²³⁴.

Το οξείδιο του ζirkονίου (ZrO_2) εισήχθη το 1985 ως εναλλακτική λύση της αλουμίνας. Η ανώτερη μηχανική αντοχή του ήταν ελκυστική με την θεωρητική προοπτική της μείωσης του κινδύνου θραύσεως. Επιπλέον επέτρεπε μικρότερα μεγέθη μηριαίας κεφαλής διατηρώντας άριστα χαρακτηριστικά ως προς τη φθορά, σε συνδυασμό με UHMWPE²³⁵. Ωστόσο το ζirkόνιο υφίσταται μετασχηματισμούς για τους οποίους in vivo μελέτες έχουν δείξει ότι εξακολουθούν να υφίστανται στην αρθρούμενη επιφάνεια σε μεταβολές της

πίεσης και της θερμοκρασίας με αποτέλεσμα να έχει κακή επίδοση όταν αρθρώνεται με τον εαυτό του. Επίσης μπορεί να οδηγήσει σε επιταχυνόμενη φθορά του πολυαιθυλενίου όταν αρθρώνεται με αυτό. Ως εκ τούτου η χρήση του είναι περιορισμένη²³⁶.

4.4.3 Πλεονεκτήματα

Τα κεραμικά με καλή τοποθέτηση φαίνεται να έχουν μικρούς ρυθμούς φθοράς²³⁷. Τα προϊόντα φθοράς τους παρουσιάζουν δύο διαφορετικά μεγέθη, μικρότερα, από 5 έως 90 nm (μέση τιμή 24 nm) και μεγαλύτερα 0,05 έως 3,2 μm (μέσος όρος 430 nm), πιθανώς παραγόμενα από δύο διαφορετικούς μηχανισμούς φθοράς, δηλαδή από τριβή τα πρώτα και μικροδιαχωρισμό τα δεύτερα, αντίστοιχα²³⁸.

Σε γενικές γραμμές τα συντρίμια φθοράς από αλουμίνα είναι λιγότερα σε σχέση με άλλους τύπους προθέσεων και θεωρούνται σχετικώς βιολογικά αδρανή και καλά ανεκτά. Σωματίδια αλούμινας μπορούν να προκαλέσουν μικρή κυτταρική απόκριση και σχηματισμό κοκκιωματώδους ιστού. Το μικρό μέγεθος και ο χαμηλός όγκος οδηγούν σε χαμηλό επίπεδο βιοδραστικότητας και ήπια κυτταρική αντίδραση χωρίς γιγαντοκύτταρα ξένου σώματος²³⁹.

Οστεόλυση έχει αναφερθεί σπάνια και οι συγκεντρώσεις των διαφόρων προφλεγμονώδων κυτοκινών είναι χαμηλότερες. Επιπλέον τα σωματίδια της αλουμίνας διεγείρουν την απόπτωση των μακροφάγων, η οποία οδηγεί σε μειωμένη φλεγμονώδη δράση τους και μειωμένα επίπεδα TNF-α. Αν και τα προϊόντα φθοράς των κεραμικών μπορεί να μην είναι απολύτως βιο-αδρανή η οστεόλυση είναι πολύ σπάνια²⁴⁰. Τέλος, με τα κεραμικά δεν υφίσταται ζήτημα κυτταροτοξικότητας²⁴¹.

4.4.4 Μειονεκτήματα

Αν και η χαμηλή φθορά με την χαμηλή βιοδραστικότητα των κεραμικών οδηγούν σε χαμηλότερη πιθανότητα οστεόλυσης/άσηπτης χαλάρωσης και επομένως τα καθιστούν ιδανική επιλογή ιδίως για νέους και δραστήριους ασθενείς, συγκεκριμένα μειονεκτήματά τους ωστόσο δημιουργούν επιφυλάξεις και περιορίζουν τη χρήση τους. Η εγγενώς μικρότερη δύναμη και αντοχή τους υπο συνθήκες φόρτισης, ευνοούν την δημιουργία ρογμών. Για να αποφευχθεί αυτό και να μην οδηγήσει η πρόπτωση σε πρόωρη θραύση, χρειάζεται ιδιαίτερη προσοχή κατά την τοποθέτηση της για να επιτευχθεί ιδανική θέση. Οι ανοχές του υλικού μπορεί να είναι ειδικές για κάθε κατασκευαστή ενώ ένα παρεμβαλλόμενο ξένο σώμα μπορεί να γίνει αιτία θραύσης²⁴². Η βελτίωση των υλικών έχει μειώσει αυτό τον κίνδυνο τα τελευταία χρόνια χωρίς να τον έχει εξαλείψει πλήρως. Στην περίπτωση όμως που συμβαίνει αυτή η επιπλοκή, είναι καταστροφική²⁴³.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η άσηπτη χαλάρωση των προθέσεων μιας ολικής αρθροπλαστικής είναι ένα κλινικό πρόβλημα που έχει απασχολήσει έντονα την ορθοπαιδική τον τελευταίο αιώνα, σχεδόν από την ιστορική έναρξη της επέμβασης της ολικής αρθροπλαστικής ισχίου, και θα παραμένει κύριο πρόβλημα καθώς αυξάνεται ο αριθμός και μειώνεται η ηλικία των ασθενών που καταφεύγουν στην επέμβαση αυτή. Παρά την μεγάλη πρόοδο που έχει σημειωθεί στους τομείς της τεχνικής και των υλικών, η άσηπτη χαλάρωση των προθέσεων της ολικής αρθροπλαστικής ισχίου δεν έχει πλήρως αντιμετωπιστεί. Η διαρκής έρευνα και αποκωδικοποίηση των εμπλεκόμενων παθοφυσιολογικών μηχανισμών αναμένεται να οδηγήσει σε μία πληρέστερη κατανόηση του φαινομένου με τελικό σκοπό την δυνατότητα παρέμβασης και χειραγώγησης των in vivo εξελισσόμενων διεργασιών, ούτως ώστε να επιτευχθεί η καλύτερη δυνατή οστεοενσωμάτωση των εμφυτευμάτων, η πλήρης λειτουργική αποκατάσταση του ασθενούς και η εκμηδένιση της ανάγκης αναθεωρητικών επεμβάσεων λόγω άσηπτης χαλάρωσης των υλικών. Κάποιες πρώτες προσπάθειες γίνονται ήδη με σκοπό να μελετηθεί η επίδραση φαρμακευτικών παραγόντων γνωστών για την δυνατότητα τους να περιορίζουν την οστική απορρόφηση, όπως τα φάρμακα που χρησιμοποιούνται για την θεραπεία της οστεοπόρωσης²⁴⁴⁻²⁴⁶ και άλλες κατηγορίες φαρμάκων όπως οι στατίνες που φαίνεται να επηρεάζουν θετικά την οστική πυκνότητα^{247,248}. Επιπλέον, έχουν προταθεί διάφορες δράσεις με στόχο την τροποποίηση των εμπλεκόμενων μηχανισμών όπως ο περιορισμός της απόπτωσης²⁴⁹, η αναστολή της δράσης της σκληροστίνης²⁵⁰ και η τροποποίηση της ανοσολογικής απάντησης των

μακροφάγων^{251,252}. Η έρευνα όμως προς αυτή την κατεύθυνση είναι δυσχερής γιατί απαιτούνται μακροχρόνιες προοπτικές τυχαιοποιημένες μελέτες με μεγάλες σειρές ασθενών και ομάδων ελέγχου για να μπορούν να προκύψουν ασφαλή επιστημονικά δεδομένα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Kurtz, S., K. Ong, et al. "Projections of primary and revision hip and knee arthroplasty in the United States from 2005 to 2030." *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Apr;89(4):780-5.
2. Pedersen, A. B., S. P. Johnsen, et al. "Total hip arthroplasty in Denmark: incidence of primary operations and revisions during 1996-2002 and estimated future demands." *Acta Orthop.* 2005, 76(2): 182-9.
3. Corbett, K. L., E. Losina, et al. "Population-based rates of revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review." 2010, *PLoS One* 5(10): e13520.
4. Ulrich, S. D., T. M. Seyler, et al. "Total hip arthroplasties: What are the reasons for revision?" *Int Orthop.* 2008, 32(5): 597-604.
5. Kurtz S.M., Ong K.L., Schmier J., et al. Future clinical and economic impact of revision total hip and knee arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am.* 2007 Oct;89 Suppl 3:144-51.
6. The NJR centre HH. National joint registry for England and Wales. 7th annual report, 2010. Available from URL: www.njrcentre.co.uk.
7. Mahomed N.N., Barrett J.A., Katz J.N., et al. Rates and outcomes of primary and revision total hip replacement in the United States medicare population. *J Bone Joint Surg* 2003 ;85-A(1):27-32.
8. Doro C., Dimick J., Wainess R., et al. Hospital volume and inpatient mortality outcomes of total hip arthroplasty in the United States. *J Arthroplasty* 2006 Sep;21(6 Suppl 2):10-6.
9. Zhan C., Kaczmarek R., Loyo-Berrios N., et al. Incidence and short-term outcomes of primary and revision hip replacement in the United States. *J Bone Joint Surg* 2007 ;89-A(3):526-33.
10. Aghayev E., Teuscher R., Neukamp M., et al. The course of radiographic loosening, pain and functional outcome around the first revision of a total hip

- arthroplasty. *BMC Musculoskelet Disord.* 2013 May 15;14:167. doi: 10.1186/1471-2474-14-167.
11. Engh Jr. C.A., Sychterz C.J., Young A.M., et al. Interobserver and intraobserver variability in radiographic assessment of osteolysis. *J Arthro* 2002;17(6):752–9.
 12. Puri L., Wixson R.L., Stern S.H., et al. Use of helical computed tomography for the assessment of acetabular osteolysis after total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2002;84(4):609–14.
 13. Randau T.M., Friedrich M.J., Wimmer M.D., et al. Interleukin-6 in serum and in synovial fluid enhances the differentiation between periprosthetic joint infection and aseptic loosening. *PLoS One.* 2014 Feb 21;9(2):e89045. doi: 10.1371/journal.pone.0089045. eCollection 2014.
 14. Temmerman O.P., Raijmakers P.G., Berkhof J., et al. Accuracy of diagnostic imaging techniques in the diagnosis of aseptic loosening of the femoral component of a hip prosthesis: a meta-analysis.. *J Bone Joint Surg Br.* 2005 Jun;87(6):781-5. Review.
 15. Palestro C.J. Nuclear medicine and the failed joint replacement: Past, present, and future. *World J Radiol.* 2014 Jul 28;6(7):446-58. doi: 10.4329/wjr.v6.i7.446. Review
 16. Brammen L., Holinka J., Windhager R., et al. Accuracy of radioactively labeled autologous leukocytes in patients with infected prosthetic joints.. *Mol Imaging Radionucl Ther.* 2015 Feb 5;24(1):39. doi: 10.4274/mirt.24.01.05.
 17. Timothy H. F., Russell N., Pillai A. The Diagnostic Accuracy of Radionuclide Arthrography for Prosthetic Loosening in Hip and Knee Arthroplasty. *Biomed Res Int.* Published online 2013 July 15. doi: 10.1155/2013/693436
 18. Stumpe K.D., Nötzli H.P., Zanetti M., et al. FDG PET for differentiation of infection and aseptic loosening in total hip replacements: comparison with conventional radiography and three-phase bone scintigraphy. *Hodler J.Radiology.* 2004 May; 231(2):333-41.

19. Nodzo S.R., Bauer T., Pottinger P.S., et al. Conventional diagnostic challenges in periprosthetic joint infection *J Am Acad Orthop Surg*. 2015 Apr;23 Suppl:S18-25. doi: 10.5435/JAAOS-D-14-00385.
20. Zmistowski B., Della Valle C., Bauer T.W. et al. Diagnosis of periprosthetic joint infection. *J Orthop Res*. 2014 Jan;32 Suppl 1:S98-107. doi: 10.1002/jor.22553.
21. Chalmers P.N., Sporer S.M., Levine B.R. Correlation of aspiration results with aseptic loosening in total hip arthroplasty. *J Arthroplasty* 2013 Oct;28(9):1671-6. doi: 10.1016/j.arth.2013.05.028. Epub 2013 Jun 24.
22. Mjoberg B. "Theories of wear and loosening in hip prostheses. Wear-induced loosening vs loosening-induced wear--a review." *Acta Orthop Scand* 1994, 65(3): 361-71.
23. Learmonth I.D., Young C., Rorabeck C. The operation of the century: total hip replacement. *Lancet* 2007; 370:1508-19.
24. Smith-Petersen M.N. The classic: evolution of mould arthroplasty of the hip joint. *J Bone Joint Surg* 1948; 30B:L59.
25. Wiles P. The surgery of the osteo-arthritis hip. *Br J Surg* 1957;45:488-97.
26. Brown S.R., Davies W.A., DeHeer D.H., et al. Long-term survival of Mckee-Farrar total hip prosthesis. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 402:157-63.
27. McKellop H., Park S.H., Chiesa R. et al. In vivo wear of three types of metal on metal hip prostheses during two decades of use. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 329:S128-40.
28. Charnley J. Arthroplasty of the hip - a new operation. *Lancet I* 1961; 1129-30
29. Ni G.X., Lu W.W., Chiu K.Y., et al. Review article: Cemented or uncemented femoral component in primary total hip replacement? A review from a clinical and radio-logical perspective. *J Orthop Surg* 2005; 13:96-105.
30. Bizot P., Nizard R., Hamadouche M., et al. Prevention of wear and osteolysis: alumina-on-alumina bearing. *Clin Orthop Relat Res* 2001; 393:85-93.

31. Amstutz H.C. Editorial Comment. Clin Orthop Relat Res. Metal on Metal Hip Protheses: Past Performance and Future Directions 1996; 329:S2-S3.
32. Cuckler J.M. The rationale for metal-on-metal total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2005; 441:132-6.
33. Archibeck M.J., Jacobs J.J., Roebuck K.A., et al. The basic science of periprosthetic osteolysis. Instr Course Lect 2001; 50:185-95.
34. Boutin P. Total arthroplasty of the hip by fritted aluminum prosthesis. Experimental study and 1st clinical applications. Rev Chir Orthop Reparatrice Appar Mot 1972; 58:229-46.
35. Tharani R., Dorey F.J., Schmalzried T.P. The risk of cancer following total hip or knee arthroplasty. J Bone Joint Surg Am 2001; 83:774-80.
36. Bierbaum B.E., Nairus J., Kuesis D. et al. Ceramic-on-ceramic bearings in total hip arthroplasty. Clin Orthop Relat Res 2002; 405:158-63.
37. Christel P.S. Biocompatibility of surgical-grade dense polycrystalline alumina. Clin Orthop Relat Res 1992; 282:10-8.
38. Prokopetz J.J., Losina E., Bliss R.L., et al. Risk factors for revision of primary total hip arthroplasty: a systematic review. BMC Musculoskelet Disord. 2012 Dec 15;13:251. doi: 10.1186/1471-2474-13-251. Review.
39. Kobayashi S., Saito N., Horiuchi H., et al. Poor bone quality or hip structure as risk factors affecting survival of total-hip arthroplasty. Lancet 2000; 355:1499-504.
40. Tsao A.K. What patient and surgical factors contribute to implant wear and osteolysis in total joint arthroplasty. J Am Acad Orthop Surg 2008; 16 (suppl 1):S7-S13.
41. Letson G.D. Activity relationships of THA in patients with osteonecrosis and osteonecrosis. Orthopedics. 1996 Aug; 19 (8):665-8.
42. Espehaug B., Havelin L.I., Engesaeter L.B., et al. Patient-related risk factors for early revision of total hip replacements. A population register-based case-control study of 674 revised hips. Acta Orthop Scand 1997; 68:207-15.

43. Furnes O. , et al. Hip disease and the prognosis of total hip replacements. A review of 53,698 primary total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register 1987-99. *J Bone Joint Surg Br* 83, 579-586 (2001).
44. Rud-Sorensen C., Pedersen A. B., Johnsen et al. Survival of primary total hip arthroplasty in rheumatoid arthritis patients. *Acta Orthop* 2010; 81, 60-65, doi:10.3109/17453671003685418.
45. Furnes O., Lie S.A., Vollset, et al. Hip disease and the survival of hip prostheses in the Norwegian Arthroplasty Register. *Acta Orthop Scand (Suppl 280)* 1998; 69.
46. Bordini B. ,et al. Factors affecting aseptic loosening of 4750 total hip arthroplasties: multivariate survival analysis. *BMC Musculoskelet Disord* 2007; 8, 69
47. Papachristou G., Hatzigigoris P., Panousis K., et al. Total hip arthroplasty for developmental hip dysplasia. *International Orthopaedics*. 2006; 30: 21-25.
48. Health Survey for Enlgland 2009: Trend Tables. The Health and Social Care Information Centre, 2010.
49. Charnley J. Long term results of low friction arthroplasty. *Hip* 1982: 42-9.
50. Adams J.P., Murphy P.G.. Obesity in anaesthesia and intensive care. *Br J Anaesth* 2000; 85: 91-108.
51. Lowe G.D., Haverkate F., Thompson S.G. Prediction of deep venous thrombosis after hip replacement surgery by preoperative clinical and haemostatic variables: the ECAT DVT study: European concerted action on thrombosis. *Thromb Haemostat* 2003; 89: 493-498.
52. Namba R.S., Paxton L., Fithian D.C. et al . Obesity and perioperative morbidity in total hip and knee arthroplasty patients. *J Arthroplasty* 2005; 20 (suppl 3): 46-50.
53. Chee Y.H. Total hip replacement in the morbidly obese patient with OA. *JBJS* 2010; 92-B(8): 1066-1071.

54. Lubbeke A., Garavaglia G., Barea C., et al.. Influence of obesity on femoral osteolysis five and ten years following total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 1964 – 1972.
55. Andrew J.G., Palan J., Kurup H.V., et al. Obesity in total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 424-429.
56. Flugsrud G.B., Nordsletten L., Espenhaug B., et al. The effect of middle-age body weight and physical activity on the risk of early revision hip arthroplasty: a cohort study of 1,535 individuals. *Acta Orthop* 2007; 86: 963-974.
57. Lubbeke A., Garavaglia G., Barea, et al. Influence of patient activity on femoral osteolysis at five and ten years following hybrid total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2011; 93: 456-463. .
58. Clark I.C. Wear of artificial joint materials. Friction and wear studies. *Eng Med* 1981; 10: 115 – 122,.
59. Schmalzried T.P., Szuszczewicz E.S., Northfield M.R., et al. Quantitative assessment of walking activity after total hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 54-59.
60. Naal F.D., Impellizzeri F.M., Leunig M. Which is the best activity rating scale for patient undergoing total joint arthroplasty? *Clin Orthop Rel Res* 2009; 467: 958-965.
61. Schmalzried T.P., Shepherd E. F., Dorey F.J., et al. Wear is a function of use, not time. *Clin Orthop Rel Res* 2000; 381: 36-46.
62. Huch K., Muller K.A.C, Sturmer T., et al. Sports activities 5 years after total hip or knee arthroplasty: the Ulm osteoarthritis study. *Ann Rheum Dis* 2005; 64: 1715–1720.
63. Wyld V., Blom A., Dieppe P., et al. Return to sport after joint replacement. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90: 920-923.
64. Chatterji U., Asworth M.J., Lewis P.L., et al. Effect of total hip arthroplasty on recreational and sporting activity. *ANZ J Surg* 2004; 74: 446-449.

65. Wilkinson J.M., Hamer A.J., Stockley I., et al. Polyethylene wear rate and osteolysis: critical threshold versus continuous dose-response relationship. *J Orthop Res* 2005 May; 23(3):520-5.
66. Emms N.W., Stockley, I., Hamer, A. J. & Wilkinson, J. M. Long-term outcome of a cementless, hemispherical, press-fit acetabular component: survivorship analysis and dose-response relationship to linear polyethylene wear. *J Bone Joint Surg Br* 2010; 92, 856-861, doi:92-B/6/856 [pii] 10.1302/0301-620X.92B6.23666.
67. Misch E.A., Hawn T.R. Toll –like receptor polymorphisms and susceptibility to human disease. *Clin Sci.* 2008; 114: 347-360.
68. Matthews J.B., Green T.R., Stone M.H., et al. Comparison of the response of primary human peripheral blood mononuclear phagocytes from different donors to challenge with model polyethylene particles of known size and dose. *Biomaterials* 2000 Oct; 21(20):2033-44.
69. Gordon A., Kiss-Toth E., Greenfield E., et al. Differences in cytokine mRNA expression in stimulated mononuclear cells from subjects with previous osteolysis versus non-osteolysis subjects after total hip arthroplasty. *Trans ORS* 2008; 33, 424.
70. MacInnes S.J., Del Vescovo E., Kiss-Toth E., et al. Genetic variation in inflammatory and bone turnover pathways and risk of osteolytic responses to prosthetic materials. *J Orthop Res.* 2015 Feb; 33(2):193-8. doi: 10.1002/jor.22755. Epub 2014 Nov 16.
71. Wilkinson J.M., Wilson A.G., Stockley I., et al. Variation in the TNF gene promoter and risk of osteolysis after total hip arthroplasty. *J Bone Miner Res* 2003; 18(11):1995-2001.
72. Ambruzova Z., Gallo J., Mrazek F., et al. Association of cytokine gene polymorphisms with expansile periprosthetic osteolysis in total hip arthroplasty. *Tissue Antigens* 2006; 67(6):528.

73. Gordon A., Kiss-Toth E., Stockley I., et al. Polymorphisms in the Interleukin-1 Receptor Antagonist and Interleukin-6 Genes Affect Risk of Osteolysis in Patients with Total Hip Arthroplasty. *Arthritis Rheum* 2008; 58:3157-65.
74. Kolundiz R., Orlic D., Truklja V., et al. Single nucleotide polymorphisms in the interleukin-6 gene promoter, tumour necrosis factor- gene promoter, and transforming growth factor- 1 gene signal sequence as predictors of time to onset of aseptic loosening after total hip arthroplasty: preliminary study. *J Orthop Sci* 2006; 11: 592-600.
75. Gallo J., Mrazek F., Petrek M. Variation in cytokine genes can contribute to severity of acetabular osteolysis and risk for revision in patients with ABG 1 total hip arthroplasty: a genetic association study. *BMC Med Genet* 2009; 10:109.
76. Malik M.H., Jury F., Bayat A., et al. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure: a preliminary study on the influence of matrix metalloproteinase 1, interleukin 6 polymorphisms and vitamin D receptor. *Ann Rheum Dis* 2007 Aug; 66(8):1116-20.
77. Martin T.J., Sims N.A., Ng K.W. Regulatory pathways revealing new approaches to the development of anabolic drugs for osteoporosis. *Osteoporos Int* 2008; 19: 1125-1138.
78. Gordon A., Southam L., Loughlin J., et al. Variation in the secreted frizzled-related protein-3 gene and risk of osteolysis and heterotopic ossification after total hip arthroplasty. *J Orthop Res* 2007 Dec 12; 25(12):1665-70.
79. Malik M.H., Bayat A., Jury F., et al. Genetic susceptibility to total hip arthroplasty failure--positive association with mannose-binding lectin. *J Arthroplasty* 2007 Feb; 22(2):265-70.
80. Malik M.H., Bayat A., Jury F., et al. Genetic susceptibility to hip arthroplasty failure--association with the RANK/OPG pathway. *Int Orthop* 2006 Jun; 30(3):177-81.

81. Garrigues G.E., Cho D.R., Rubash H.E., et al. Gene expression clustering using self-organizing maps: analysis of the macrophage response to particulate biomaterials. *Biomaterials* 2005 Jun; 26(16):2933-45.
82. Shanbhag A.S., Kaufman A.M., Hayata K., et al. Assessing osteolysis with use of high-throughput protein chips. *J Bone Joint Surg* 2007 May; 89-A(5):1081-9.
83. Koulouvaris P., Ly K., Ivashkiv L.B., et al. Expression profiling reveals alternative macrophage activation and impaired osteogenesis in periprosthetic osteolysis. *J Orthop Res* 2008 Jan; 26(1):106-16.
84. Greenfield E.M. Do genetic susceptibility, Toll-like receptors, and pathogen-associated molecular patterns modulate the effects of wear? *Clin Orthop Relat Res*. 2014 Dec; 472(12):3709-17. doi: 10.1007/s11999-014-3786-4. Review.
85. Rahbek O., Kold S., Bendix K., et al. Superior sealing effect of hydroxyapatite in porous-coated implants: Experimental studies on the migration of polyethylene particles around stable and unstable implants in dogs. *Acta Orthop* 2005; 76: 375 – 385.
86. Soballe K., Hansen E.S., Brockstedt-Rasmussen H., et al. Hydroxyapatite coating converts fibrous tissue to bone around loaded implants. *J Bone Joint Surg Br* 1993; 75: 270-278.
87. Hailer N.P., Lazarinis S., Mäkelä K.T., et al. Hydroxyapatite coating does not improve uncemented stem survival after total hip arthroplasty! *Acta Orthop*. 2015 Feb; 86(1):18-25. doi: 10.3109/17453674.2014.957088. Epub 2014 Sep 1.
88. Valancius K., Søballe K., Nielsen P.T. No superior performance of hydroxyapatite-coated acetabular cups over porous-coated cups. *Acta Orthop*. 2013 Dec; 84(6):544-8. doi: 10.3109/17453674.2013.854665. Epub 2013 Oct 31.
89. Chen C.M., Tsai W.C., Lin S.C., et al. Effects of stemmed and nonstemmed hip replacement on stress distribution of proximal femur and implant. *BMC Musculoskelet Disord*. 2014 Sep 26; 15:312. doi: 10.1186/1471-2474-15-312.

90. Charnley J., Kamangar A., Longfield M.D. The optimum size of prosthetic heads in relation to the wear of plastic sockets in total replacement of the hip. *Med Biol Eng* 1969; 7: 31-39.
91. Rao A.J., Zwingenberger S., Valladares R., et al. Direct subcutaneous injection of polyethylene particles over the murine calvaria results in dramatic osteolysis. *Int Orthop*. 2013 Jul ;37(7):1393-8. doi: 10.1007/s00264-013-1887-4. Epub 2013 Apr 21.
92. Mckellop H.A., Shen F.W., Campbell P., et al. Effect of molecular weight, calcium stearate, and sterilization methods on the wear of ultra high molecular weight polyethylene acetabular cups in a joint simulator. *J Orthop Res* 1999; 17:329-339.
93. Faris P.M., Ritter M.A., Pierce A.L., et al. Polyethylene sterilization and production effects wear in total hip arthroplasties. *Clin Orthop Rel Res* 2006; 453: 305-308.
94. Dorr L.D., Wan Z., Shahrदार C., et al. Clinical performance of a Durasul highly cross linked polyethylene acetabular liner for total hip arthroplasty at five years. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87: 1816-1821.
95. Digas G., Karrholm J., Thanner J., et al. The Otto Aufranc Award: Highly cross-linked polyethylene in total hip arthroplasty. Randomized evaluation of penetration rate in cemented and uncemented sockets using radiostereometric analysis. *Clin Orthop Rel Res* 2004; 429: 6-16.
96. Johanson P.E., Digas G., Herberts P., et al. Highly crosslinked polyethylene does not reduce aseptic loosening in cemented THA 10-year findings of a randomized study. *Clin Orthop Relat Res*. 2012 Nov; 470(11):3083-93. doi: 10.1007/s11999-012-2400-x.
97. Shanbhag A.S., Jacobs J.J., Black J., et al. Human monocyte response to particulate biomaterials generated in vivo and in vitro. *J Orthop Res* 1995; 13:792-801.

98. Shanbhag A.S., Jacobs J.J., Glant T.T., et al. Composition and morphology of wear debris in failed uncemented total hip replacement. *J Bone Joint Surg Br* 1994 Jan; 76(1): 60-67.
99. Bradford L., Baker D., Ries M. D., et al. Fatigue crack propagation resistance of highly crosslinked polyethylene. *Clin Orthop Relat Res* 2004; 68-72, doi:00003086-200412000-00011 [pii].
100. Jacobsson S.A., Djerf K., Wahlstrom O. Twenty-year results of McKee Farrar versus Charnley prosthesis. *Clin Orthop Rel Res* 1996; 329: S60-S68.
101. Doorn P.F., Campbell P.A., Worrall J., et al. Metal wear particle characterization from metal on metal total hip replacements: Transmission electron microscopy study of periprosthetic tissues and isolated particles. *J Biomed Mater Res* 1998; 42: 103-111.
102. Willert, H. G. et al. Metal-on-metal bearings and hypersensitivity in patients with artificial hip joints. A clinical and histomorphological study. *J Bone Joint Surg Am* 2005; 87, 28-36, doi:87/1/28 [pii] 10.2106/JBJS.A.02039pp
103. Pandit, H. et al. Pseudotumours associated with metal-on-metal hip resurfacings. *J Bone Joint Surg Br* 2008; 90, 847-851, doi:10.1302/0301-620X.90B7.20213 90-B/7/847 [pii].
104. Urban J.A., Garvin K.L., Boese C.K., et al. Ceramic-on-polyethylene bearing surfaces in total hip arthroplasty. Seventeen to twenty-one-year results. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 1688-1694.
105. Hannouche D., Hamadouche M., Nizard R., et al. Ceramics in total hip replacement. *Clin Orthop Rel Res.* 2005; 430: 62-71.
106. Mesko J.W., D'Antonio J. A., Capello W. N., et al. Ceramic-on-ceramic hip outcome at a 5- to 10-year interval: has it lived up to its expectations? *J Arthroplasty* 2011; 26, 172-177, doi:S0883-5403(10)00261-5 [pii]10.1016/j.arth.2010.04.029.

107. Yoon T.R., Rowe S.M., Jung S.T., et al. Osteolysis in association with a total hip arthroplasty with ceramic bearing surfaces. *J Bone Joint Surg Am* 1998; 80: 1459-1468.
108. Jarrett C.A. et al. The squeaking hip: a phenomenon of ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2009; 91, 1344-1349, doi:91/6/1344 [pii] 10.2106/ JBJS.F.00970.
109. Fowles J., Bunker J. P., Schurman, D. J. Hip surgery data yield quality indicators. *Bus Health* 1987; 4, 44-46.
110. Espehaug B., Havelin L. I., Engesaeter L. B., et al. The effect of hospital-type and operating volume on the survival of hip replacements. A review of 39,505 primary total hip replacements reported to the Norwegian Arthroplasty Register, 1988-1996. *Acta Orthop Scand* 1999; 70, 12-18.
111. Greenfield E.M., Bi Y., Ragab A.A., et al. Does endotoxin contribute to aseptic loosening of orthopedic implants?. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2005 Jan 15; 72(1):179-85. Review.
112. McKellop H.A., D'Lima D.. How have wear testing and joint simulator studies helped to discriminate among materials and designs? *J AM Acad Orthop Surg* 2008; 16 (suppl 1): S111-S119.
113. Bragdon C.R., Jasty M., Greene M., et al. Biologic fixation of total hip implants: Insights gained from a series of canine studies. *J Bone Joint Surg Am* 2004; 86 (suppl 2): 105-117.
114. Bechtold J.E., Kubic V., Soballe K. Bone ingrowth in the presence of particulate polyethylene: Synergy between interface motion and particulate polyethylene in periprosthetic tissue response. *J Bone Joint Surg Br* 2002; 84: 915-919.
115. Herberts P., Malchau H. Long-term registration has improved the quality of hip replacement. A review of the Swedish THR Register comparing 160,000 case. *Acta Orthop Scand* 2009; 71: 111-121.

116. Mulroy R.D., Harris W.H. The effect of improved cementing techniques on component loosening in total hip replacement: An 11-year radiographic review. *J Bone Joint Surg Br* 1990; 72: 757-760.
117. Stauffer R.N. Ten year results of second generation femoral cementing in total hip replacement surgery. Read at the Harvard Medical School Postgraduate Course on Total Hip Surgery. Cambridge, MA, 1991, Oct.
118. Stauffer R.N. Ten year follow up study of total hip replacement. *J Bone Joint Surg Am* 1982; 7: 983-990.
119. Barrack R.L., Mulroy R.D., Harris W.H. Improved cementing techniques and femoral component loosening in young patients with hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg* 1992; 74: 385-389.
120. Davies J.P., Jasty M., O'Connor D.O., et al. The effect of centrifuging bone cement. *J Bone Joint Surg Br* 1989; 71: 39-42.
121. Gallo, J.P., Kaminek, et al. "Particle disease. A comprehensive theory of periprosthetic osteolysis: a review." *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2002; 146(2): 21-8.
122. Alidousti H., Taylor M., Bressloff N.W. Periprosthetic wear particle migration and distribution modelling and the implication for osteolysis in cementless total hip replacement.. *J Mech Behav Biomed Mater*. 2014 Apr; 32:225-44. doi: 10.1016/j.jmbbm.2014.01.005. Epub 2014 Jan 18.
123. Gallo J., Vaculova J., Goodman S.B., et al. Contributions of human tissue analysis to understanding the mechanisms of loosening and osteolysis in total hip replacement.. *Acta Biomater*. 2014 Jun; 10(6):2354-66. doi: 10.1016/j.actbio.2014.02.003. Epub 2014 Feb 10. Review.
124. Aspenberg P., Basic N., Tägil M., et al. Reduced expression of BMP-3 due to mechanical loading: a link between mechanical stimuli and tissue differentiation. *Acta Orthop Scand*. 2000 Dec; 71(6):558-62.

125. McEvoy A.M., Jeyam, et al. "Synergistic effect of particles and cyclic pressure on cytokine production in human monocyte/macrophages: proposed role in periprosthetic osteolysis." *Bone* 2002; 30(1): 171-7.
126. Fahlgren A.M., Bostrom P., et al. "Fluid pressure and flow as a cause of bone resorption." *Acta Orthop* 2010; 81(4): 508-16.
127. Willert H.G., Ludwig J., et al. "Reaction of bone to methacrylate after hip arthroplasty: a long-term gross, light microscopic, and scanning electron microscopic study." *J Bone Joint Surg Am* 1974; 56(7): 1368-82.
128. Jasty M., Maloney W.J., et al. "Histomorphological studies of the long-term skeletal responses to well fixed cemented femoral components." *J Bone Joint Surg Am* 1990; 72(8): 1220-9.
129. Engh C.A., Hooten J.P., et al. "Evaluation of bone ingrowth in proximally and extensively porous-coated anatomic medullary locking prostheses retrieved at autopsy." *J Bone Joint Surg Am* 1995; 77(6): 903-10.
130. Burke D.W., O'Connor D.O., et al. "Micromotion of cemented and uncemented femoral components." *J Bone Joint Surg Br* 1991; 73(1): 33-7.
131. Kumar H., Kawai T., et al. "Pathogen recognition by the innate immune system." *Int Rev Immunol* 2011; 30(1): 16-34.
132. Lahdeoja T., Pajarinen J., et al. "Toll-like receptors and aseptic loosening of hip endoprosthesis-a potential to respond against danger signals?" *J Orthop Res* 2010; 28(2): 184-90.
133. Greenfield E.M., Beidelschies M.A., et al. "Bacterial pathogen-associated molecular patterns stimulate biological activity of orthopaedic wear particles by activating cognate Toll-like receptors." *J Biol Chem* 2010; 285(42): 32378-84.
134. Sun D.H., Trindade M. C., et al. "Human serum opsonization of orthopedic biomaterial particles: protein-binding and monocyte/macrophage activation in vitro." *J Biomed Mater Res A* 2003; 65(2): 290-8.

135. Pearl J. I., Ma T., et al. "Role of the Toll-like receptor pathway in the recognition of orthopedic implant wear-debris particles." *Biomaterials* 2011; 32(24): 5535-42.
136. St Pierre C.A., Chan M., et al. "Periprosthetic osteolysis: characterizing the innate immune response to titanium wear-particles." *J Orthop Res* 2010; 28(11): 1418-24.
137. Caicedo M. S., Desai R., et al. "Soluble and particulate Co-Cr-Mo alloy implant metals activate the inflammasome danger signaling pathway in human macrophages: a novel mechanism for implant debris reactivity." *J Orthop Res* 2009; 27(7): 847-54.
138. Nalepka J.L., Lee M.J., et al. "Lipopolysaccharide found in aseptic loosening of patients with inflammatory arthritis." *Clin Orthop Relat Res* 2006; 451: 229-35.
139. Dempsey K.E., Riggio M.P., et al. "Identification of bacteria on the surface of clinically infected and non-infected prosthetic hip joints removed during revision arthroplasties by 16S rRNA gene sequencing and by microbiological culture." *Arthritis Res Ther* 2007; 9(3): R46.
140. Sierra J.M., Garcia S., et al. "Relationship between the degree of osteolysis and cultures obtained by sonication of the prostheses in patients with aseptic loosening of a hip or knee arthroplasty." *Arch Orthop Trauma Surg*. Epub ahead of print , 2011 May 11.
141. Fujishiro T., Moojen D. J., et al. "Perivascular and diffuse lymphocytic inflammation are not specific for failed metal-on-metal hip implants." *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469(4): 1127-33.
142. Hailer N.P., Blaheta R.A., et al. "Elevation of circulating HLA DR(+) CD8(+) T-cells and correlation with chromium and cobalt concentrations 6 years after metal-on-metal hip arthroplasty." *Acta Orthop* 2011; 82(1): 6-12.
143. Weyand C.M., Geisler A., et al. "Oligoclonal T-cell proliferation and interferon-gamma production in periprosthetic inflammation." *Lab Invest* 1998; 78(6): 677-85.

144. Nich C., Takakubo Y., Pajarinen J., et al. Macrophages-Key cells in the response to wear debris from joint replacements. *J Biomed Mater Res A*. 2013 Oct; 101(10):3033-45. doi: 10.1002/jbm.a.34599. Epub 2013 Apr 9. Review.
145. Goldstein I. M., Roos D., et al. "Complement and immunoglobulins stimulate superoxide production by human leukocytes independently of phagocytosis." *J Clin Invest* 1975; 56(5): 1155-63.
146. Tuan R.S., Lee F.Y., et al. "What are the local and systemic biologic reactions and mediators to wear debris, and what host factors determine or modulate the biologic response to wear particles?" *J Am Acad Orthop Surg* 2008; 16 Suppl 1: S42-8.
147. Deshmane S L., Kremlev S., et al. "Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an overview." *J Interferon Cytokine Res* 2009; 29(6): 313-26.
148. Menten P., Wuyts A., et al. "Macrophage inflammatory protein-1." *Cytokine Growth Factor Rev* 2002; 13(6): 455-81.
149. Nakashima Y., Sun D.H., et al. "Induction of macrophage C-C chemokine expression by titanium alloy and bone cement particles." *J Bone Joint Surg Br* 1999; 81(1): 155-62.
150. Cook D.N. "The role of MIP-1 alpha in inflammation and hematopoiesis." *J Leukoc Biol* 1996; 59(1): 61-6.
151. Proudfoot, A.E. "Chemokine receptors: multifaceted therapeutic targets." *Nat Rev Immunol* 2002; 2(2): 106-15.
152. Baggiolini M., Clark-Lewis I. "Interleukin-8, a chemotactic and inflammatory cytokine." *FEBS Lett* 1992; 307(1): 97-101.
153. Fritz E.A., Glant T.T., et al. "Titanium particles induce the immediate early stress responsive chemokines IL-8 and MCP-1 in osteoblasts." *J Orthop Res* 2002; 20(3): 490-8.

154. Ren P.G., Huang Z., et al. "Surveillance of systemic trafficking of macrophages induced by UHMWPE particles in nude mice by noninvasive imaging." *J Biomed Mater Res A* 2010; 94(3): 706-11.
155. Ren P.G., Irani A., et al. "Continuous infusion of UHMWPE particles induces increased bone macrophages and osteolysis." *Clin Orthop Relat Res* 2011; 469(1): 113-22.
156. Ross R.D., Viridi A.S., Liu S., et al. "Particle-induced osteolysis is not accompanied by systemic remodeling but is reflected by systemic bone biomarkers." *J Orthop Res*. 2014 Jul; 32(7):967-73. doi: 10.1002/jor.22607. Epub 2014 Mar 6.
157. Goodman S.B., Chin R.C., et al. "A clinical-pathologic-biochemical study of the membrane surrounding loosened and nonloosened total hip arthroplasties." *Clin Orthop Relat Res* 1989; 244: 182-7.
158. Al-Saffar N., Revell P.A. "Differential expression of transforming growth factor-alpha and macrophage colony-stimulating factor/colony-stimulating factor-1R (c-fms) by multinucleated giant cells involved in pathological bone resorption at the site of orthopaedic implants." *J Orthop Res* 2000; 18(5): 800-7.
159. Takahashi N., MacDonald B.R., et al. "Recombinant human transforming growth factor-alpha stimulates the formation of osteoclast-like cells in long-term human marrow cultures." *J Clin Invest* 1986; 78(4): 894-8.
160. Clohisy J.C., Frazier E., et al. "RANKL is an essential cytokine mediator of polymethylmethacrylate particle-induced osteoclastogenesis." *J Orthop Res* 2003; 21(2): 202-12.
161. Theill L.E., Boyle W.J., et al. "RANK-L and RANK: T cells, bone loss, and mammalian evolution." *Annu Rev Immunol* 2002; 20: 795-823.
162. Boyle W.J., Simonet W.S., et al. "Osteoclast differentiation and activation." *Nature* 2003; 423(6937): 337-42.

163. Jiang Y., Jia T., Gong W., et al. Effects of Ti, PMMA, UHMWPE, and Co-Cr wear particles on differentiation and functions of bone marrow stromal cells. *J Biomed Mater Res A*. 2013 Oct; 101(10):2817-25. doi: 10.1002/jbm.a.34595. Epub 2013 Mar 5.
164. Jiang Y., Jia T., Wooley P.H., et al. Current research in the pathogenesis of aseptic implant loosening associated with particulate wear debris. *Acta Orthop Belg*. 2013 Feb; 79(1):1-9. Review.
165. Holt G., Murnaghan C., et al. "The Biology of Aseptic Osteolysis." *Clin Orthop Relat Res* 2007; 460: 240-252.
166. Purdue P.E., Koulouvaris P., et al. "The cellular and molecular biology of periprosthetic osteolysis." *Clin Orthop Relat Res* 2007; 454: 251-61.
167. Goodman S.B., Ma T. "Cellular chemotaxis induced by wear particles from joint replacements." *Biomaterials* 2010; 31(19): 5045-50.
168. Valladares R.D., Nich C., Zwingenberger S., et al. Toll-like receptors-2 and 4 are overexpressed in an experimental model of particle-induced osteolysis. *J Biomed Mater Res A*. 2014 Sep; 102(9):3004-11. doi: 10.1002/jbm.a.34972. Epub 2013 Oct 7.
169. Takagi M., Tamaki Y., et al. "Toll-like receptors in the interface membrane around loosening total hip replacement implants." *J Biomed Mater Res A* 2007; 81(4): 1017-26.
170. Tamaki Y., Takakubo Y., et al. "Increased expression of toll-like receptors in aseptic loose periprosthetic tissues and septic synovial membranes around total hip implants." *J Rheumatol* 2009; 36(3): 598-608.
171. Vermes C., Chandrasekaran R., et al. "The effects of particulate wear debris, cytokines, and growth factors on the functions of MG-63 osteoblasts." *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83-A(2): 201-11.

172. Mandelin J., Li T.F., et al. "Interface tissue fibroblasts from loose total hip replacement prosthesis produce receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand, osteoprotegerin, and cathepsin K." *J Rheumatol* 2005; 32(4): 713-20.
173. Mandelin J., Li T.F., et al. "Imbalance of RANKL/RANK/OPG system in interface tissue in loosening of total hip replacement." *J Bone Joint Surg Br* 2003; 85(8): 1196-201.
174. Kim K.J., Kotake S., et al. "Osteoprotegerin inhibits in vitro mouse osteoclast formation induced by joint fluid from failed total hip arthroplasty." *J Biomed Mater Res* 2001; 58(4): 393-400.
175. Mandelin J., Liljestrom M., et al. "Pseudosynovial fluid from loosened total hip prosthesis induces osteoclast formation." *J Biomed Mater Res B Appl Biomater* 2005; 74(1): 582-8.
176. Childs L.M., Goater J.J., et al. "Efficacy of etanercept for wear debris-induced osteolysis." *J Bone Miner Res* 2001; 16(2): 338-47.
177. Childs L.M., Paschalis E.P., et al. "In vivo RANK signaling blockade using the receptor activator of NF-kappaB:Fc effectively prevents and ameliorates wear debris-induced osteolysis via osteoclast depletion without inhibiting osteogenesis." *J Bone Miner Res* 2002; 17(2): 192-9.
178. Ulrich-Vinther M., Carmody E.E., et al. "Recombinant adeno-associated virus-mediated osteoprotegerin gene therapy inhibits wear debris-induced osteolysis." *J Bone Joint Surg Am* 2002; 84-A(8): 1405-12.
179. Goodman S.B., Huie P., et al. "Cellular profile and cytokine production at prosthetic interfaces. Study of tissues retrieved from revised hip and knee replacements." *J Bone Joint Surg Br* 1998; 80(3): 531-9.
180. Ma J., Chen T., et al. "Regulation of macrophage activation." *Cell Mol Life Sci* 2003; 60(11): 2334-46.
181. Anderson J.M., A. Rodriguez, et al. "Foreign body reaction to biomaterials." *Seminars in Immunology* 2008; 20(2): 86-100.

182. Koreny T., Tunyogi-Csapo M., et al. "The role of fibroblasts and fibroblast-derived factors in periprosthetic osteolysis." *Arthritis Rheum* 2006; 54(10): 3221-32.
183. Buckley C.D. "Why does chronic inflammation persist: An unexpected role for fibroblasts." *Immunol Lett* 2011; 138(1): 12-4.
184. Anderson J. M. In vitro and in vivo monocyte, macrophage, foreign body giant cell, and lymphocyte interactions with biomaterials. In: *Biological interactions on material surfaces*. Eds. D. A. Puleo, Bizios, R. Dordrecht, Springer 2009; 225-244.
185. Djaafar S.D., Pierroz D., et al. "Inhibition of T cell-dependent and RANKL-dependent osteoclastogenic processes associated with high levels of bone mass in interleukin-15 receptor-deficient mice." *Arthritis Rheum* 2010; 62(11): 3300-10.
186. Huss R.S., Huddleston J.I., et al. "Synovial tissue-infiltrating natural killer cells in osteoarthritis and periprosthetic inflammation." *Arthritis Rheum* 2010; 62(12): 3799-805.
187. Granchi D., Amato I., et al. "Molecular basis of osteoclastogenesis induced by osteoblasts exposed to wear particles." *Biomaterials* 2005; 26(15): 2371-9.
188. Fujii J., Yasunaga Y., et al. "Wear debris stimulates bone-resorbing factor expression in the fibroblasts and osteoblasts." *Hip Int* 2011.
189. Stanley K.T., VanDort C., et al. "Immunocompetent properties of human osteoblasts: interactions with T lymphocytes." *J Bone Miner Res* 2006; 21(1): 29-36.
190. Anderson J. M., Rodriguez A., et al. "Foreign body reaction to biomaterials." *Seminars in Immunology* 2008; 20(2): 86-100.
191. Hallab N.J., Jacobs J.J. "Biologic effects of implant debris." *Bull NYU Hosp Jt Dis* 2009; 67(2): 182-8.
192. Hallab N.J., Caicedo M., et al. "Th1 type lymphocyte reactivity to metals in patients with total hip arthroplasty." *J Orthop Surg Res* 2008; 3: 6.

193. Summer B., Paul C., et al. "Nickel (Ni) allergic patients with complications to Ni containing joint replacement show preferential IL-17 type reactivity to Ni." *Contact Dermatitis* 2010; 63(1): 15-22.
194. Cadosch D., Chan E., et al. "Metal is not inert: role of metal ions released by biocorrosion in aseptic loosening--current concepts." *J Biomed Mater Res A* 2009; 91(4): 1252-62.
195. Kumazawa R., Watari F., et al. "Effects of Ti ions and particles on neutrophil function and morphology." *Biomaterials* 2002; 23(17): 3757-64.
196. Cadosch D., Al-Mushaiqri M. S., et al. "Biocorrosion and uptake of titanium by human osteoclasts." *J Biomed Mater Res A* 2010; 95(4): 1004-10.
197. Cadosch D., Gautschi O.P., et al. "Titanium induced production of chemokines CCL17/TARC and CCL22/MDC in human osteoclasts and osteoblasts." *J Biomed Mater Res A* 2010; 92(2): 475-83.
198. Kim Y.H. Comparison of polyethylene wear associated with cobalt-chromium and zirconia heads after total hip replacement. A prospective, randomized study. *J Bone Joint Surg Am*, 2005; 87(8): 1769-1776.
199. Urban J.A., et al. Ceramic-on-polyethylene bearing surfaces in total hip arthroplasty: seventeen to twenty-one year results. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83, 2001: 1688–1694
200. Yoshitomi H., et al. Manufacturers Affect Clinical Results of THA with Zirconia Heads A Systematic Review. *Clin Orthop Relat Res*, 467, 2009: 2349–2355.
201. Garvin K.L., et al. Wear Analysis in THA Utilizing Oxidized Zirconium and Crosslinked Polyethylene. *Clin Orthop Relat Res* 2009; 467: 141–145.
202. Clarke I.C., Gustafson A. Clinical and hip simulator comparisons of ceramic-on-polyethylene and metal-on-polyethylene wear. *Clin Orthop Relat Res* 2000; 379: 34– 40.

203. Lundberga J.H., et al. Problematic sites of third body embedment in polyethylene for total hip wear acceleration. *Journal of Biomechanics* 2006; 39: 1208–1212.
204. McKellop H., et al. Development of an extremely wear-resistant ultrahigh molecular weight polyethylene for total hip replacements. *J Orthop Res* 1999; 17: 157–167.
205. Röhrli S.M., et al. Very low wear of non-remelted highly-linked polyethylene cups. An RSA study lasting up to 6 years. *Acta Orthop*, 2007; 78(6): 739-745.
206. Digas G., et al. 5-year experience of highly cross-linked polyethylene in cemented and uncemented sockets. Two randomized studies using radiostereometric analysis. *Acta Orthop* 2007; 78(6): 746-754.
207. Digas G., et al. Increase in early polyethylene wear after sterilization with ethylene oxide: radiostereometric analyses of 201 total hips. *Acta Orthop Scand*, 2003; 74: 531-541.
208. Moore K.D., et al. Early failure of a cross-linked polyethylene acetabular liner. A case report. *J Bone Joint Surg Am*, 2008; 90: 2499–2504.
209. Bradford L., et al. Early failure due to osteolysis in highly cross-linked ultrahigh molecular weight polyethylene: a case report. *J Bone Joint Surg Am*, 2004; 86: 105.
210. Udofia I.J., Jin Z.M. Elastohydrodynamic lubrication analysis of metal-on-metal hip resurfacing prostheses. *J. Biomech* 2003; 36: 537–544.
211. Affatato S., et al. Predictive role of the lambda ratio in the evaluation of metal-on-metal total hip replacement. *Proc Inst Mech Eng* 2008; 222,: 617-628.
212. Chan F.W., et al. Engineering issues and wear performance of metal on metal hip implants. *Clin Orthop Relat Res* 1996; 333: 96-107.
213. Rieker C.B., et al. Influence of the clearance on in-vitro tribology of large diameter metal-on-metal articulations pertaining to resurfacing hip implants. *Orthop Clin North Am* 2005; 36: 135-142.

214. Smith S.L., et al. The effect of femoral head diameter upon lubrication and wear of metal-on-metal total hip replacements. *Proc Inst Mech Eng* 2001; 215: 161-170.
215. Chan F.W., et al. Wear and lubrication of metal-on-metal hip implants. *Clin Orthop Relat Res* 1999; 369: 10-24.
216. Williams S., et al. Comparative wear under different conditions of surface-engineered metal-on-metal bearings for total hip arthroplasty. *J Arthroplasty*, 2004; 19: 112-117.
217. Skipor A.K., et al. Serum and urine metal levels in patients with metal-on-metal surface arthroplasty. *J Mater Sci Mater Med* 2002; 13:1227-1234.
218. Hart A.J., et al. Circulating levels of cobalt and chromium from metal-on-metal hip replacement are associated with CD8T-cell lymphopenia. *J Bone Joint Surg Br*, 2009; 91: 835-842.
219. Grosse S., Haugland H.K., Lilleng P., et al. Wear particles and ions from cemented and uncemented titanium-based hip prostheses-A histological and chemical analysis of retrieval material.. *J Biomed Mater Res B Appl Biomater*. 2015 Apr; 103(3):709-17. doi: 10.1002/jbm.b.33243. Epub 2014 Jul 23.
220. Malviya A et al. Metal-on-Metal total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 1675-1683.
221. Savarino L., et al. Differences in ion release after ceramic-on-ceramic and metal-on-metal total hip replacement. Medium-term follow-up. *J Bone Joint Surg Br* 2006; 88: 472-476.
222. Posada O.M., Gilmour D., Tate R.J. CoCr wear particles generated from CoCr alloy metal-on-metal hip replacements, and cobalt ions stimulate apoptosis and expression of general toxicology-related genes in monocyte-like U937 cells. *Toxicol Appl Pharmacol*. 2014 Oct 2; 281(1):125-135. doi: 10.1016/j.taap.2014.09.010. [Epub ahead of print].

223. Hasegawa M., Yoshida K., Wakabayashi H., et al. Prevalence of adverse reactions to metal debris following metal-on-metal THA. *Orthopedics*. 2013 May; 36(5):e606-12. doi: 10.3928/01477447-20130426-23.
224. MacDonald S.J. Can a safe level for metal ions in patients with metal-on-metal total hip arthroplasties be determined? *J Arthroplasty*, 2004; 19 (Suppl 3): 71-77.
225. Brodner W., et al. Serum cobalt levels after metal-on-metal total hip arthroplasty. *J Bone Joint Surg Am* 2003; 85: 2168-2173.
226. Kwon Y.M, et al. Dose-dependent cytotoxicity of clinically relevant cobalt nanoparticles and ions on macrophages in vitro. *Biomed Mater* 2009; 4: 18-25.
227. Huber M., et al. Postmortem Study of Femoral Osteolysis Associated with Metal-on-Metal Articulation in Total Hip Replacement; An Analysis of Nine Cases. *J Bone Joint Surg Am* 2010; 92: 1720-1731.
228. Bhamra M.S., Case C.P. Biological effects of metal-on-metal hip replacements. *Proc Inst Mech Eng* 2006; 220: 379-84.
229. Hallab N., et al. Metal sensitivity in patients with orthopaedic implants. *J Bone Joint Surg Am* 2001; 83: 428-36.
230. Whittingham-Jones P.M., et al. Immune Responses in Patients with Metal-on-Metal Hip Articulations: A Long-term Follow-up. *J Arthroplasty*, 2008; 23(8): 1212-1218.
231. Campbell P.A., et al. An unusual lymphocytic perivascular infiltration in tissues around contemporary metal-on-metal joint replacements. *J Bone Joint Surg Am*, 2005; 87:18-27.
232. Urban R.M., et al. Dissemination of wear particles to liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. *J Bone Joint Surg Am*, 2000; 82: 457-477.
233. Bierbaum B.E., et al. Ceramic-on-ceramic bearings in total hip arthroplasty. *Clin Orthop Relat Res* 2002; 405: 158-63.

234. D'Antonio J., et al. Ceramic Materials as Bearing Surfaces for THA. *J Am Acad Orthop Surg* 2009; 17: 63-68.
235. Affatato S., et al. Wear behaviour of crosslinked PE assessed in vitro under severe conditions. *Biomaterials* 2005; 26: 3259–3267.
236. Fernandez-Fairen M., et al. Aging of Retrieved Zirconia Femoral Heads. *Clin Orthop Relat Res* 2007; 462: 122–129.
237. Capello W.N., et al. Ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty: update. *J Arthroplasty* 2008; 23: 39–43.
238. Hatton A., et al. Alumina-alumina artificial hip joints: Part I. A histological analysis and characterisation of wear debris by laser capture microdissection of tissues retrieved at revision. *Biomaterials* 2002; 23: 3429.
239. Lerouge S., et al. Ceramic-ceramic and metal-polyethylene total hip replacements comparison of pseudomembranes after loosening. *J Bone Joint Surg Br* 1997; 79B: 135.
240. Nam K.W., et al. Alumina-Debris-Induced Osteolysis in Contemporary Alumina-on-Alumina Total Hip Arthroplasty A Case Report. *J Bone Joint Surg Am* 2007; 89: 2499-2503.
241. Mehmood S., et al. Review of ceramic-on-ceramic total hip arthroplasty. *J Surg Ortho Adv* 2008; 17: 45–50.
242. Barrack R.L., et al. Concerns about ceramics in THA. *Clin Orthop Relat Res*, 2004; 429: 73–79.
243. Min B.W., et al. The Delayed Fracture of a Ceramic Insert With Modern Ceramic Total Hip Replacement. *J Arthroplasty* 2007; 22(1): 136-139.
244. Muratore M., Quarta E., Quarta L., et al. Ibandronate and cementless total hip arthroplasty: densitometric measurement of periprosthetic bone mass and new therapeutic approach to the prevention of aseptic loosening.. *Clin Cases Miner Bone Metab.* 2012 Jan; 9(1):50-5. Epub 2012 May 29.

245. Prieto-Alhambra D., Lalmohamed A., Abrahamsen B., et al. Oral bisphosphonate use and total knee/hip implant survival: validation of results in an external population-based cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2014 Nov; 66(11):3233-40. doi: 10.1002/art.38789.
246. Liu X., Zhu S., Cui J., et al. Strontium ranelate inhibits titanium-particle-induced osteolysis by restraining inflammatory osteoclastogenesis in vivo.. *Acta Biomater.* 2014 Nov; 10(11):4912-8. doi: 10.1016/j.actbio.2014.07.025. Epub 2014 Jul 28.
247. Vallés G., Pérez C., Boré A., et al. Simvastatin prevents the induction of interleukin-6 gene expression by titanium particles in human osteoblastic cells. *Acta Biomater.* 2013 Jan; 9(1):4916-25. doi: 10.1016/j.actbio.2012.08.027. Epub 2012 Aug 23.
248. Lübbecke A., Garavaglia G., Rothman K.J., et al. Statins may reduce femoral osteolysis in patients with total Hip arthroplasty. *J Orthop Res.* 2013 May; 31(5):814-20. doi: 10.1002/jor.22262. Epub 2012 Nov 8.
249. Landgraeber S., Putz S., Schlattjan M., et al. Canbay A Adiponectin attenuates osteolysis in aseptic loosening of total hip replacements.. *Acta Biomater.* 2014 Jan; 10(1):384-93. doi: 10.1016/j.actbio.2013.08.031. Epub 2013 Aug 27.
250. Liu S., Virdi A.S., Sena K. Sumner DR Sclerostin antibody prevents particle-induced implant loosening by stimulating bone formation and inhibiting bone resorption in a rat model.. *Arthritis Rheum.* 2012 Dec; 64(12):4012-20. doi: 10.1002/art.37697.
251. Goodman S.B., Gibon E., Pajarinen J., et al. Novel biological strategies for treatment of wear particle-induced periprosthetic osteolysis of orthopaedic implants for joint replacement.. *J R Soc Interface.* 2014 Jan 29; 11(93):20130962. doi: 10.1098/rsif.2013.0962. Print 2014 Apr 6. Review.
252. Antonios J.K., Yao Z., Li C. et al. Macrophage polarization in response to wear particles in vitro.. *Cell Mol Immunol.* 2013 Nov; 10(6):471-82. doi: 10.1038/cmi.2013.39. Epub 2013 Sep 9.